

Diagnose und medikamentöse Therapie

frühzeitiges Erkennen sichert wirksame Hilfe

Prof. Dr. Ron Ferszt
Freie Universität Berlin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Abteilung für Gerontopsychiatrie
Eschenallee 3, 14050 Berlin, Tel. 030 / 84 45 - 8302

Tonbandprotokoll erstellt von Simone Stridde, überarbeitet von Prof. Dr. Ferszt

Gestatten Sie mir, dass ich Ihnen zur Einleitung von meiner Großmutter erzähle. Sie stand damals im 84. Lebensjahr und lebte in Potsdam. Sie lebte ganz allein von einem Sammel-surium bizarr zusammengekaufter Konserven, denn sie vergaß immer die Hälfte dessen, was sie einkaufen sollte. Sie besuchte uns nur selten. Wenn sie dann kam, traf sie fast immer drei Tage zu spät ein, weil sie Termine durcheinander brachte. In West-Berlin angekommen, verlief sie sich. Als ich sie das letzte Mal sah, erkannte sie mich nicht mehr. Sie ist dann in ein Pflegeheim in der Nähe von Potsdam gekommen, und ich habe sie nie wiedergesehen.

Meine Damen und Herren, das war im Jahre 1960. Keiner von uns ist damals auf den Gedanken gekommen, diese 84jährige, etwas betuliche Dame als krank zu bezeichnen. Man nannte ihren Zustand „Hirnverkalkung“ und es galt als Schicksal alter Menschen, „kognitive Einbußen zu erleiden“, also dement zu werden. Viel hatte der Hausarzt hierzu nicht beizutragen. Er nannte das „Cerebralsklerose“, ohne dass sich mit der Benennung im Sachverhalt etwas änderte.

Freilich hatte ein gewisser Professor Alzheimer ein halbes Jahrhundert zuvor eine etwas jüngere Frau beschrieben, die heute weithin bekannte Patientin Auguste D., mit einer ähnlichen Erkrankung, wie die meiner Großmutter. Die war aber 1960 allgemein unbekannt. Eine Handvoll Spezialisten waren über die Alzheimer-Erkrankung informiert und auch diesen galt sie als etwas ganz Seltenes. Vieles hat sich in den letzten 20 Jahren verändert.

In der Abb. 1 sehen Sie die Erkrankungshäufigkeit der Alzheimer-Demenz bezogen auf einzelne Altersgruppen. Die Abbildung ist durchaus beängstigend. Sie sehen, es handelt sich um eine Erkrankung, die schließlich jeden dritten Menschen erfassen wird, der ein heutzutage durchaus realisierbares Alter von 85 Jahren erreicht. Auf die sehr wichtigen gesellschaftspolitischen Folgen dieser Entwicklung kann ich hier nicht näher eingehen.

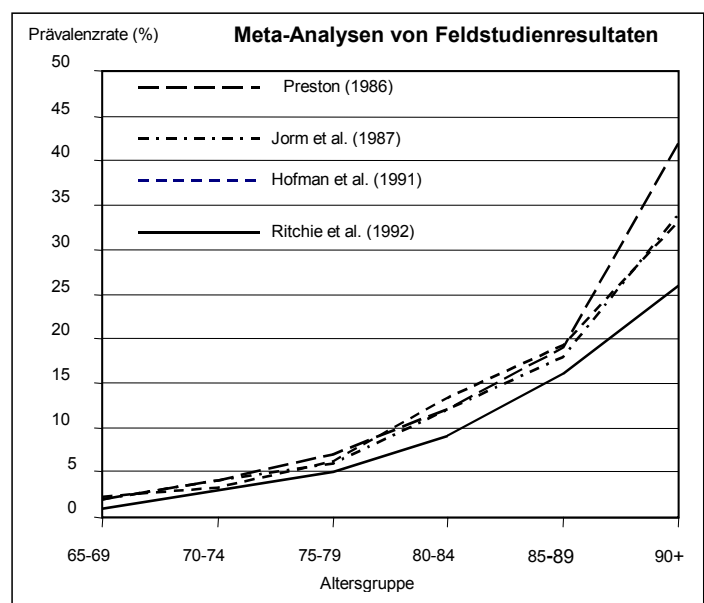


Abb. 1: Erkrankungshäufigkeit der Alzheimer-Demenz bezogen auf einzelne Altersgruppen

