

Neue therapeutische Wege auch bei fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit

ANNEGRET CZERNOTTA

Demenzerkrankungen sind ein zentrales Problem des Gesundheits- und Sozialwesens. Häufigste Form der Demenzen ist die Alzheimer-Krankheit. Zwar gab es innerhalb der letzten Jahre grosse therapeutische Fortschritte, am pathogenetischen Mechanismus der Krankheit konnten die bisher verfügbaren Medikamente allerdings nicht angreifen. An der «Fortbildung zur Alzheimer-Krankheit» an der Universitätsklinik für Klinische Psychiatrie vom 13. November in Bern diskutierten Experten neue Erkenntnisse in der Ätiologie der Alzheimer-Krankheit, über diagnostische Kriterien und neue Behandlungsoptionen.

Das Alzheimer-Forum Schweiz schätzt, dass 6 bis 8 Prozent aller 65-Jährigen und 30 Prozent der über 85-Jährigen von Alzheimer betroffen sind. «Durch die Umkehrung der Bevölkerungspyramide könnte es im Jahre 2030 sogar eine Verdoppelung der Anzahl dementer Menschen geben», stellte Prof. Dr. W.K. Strik, Direktor der Universitätsklinik für Klinische Psychiatrie mit Gerontopsychiatrischer Abteilung Bern, einleitend an der Fortbildungsveranstaltung zur Alzheimer Krankheit in Bern fest. Aber die Konsequenzen sind nicht nur medizinischer und sozialer Natur. «Je schneller die Beeinträchtigung des Alltags aufgrund der Alzheimer-Krankheit fortschreitet, desto häufiger muss der

Auf den Inhalt der Beiträge in der Rubrik Pharma Forum nimmt die Redaktion keinen Einfluss. Die Verantwortung trägt der Autor oder die auftraggebende Firma.

Betreuungsstandard neu angepasst werden und umso höher sind die Kosten für das Gesundheitssystem», erklärte Strik. Der genaue Krankheitsmechanismus sei nach wie vor unbekannt, berichtete Prof. Dr. L.O. Wahlund, Leiter der Geriatrischen Klinik am Hud-dinge-Universitätskrankenhaus Stockholm: «Zu den zentralen histopathologischen Läsionen der Alzheimer-Demenz (AD) zählen die senilen Plaques und die neurofibrillären Bündel. Die physiologische Bedeutung bleibt allerdings weiterhin unklar. Für Alzheimer gibt es zudem eine starke genetische Komponente. Das ApoE4-Allel fungiert beispielsweise als Risikofaktor.» Besser belegt, so Wahlund, seien die Beteiligung der Transmittersysteme, wie das cholinerge System, und die mögliche neurotoxische Wirkung von Glutamat und deren Behandlung.

Neuropsychologische Abklärung – wichtiges diagnostisches Instrument

Veränderungen, die mit einer AD einhergehen, bestehen in kognitiven Leistungseinbussen, psychischen Symptomen sowie psychosozialen Einschränkungen. Die genaue Ermittlung des Ausmasses einer kognitiven Störung ist derzeit das wichtigste diagnostische Instrument bei vermuteter Demenz. Indes werde in der Praxis trotz diagnostischer Leitlinien nur ein Bruchteil der Demenzpatienten identifiziert und darum erst mit Verzögerung adäquat therapiert, kritisierte Dr. Dipl.-Psych. P. Calabrese, Leiter der neuropsychologischen Abteilung

und Ambulanz der Universitätsklinik Bochum. Deshalb sollte das Hauptaugenmerk in der Primärdiagnostik auf diese Aspekte gerichtet werden. «Häufig stellt

sich die Frage, ob Defizite wie eine Gedächtnisstörung «natürliche» Alterserscheinungen sind oder als Vorboten einer demenziellen

Erkrankung zu verstehen

sind», meinte Calabrese. In diesem Zusammenhang wird das Konzept des MCI (Mild Cognitive Impairment) diskutiert. Das wesentliche Unterscheidungskriterium zwischen einem MCI und einer Demenz ist die Tatsache, dass MCI-Patienten in ihrer sozialen Kompetenz nicht beeinträchtigt sind. Problematisch ist auch die Abgrenzung zur Depression. Allerdings ist bei Dementen das Arbeitsgedächtnis gestört. Hingegen bleibe bei Depressiven der Arbeitsspeicher funktionsfähig, nur seien die Patienten leicht ablenkbar, erklärte Calabrese.

Neuer Behandlungsansatz mit Memantine

Dass die neuropsychologische Abklärung wichtig ist, bestätigte auch Prof. Dr. C.W. Hess, Direktor der neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Inselspital Bern. «Zur Differenzialdiagnostik bedarf es eines

eingehenden Neurostatus. Ein MRI kann helfen, andere Ursachen auszuschliessen, allerdings zeigt es kleinste zerebrale Veränderungen nicht auf.»

