

Neue Wege der Frühdiagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz

Alzheimer Patienten jetzt behandeln!

Die soziodemographischen Entwicklungen, mit zunehmender Alterung der Gesellschaft, führten u.a. auch zur starken Zunahme dementieller Erkrankungen in den letzten Jahren, so dass Demenzursachen, insbesondere die Alzheimererkrankung, in der allgemein- und fachärztlichen Praxis eine zunehmende Rolle spielen. Heute leiden ca. 1,0 - 1,5 Millionen Menschen in Deutschland an einer Demenzerkrankung, wobei die Alzheimer-Demenz mit 60 bis 80% die bei weitem häufigste dementielle Erkrankung ist. Der Leidensdruck für Patienten und Angehörige ist enorm. Die direkten und indirekten Kosten, die durch die Alzheimer-Demenz verursacht werden, belaufen sich jährlich auf schätzungsweise 20 Milliarden DM. Die Wirksamkeit einer symptomatischen antidementiven Behandlung bei Alzheimer-Demenz Patienten konnte in den letzten Jahren überzeugend nachgewiesen werden. Ein modernes Antidementivum sollte auf drei Ebenen wirken: Zum einen auf die Kognition des Patienten, d.h. Kurz- und Langzeitgedächtnis, Orientierung, sprachliche Funktionen etc. Weitere wichtige Behandlungsziele sind der Erhalt der Lebensqualität und der Alltagskompetenz des Patienten und die Verringerung der Belastung der Angehörigen bzw. Pflegepersonen. Dem behandelnden Arzt stehen heute bereits wirksame Präparate zur Verfügung, so dass der therapeutische Nihilismus früherer Jahre in der Demenztherapie, heute auf keinen Fall mehr angebracht ist.

Zukunftsperspektiven der Alzheimer Therapie

Kausale Therapiestrategien im Sinne einer Heilung oder einer Verzögerung der pathophysiologischen Progression stehen bisher nicht zur Verfügung. Während die verfügbaren Cholinesterasehemmer, Memantine und Ginkgo biloba eine symptomatische Wirkung bei Alzheimer Patienten belegt haben, zielen neuere Ansätze insbesondere darauf ab, die Progression der Erkrankung zu verhindern. In klinischen und experimentellen Studien werden Substanzen intensiv untersucht, die z.B. den Amyloidstoffwechsel verlangsamen oder antiinflammatorisch wirken. Epidemiologische Studien weisen zudem auf eine prophylaktische Wirkung von Östrogenen und Statinen hin. Als Unterstützung könnten sich auch Vitamine bzw. Antioxidantien erweisen. Neu entwickelte Substanzen, derzeit in klinischer Prüfung, sind z.B. Modulatoren der glutamatergen Neurotransmission und Stimulatoren der Nervenwachstumsfaktorsynthese. Die aktuell verfügbaren Therapieansätze machen einen frühen Behandlungsbeginn und eine genügend lange Therapiedauer für die Patienten wünschenswert. Dies setzt eine möglichst frühe klinische Diagnose voraus. Die Früh- und Differentialdiagnose dementieller Erkrankungen ist insbesondere Aufgabe von Spezialeinrichtungen, die als Gedächtnissprechstunden oder Memorykliniken in vielen größeren deutschen Städten etabliert sind.

Perspektiven der Alzheimer Frühdiagnostik mithilfe moderner klinischer Forschung

Die Alzheimererkrankung kommt nicht aus heiterem Himmel. Schon 15 bis 30 Jahre vor den ersten diskreten klinischen Zeichen beginnt die Amyloidablagerung und die Bildung neurofibrillärer Bündel im Gehirn. Mit neu entwickelten bildgebenden Verfahren und

laborchemischen Tests könnte es gelingen, die Krankheit sehr viel früher als heute zu erfassen, also bereits im Stadium der leichten kognitiven Störung (prädementielles Stadium) bzw. sogar im präklinischen Stadium. So „gescreente“ Patienten könnten wesentlich früher und damit auch effizienter behandelt werden. Die Etablierung potentieller biologischer Prädiktoren für die frühe Vorhersage einer Alzheimer-Demenz ist aktuell in einem besonders dynamischen und für die Klinik entscheidenden Stadium. Prototypverfahren und -marker werden aktuell in grossen Netzwerkinitiativen national und international evaluiert und etabliert. So ist zu erwarten, dass es in Zukunft aus der Kombination von Risikomarkern aus verschiedenen methodischen Bereichen (z.B. Vermessung des Hippocampusvolumen mithilfe der MRT, Darstellung des kortikalen Hypometabolismus in der PET, Messung des erhöhten Gesamt- oder phosphoryliertes Tau-Proteins im Nervenwasser) möglich sein wird, für einen einzelnen Patienten in einem frühen Krankheitsstadium mit nur diskreten kognitiven Ausfällen (Leichte kognitive Störung) ein sehr genaues Wahrscheinlichkeitsmaß für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz -Pathologie im Gehirn anzugeben.