In der Abb. 2. sind einige von ihnen plakativ dargestellt. Man mag sich über deren Bedeutung im einzelnen streiten. Eines ist aber sicher: bekommen wir in den nächsten 20 Jahren das Demenzproblem nicht in der Griff, so stehen uns gewaltige gesellschaftspolitische Schwierigkeiten ins Haus. Immerhin gibt es ein allgemeines Problembewusstsein. Die Tatsache, dass Sie heute so zahlreich hierher gekommen sind, beweist es.

- mehr als 1 Mio. Alzheimer-Kranke in Deutschland
- hohe Belastung für das Gesundheitswesen
- Kosten für Behandlung und Pflege Demenzkranker in Deutschland: ca. 30 Mrd. DM / Jahr
- geeignete Therapie führt Patienten in billigere Versorgungsbereiche
- frühe Diagnose und Therapie ermöglicht 5 Mrd./Jahr Einsparungen im Jahr 2010

Abb. 2: Gesundheitspolitische Aspekte

Jemand, der wie ich vor der Aufgabe steht, Ihnen eine Übersicht über dieses Problem zu geben, steht vor einer weiteren Schwierigkeit, dem der explosiven Entwicklung der Literatur. In den letzten Jahren ist sehr viel Arbeit in die Forschung investiert worden, so dass jährlich mehrere tausend ernst zu nehmende wissenschaftliche Artikel zum Thema Demenz erscheinen. Wenn Sie die Zahlen auf ein vorstellbares Maß herunterrechnen, dann erscheinen täglich mehrere Arbeiten zu dem Thema an 365 Tagen im Jahr. Tatsächlich ist es schwierig, all diese Entwicklungen zu überblicken. So geht es mir heute nicht mehr wie vor 20 Jahren darum, Sie auf eine wichtige Krankheit aufmerksam zu machen. Vielmehr müssen wir in der Flut der uns überschüttenden wissenschaftlichen Ergebnisse eine Orientierung suchen, jene Aspekte finden, die eine gewisse praktische Bedeutung haben oder zumindest eine Perspektive für die Zukunft.

Vor der Behandlung die Diagnose:

Wie Sie wissen, setzt die angemessene Therapie eine Diagnose voraus. Wir sollten Krankheitsprozesse verstehen, bevor wir sie behandeln.

Dabei ist die Diagnose einer ausgeprägten Demenz nicht schwierig. Wenn ich einen alten, verwirrten Menschen sehe, der seit Jahren Termine vergisst, unter Wortfindungsstörungen leidet und vielleicht schon verwaorlost erscheint, weil er sich nicht mehr versorgen kann, dann ist es nicht schwierig, ein Demenzsyndrom zu erkennen. Dieses klinische Bild stellt aber nur einen kleinen Aspekt der zugrunde liegenden Erkrankung dar. Zur Demenz führende Erkrankungen äußern sich erst verhältnismäßig spät als Demenzsyndrom. Während sie in den Jahren zuvor eine Reihe völlig unspezifischer Symptome hervorrufen können. Patienten, die sich bei uns mit einem Demenzsyndrom vorstellen, befinden sich daher in einem Spätstadium der Erkrankung. Geht es darum, Frühstadien zu erkennen und entsprechend zu behandeln, so dürfen wir nicht warten, bis sich ein Demenzsyndrom manifestiert, sondern müssen die dahinter stehende Erkrankung bereits vorher als Demenzerkrankung entlarven. Dieser Vorgang der Früherkennung der Demenzerkrankung ist sehr viel schwieriger als die Diagnose eines ausgeprägten Demenzsyndroms im Spätstadium der Erkrankung.