Weiterhin gehörten ein obligates Screening, unter anderem des Vitamins B₁₂, und die Lues-Serologie dazu, so Hess. Ein neuer Ansatz in der Behand-

«Je schneller die Alzheimer-Erkrankung fortschreitet, desto höher sind die Kosten.»

Prof. Dr. W.K. Strik

«Es wird noch Jahre dauern, bis ursächlich wirksame Medikamente auf dem Markt sind.»

Prof. Dr. C. Hock

Neue therapeutische Wege auch bei fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit

lung von mittelschweren bis schweren Demenzen wurde von Prof. Dr. J. Kornhuber, Direktor der Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Erlangen-Nürnberg, vorgestellt. Die nun auch in der Schweiz zugelassene,

«Die Prävalenz der Alzheimer-Demenz ist verteilt über die ganze Welt gleich, entscheidend ist allerdings das Durchschnittsalter der Bevölkerung.»

Prof. Dr. L.O. Wahlund

kassenpflichtige Substanz Memantine (Ebixa®) greift direkt in den pathogenetischen Mechanismus der Demenz ein. Memantine ist ein Glutamat-Modulator, der am NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor als nichtkompetitiver Antagonist wirkt. Bei der Alzheimer-Erkrankung erfolgt die Glutamat-Freisetzung verstärkt. Memantine blockiert den NMDA-Kanal partiell, sodass die von Glutamat-vermittelten Lern- und Gedächtnisvorgänge wieder möglich sind, schützt gleichzeitig vor den exzitotoxischen Wirkungen der pathologisch erhöhten Glutamat-Konzentration und verhindert das chronische Absterben der

«Memantine verbessert die Signalübertragung und dadurch die kognitiven Fähigkeiten. Gleichzeitig wirkt es neuroprotektiv.»

Prof. Dr. J. Kornhuber

Nervenzellen. «Bei der Alzheimer-Krankheit «rauscht» gewissermassen ständig die «Leitung», und Lern- und Erinnerungsimpulse bleiben ungehört. Memantine verbessert die Signalübertragung, bewirkt dadurch eine Verbesserung der Kognition

und ist gleichzeitig neuroprotektiv», erläuterte Kornhuber. In klinischen Studien unterschied sich Memantine in der Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse nicht von Placebo (1).

Zukünftige Therapieentwicklungen

«Mit den Cholinesterasehemmer wurde die erste Hürde in der Behandlung der leichten bis mittelschweren AD genommen. Mit den NMDA-Rezeptorantagonisten steht jetzt auch eine Option zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD zur Verfügung», berichtete Prof. Dr.

«Bei Demenzen ist das Arbeitsgedächtnis gestört. Hingegen ist bei der Depression der Arbeitsspeicher gut, aber der Betroffene leicht ablenkbar.»

Dr. Dipl.-Psych. P. Calabrese

K. Maurer, Direktor der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Frankfurt/Main. Wegen der guten Wirksamkeit der Kombination der beiden Medikamentengruppen ist diese eine weitere Option: «In der Studie von Tariot et al. war die Verträglichkeit gut (2). Unter beiden Medikamenten entwickelte sich der ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) positiv», so Maurer.

Und wie sieht die zukünftige Therapie aus? «Intensiv erforscht werden Strategien zur Beeinflussung der Amyloid-Ablagerungen. Neue Ansätze sind eine Hemmung der Sekretasen, synthetische Peptide (so genannte Beta-Sheet-Breaker), NMDA-Antagonisten, Antiphlogistika, Statine und die Immunisierung», erklärte Prof. Dr. C. Hock, Chefarzt der Abteilung für psychiatrische Forschung an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich. «Die Impfung beim Menschen zeigte beispielsweise in der Phase I

«In der Abklärung einer Alzheimer-Demenz hilft das MRI, um andere Ursachen auszuschliessen, aber kleinste Läsionen zeigt es nicht an.»

Prof. Dr. C.W. Hess

eine gute Verträglichkeit, in der Phase II traten dann gehäuft Meningoenzephalitiden auf. Die Entwicklung für erste therapeutische Einsätze ursächlich wirksamer Medikamente wird noch Jahre dauern», stellte Hock abschliessend fest. ●

1. B. Reisberg et al.: *The New England Journal of Medicine*, 348 (14): 1333–1341, 2003.

2. P. Tariot et al.: *Memantine/donepezil dual-therapy is superior to placebo/donepezil therapy for moderate to severe Alzheimer's disease*. Poster presented at the 6th International Conference on Alzheimer's disease, Spain May 2003.

Annegret Czernotta

Weitere Informationen:

Lundbeck (Schweiz) AG
Cherstrasse 4
8152 Glattbrugg
Tel. 01-874 34 34
Fax 01-874 34 44