Entwicklung spezifischer „biologischer Marker“ der Alzheimer Demenz

Bislang gab es noch keinen Biomarker, der im klinischen Alltag mit ausreichender Sicherheit zur spezifischen Diagnose einer Alzheimer-Demenz herangezogen werden konnte. Veränderungen für die Pathologie der Alzheimer-Demenz charakteristischer Proteine konnten jetzt jedoch im Liquor von Alzheimer-Demenz-Patienten nachgewiesen werden. Neben dem Tau-Protein und A β 1-42-Peptiden ist insbesondere das phosphorylierte Tau-Protein ein vielversprechender und möglicherweise spezifischer Parameter für die AD. Ein an Threonin 231 phosphoryliertes Tau Protein (p-tau231) scheint spezifisch für die Alzheimererkrankung zu sein und tritt sehr früh im Verlauf der Erkrankung auf. Mit dem Nachweis dieses Proteins im Nervenwasser könnte in Zukunft die Diagnose einer Alzheimererkrankung wesentlich früher und sicherer erfolgen als bisher. Dieses Verfahren wird aktuell international federführend von dem Münchner Alzheimer Gedächtniszentrum international evaluiert.

Entwicklung neuer Methoden mithilfe moderner bildgebender Verfahren (Neuroimaging)

Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren, basierend auf fortentwickelten computer-gestützten Tomographen und speziell entwickelte Auswertesoftware für die Bestimmung spezifischer Gehirnstrukturen lassen sich nicht nur andere Ursachen für ein dementielles Syndrom ausschließen, sondern direkt Gehirnveränderungen nachweisen, die positiv auf das Vorliegen einer Alzheimererkrankung hinweisen. Solche positiven Marker der Alzheimererkrankung sind vor allem der Substanzverlust in Hirnregionen, die einen starken Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung haben, also der Hippocampus und der Entorhinalkortex, zwei Strukturen die an der Innenseite des Schläfenlappens verborgen liegen, aber mit den Mitteln der Kernspintomographie sichtbar gemacht und vermessen werden können. Auch andere Gehirnveränderungen, die für die Alzheimererkrankung charakteristisch sind, etwa der Faserverlust des Balkens (Corpus callosum), der beide Hirnhälften verbindet, oder eine Abnahme der Dichte und der Dicke des Hirnmantels lassen sich mit der modernen Kernspintomographie abbilden.

Weitere Ansätze zur früheren Erfassung von neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn konnten zudem durch die sogenannte funktionelle Bildgebung erreicht werden, bei der ein Rückgang oder eine Veränderungen der Aktivierbarkeit der Hirnrinde gemessen wird. Seit neustem kann der Untergang von Nervenfasern und Leitungsbahnen im Gehirn durch die Methode des sogenannten Diffusion Tensor Imaging (DTI) direkt visualisiert werden. Durch die Kombination dieser Verfahren, also der morphologischen Bildgebung, der funktionellen Bildgebung und der DTI ergibt sich in näherer Zukunft die Möglichkeit, Patienten in frühen Stadien oder Vorstadien dementieller Erkrankungen sicherer als bisher zu diagnostizieren und ihnen so eine spezifische Therapie zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung zukommen zu lassen, wodurch ein optimaler Nutzen der Behandlung für den Patienten gewährleistet wird. Zugleich kann mit diesen Verfahren die Wirksamkeit einer aktuellen oder zukünftigen Behandlung auf die Gehirnveränderungen, die dem dementiellen Abbau zugrunde liegen, direkt gezeigt werden.

In Kombination mit bildgebenden Verfahren, die die Funktion des Gehirns abbilden können, etwa der Positronenemissionstomographie (PET), die direkt den Zuckerstoffwechsel der Nervenzellen darstellt, oder der funktionellen Kernspintomographie (fMRT), die die Aktivierung von Nervenzellverbänden bei einer Gedächtnisleistung zeigt, lässt sich so die Diagnose der Alzheimererkrankung früher und mit höherer Sicherheit stellen. Darüber hinaus kann die Wirkung einer Behandlung auf die Hirnstruktur und -funktion beim einzelnen Patienten im Krankheitsverlauf dargestellt werden, wodurch eine optimierte Behandlung des Einzelnen und eine raschere Entwicklung neuer Behandlungsansätze möglich wird.

Sowohl die Untersuchung von Biomarker-Proteinen im Liquor, als auch die Untersuchung von positiven Krankheitsmarkern in der Bildgebung, ist bisher noch nicht Teil der klinischen Routinediagnostik bei Demenzerkrankungen, obwohl beide Verfahren mittlerweile in zahlreichen nationalen und internationalen wissenschaftliche Studien umfangreich dokumentiert sind. Das im letzten Jahr begonnene Kompetenznetz Demenzen, ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderter Zusammenschluss deutscher universitärer Expertenzentren in der klinischen Demenzforschung, hat sich zur Aufgabe gemacht, diese neuen Verfahren auf ihre Anwendbarkeit in der klinischen Routine hin zu testen und die am besten etablierten Verfahren in die klinische Patientenversorgung zu überführen.

Nationale und Internationale Alzheimer Forschungs-Netzwerke

Das Alzheimer Gedächtniszentrum an der LMU München, ist als Referenzzentrum des Netzwerkes für die Bereiche Bildgebung und als ein Kernzentrum der Liquorforschung ganz wesentlich an der Umsetzung dieser Ziele beteiligt. Weiter ist das LMU-Zentrum beteiligt an der grossen Alzheimer Initiative der Nationalen Gesundheitsbehörde der USA (National Institutes of Health (NIH), National Institute on Aging (NIA)), die in diesem Jahr beginnen soll.

Priv.-Doz. Dr. med. Harald Hampel

Alzheimer Gedächtniszentrum

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität
Nussbaumstr.7
80336 München

Telefon (Sekretariat): 089-5160-5877
Fax: 089-5160-5856
E-mail: hampel@psy.med.uni-muenchen.de