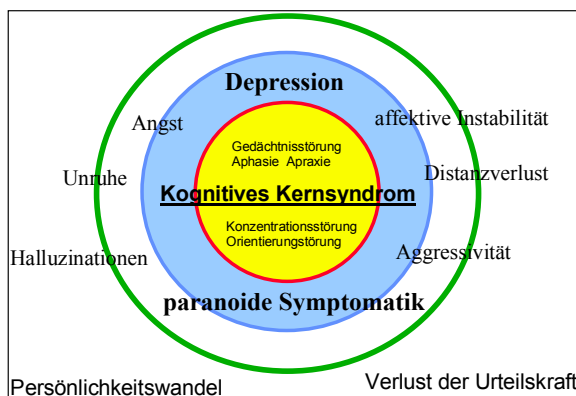


Abb. 3: Klinische Symptomatik (1)

Das Demenzsyndrom: vielfältiger als man vermutet:

Wenn wir uns das klinische Bild dessen, was wir als Demenz bezeichnen, etwas näher betrachten, so sehen wir zunächst ein sogenanntes kognitives Kernsyndrom, wir haben es in den Abbildungen 3 und 4 im Zentrum des Geschehens eingezeichnet. Es handelt sich um Gedächtnisstörungen, Störungen der manuellen Geschicklichkeit, Stö-

rungen der Sprache, der Konzentration und der Orientierung.

Solche Probleme können bereits am Beginn einer Demenzsymptomatik stehen, allerdings müssen sie es nicht. Um das kognitive Kernsyndrom herum gruppieren sich viele unspezifischere Symptome, wie sie gerade am Anfang der Erkrankung auftreten können und erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Ein Beispiel dafür ist der zuvor lebensfrohe 60jährige Mann, der vielleicht noch in der Arbeit steht und dann unerklärlicherweise in eine schwere depressive Störung hineingerät. Ähnliches hat er zuvor nie in seinem Leben durchgemacht. Auslöser, die eine Depression verständlich machen würden, scheinen zu fehlen. Keiner ahnt, dass wir es mit dem Beginn einer Alzheimer-Erkrankung zu tun haben. Ein weiteres Beispiel ist die unerschrockene Frau, die ganz unvermittelt mit 55 Jahren das Haus nicht mehr verlässt, weil sie unerklärliche Ängste und Unruhezustände plagen. Weder die Patientin noch der Therapeut wissen, woher dies kommt. Erst, als sich zwei oder drei Jahre später dann eine ausgeprägte kognitive Symptomatik, wie oben beschrieben, hinzugesellt, wird die Diagnose der Alzheimer-Demenz klar. Manchmal beschränken sich Frühstadien auf Veränderungen im Wesen eines Menschen und in seiner Urteilskraft. Wenn bisher urteilsfesten Menschen immer häufiger rätselhafte, katastrophale Fehlentscheidungen im beruflichen und privaten Bereich unterlaufen, sollte man an eine beginnende Demenzerkrankung denken.

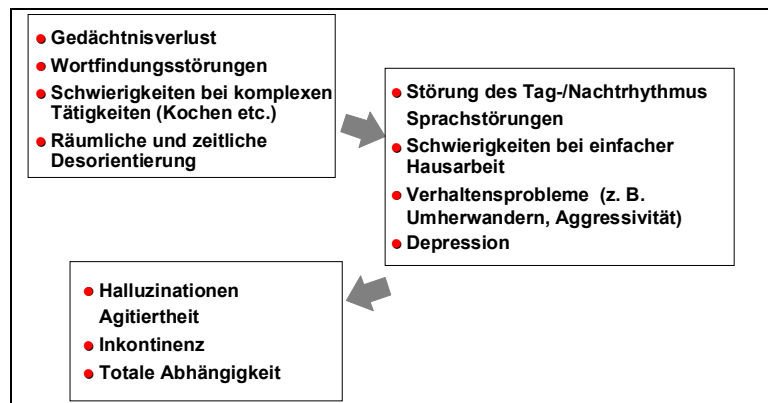


Abb. 4: Klinische Symptomatik (2)

Die Schwierigkeit, hinter solch unspezifischen Symptomen eine bereits im Gang befindliche Demenzerkrankung zu erkennen, sind groß, aber sie sind nicht unüberwindlich. Ein gewisser diagnostischer Aufwand an Geduld und Zeit und Kosten ist notwendig. Wenn man bereit ist, diesen Aufwand zu erbringen, dann sind wir durchaus in der Lage, mit einer gewissen Verbindlichkeit zu erkennen, ob jemand innerhalb der nächsten drei Jahre in ein Demenzsyndrom hineingeraten wird oder nicht. Die hierfür kompetenten Einrichtungen sind sogenannte Gedächtnissprechstunden, derer es allein im Berliner Raum drei gibt.

Der Untersuchungsablauf beginnt mit einer ausführlichen Erhebung der Krankengeschichte und einer körperlichen Untersuchung, hinzu kommen eine Blutuntersuchung, eine Blutdruckmessung, ein Elektrokardiogramm, eine Hirnstromableitung und eine Kernspintomographie des Gehirns. An einem zweiten Untersuchungstermin wird der Klient über etwa zweieinhalb Stunden testpsychologisch untersucht. Dabei geht es darum herauszufinden, inwiefern der Psychologe die vom Klienten subjektiv empfundenen Probleme auch als Störungen in verschiedenen Testverfahren nachvollziehen kann.

Liegen die Untersuchungsergebnisse nach etwa zwei Wochen vor, bitten wir Patienten und auch Angehörige zum Abschlussgespräch, um ihnen unsere diagnostische Einschätzung zu vermitteln und sie gegebenenfalls auch weiterhin zu behandeln.

In aller Regel dauert der diagnostische Vorgang vier bis sechs Wochen, und es können nur einige hundert Patienten im Jahr auf diese Weise versorgt werden. Dennoch ist dieser große Aufwand zu rechtfertigen, denn er erlaubt verbindliche Prognosen. Die nächsten Abbildungen demonstrieren einige Ergebnisse.

Wie entwickeln sich Gedächtnisstörungen?

Wir können aufgrund unserer Untersuchungen 3 große Patientengruppen unterscheiden:

Erstens kommt ein Teil der Patienten zu spät zu uns. Wir können ohne große Schwierigkeiten deren Demenzerkrankung diagnostizieren, wir können sie beraten, wir können versuchen, den Krankheitsprozess, der sich bereits im Spätstadium befindet, etwas zu bremsen, aber im Grunde kommt die Behandlung zu spät (Abb. 5).

- Kognitive Probleme:**
- 1. Rein subjektive Probleme**
("memory complainers")
 - 2. Subjektive Probleme**
die sich testpsychologisch nachvollziehen lassen (leicht kognitive Störung)
 - 3. Demenz**

Abb.5: Drei Arten kognitiver Probleme

Es gibt eine zweite Gruppe von Menschen, die sich Sorgen machen über ihren Gesundheitszustand. Oft haben sie einen Vortrag über die Alzheimer-Demenz gehört, und seitdem denken sie über ihr Gedächtnis nach. Ein Gedächtnis sollte automatisch funktionieren, etwa wie ein automatisches Getriebe in einem Fahrzeug. Während Sie Auto fahren, sollten sie nicht über die Funktionen des Automatikgetriebes nachdenken. Wenn Sie anfangen, über ihr Gedächtnis nachzudenken, ist das möglicherweise bereits Ausgangspunkt einer Störung. Wenn ich mir andauernd überlege, an was ich mich denn nun erinne und an was nicht, dann gerate ich zwangsläufig in eine Art „Gedächtnisstörung“. Diese Menschen, die man im angloamerikanischen Bereich als „memory complainers“ bezeichnet, haben ein subjektives Problem mit ihrem Gedächtnis, das der Psychologe nicht nachvollziehen kann, d. h. ihre Testergebnisse sind völlig normal. Bei diesen Menschen, die in der Regel sehr besorgt sind, besteht eine grundsätzlich gute Prognose. Es besteht keine Gefahr, dass sie häufiger als andere gleichaltrige Menschen an einer Alzheimer-Erkrankung leiden werden.

Eine dritte Gruppe von Patienten ist problematischer. Bei ihnen lässt sich dem subjektiv empfundenen Problem ein psychologisches Defizit in den Testergebnissen gegenüberstellen. Wir bezeichnen diese Patienten als leicht kognitiv gestört, ein Teil von ihnen befindet sich bereits am Beginn einer Demenzerkrankung.

Es ist möglich, aufgrund der Fülle der vorhandenen testpsychologischen, klinischen und biologischen Daten das Schicksal dieser Menschen über einen Zeitraum von etwa drei Jahren vorherzusagen. In der Abb. 6 sehen wir die Entwicklung verschiedener Patientengruppen über 18 Monate. Wir sehen, dass sich die Diagnose jener Patienten, bei denen bereits zu Beginn der Untersuchung eine manifeste Demenzerkrankung diagnostiziert wurde, auch nach 18 Monaten nicht wesentlich verändert hat. Am anderen Ende des Spektrums stehen jene

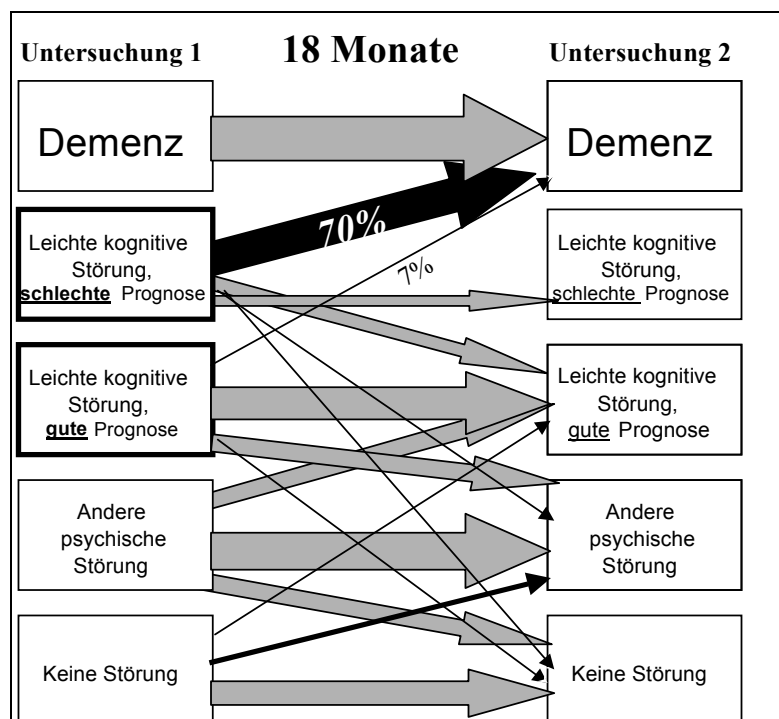


Abb. 6: Entwicklung verschiedener Patientengruppen über 18 Monate

Menschen, die wir bei der Erstuntersuchung für gesund gehalten haben, obwohl sie subjektive Probleme mit ihrem Gedächtnis und ihrer Konzentrationsfähigkeit erleben. Auch bei diesen Menschen stellen sich in aller Regel im Laufe von 18 Monaten keine größeren Veränderungen ein. Schwieriger ist die dazwischenliegende Gruppe, die sowohl subjektive Störungen hat, als auch testpsychologisch erfassbare Defizite, die aber das Ausmaß eines Demenzsyndroms nicht erreichen. Tatsächlich ist ein Teil dieser Patienten gefährdet, im Laufe der Zeit in ein Demenzsyndrom hineinzugeraten. Entscheidend ist, in dieser Gruppe der Gefährdeten jene Menschen zu finden, die mit großer Wahrscheinlichkeit dement werden dürften. Eben dies gelingt aufgrund der biologischen, testpsychologischen und klinischen Daten bei mindestens 80 % unserer Klienten. Mit anderen Worten: Bei mindestens 8 von 10 Menschen mit leichter kognitiver Störung können wir mit Sicherheit vorhersagen, ob sie innerhalb einer kurzen Zeitspanne die Symptome einer Demenz zeigen werden. Dies war mit solcher Verbindlichkeit vor einigen Jahren noch nicht möglich, so dass heute frühzeitige Behandlungen realisierbar werden.

Die Behandlung ist vielschichtig:

Die Behandlung ist ebenso vielschichtig wie der diagnostische Vorgang. Dabei steht zunächst der Hausarzt bzw. Internist im Vordergrund, denn dieser stellt die Rahmenbedingungen her, unter denen dann eine spezielle Behandlung stattfinden kann. Dabei sind scheinbar triviale Faktoren von großer Bedeutung. Wahrscheinlich wichtigste Rahmenbedingung ist der richtig eingestellte arterielle Blutdruck. Wir wissen, dass eine unzureichend behandelte Bluthochdruckerkrankung ein Demenzsyndrom auslösen oder zumindest verschlimmern kann. Ähnlich verhält es sich mit den Blutfetten. Eine schwere Schilddrüsenunterfunktion oder ein schwerer Vitamin B-Mangel können in demenzähnliche Zustände hineinführen und eine bereits im Gang befindliche Demenzerkrankung ganz erheblich verschlechtern. Auch äußere Faktoren bestimmen, ob die Rahmenbedingungen einer Demenzbehandlung günstig sind oder nicht. Äthylalkohol ist ein hierzulande alltägliches Gift; ein Alkoholmissbrauch kann zu schweren Demenzsyndromen führen, bzw. sie erheblich verschlimmern. Bei einem Demenzkranken ist jeder Alkoholgebrauch zugleich ein Alkoholmissbrauch. Patienten, die kognitive Störungen haben oder gar Demenzsymptomatik sollten keinen Alkohol trinken.

Vorbeugend behandeln:

- Bluthochdruck
- andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Alkoholmissbrauch, Medikamentenmissbrauch
- Schilddrüsenenerkrankungen
- Wiederholte Schädeltraumen

Abb. 7: Augenmerk auf Risikofaktoren legen

Seit einigen Jahren gibt es Hinweise dafür, dass Frauen, die sich nach der Menopause einer Östrogensubstitution unterziehen, ein deutlich geringeres Risiko haben, später an einer Demenz zu erkranken. Wir empfehlen daher unseren Patientinnen, eine solche Substitutionsbehandlung durchzuführen zu lassen, wenn der Gynäkologe unter Abwägung anderer Gesichtspunkte damit einverstanden ist. Ähnlich verhält es sich wahrscheinlich auch bei Menschen, die jahrzehntelang Rheumamittel einnehmen mussten; merkwürdigerweise erleiden auch sie seltener Demenzerkrankungen, als dies nach der allgemeinen Statistik zu erwarten wäre.

I. **Basistherapie:**

Blutversorgung stabilisieren: *Internist!*
Ernährung des Gewebes sichern
Zellstoffwechsel verbessern: *Nootropika*
z. B. *Piracetam, Ginko biloba, u.a.*

II. **Gegen den Krankheitsprozess gerichtete Therapie**

Entzündungshemmer: Rheuma-Mittel?
Antioxidantien: z. B. Vitamin E
Oestrogen: mit Gynäkologen abstimmen

III. **Gegen Krankheits-Symptome gerichtete Therapie**

Acetylcholin-Esterase-Hemmer, *Aricept, Exelon, Galanthamin*
Antidepressiva: *Trizyklika*
Neuroleptika: "unkonventionelle"; *Nebenwirkungsarme*

Abb.: 8: Prinzipien der Pharmakotherapie

Die genannten Faktoren bilden den Sockel jeder Demenzbehandlung. Nur wenn sie berücksichtigt worden sind, kann darauf basierend eine differenziertere Demenzbehandlung sinnvoll sein. Auch noch so aufwendige Spezialbehandlungen der Demenz werden sinnlos, wenn zugleich ein Alkoholmissbrauch nicht unter Kontrolle gebracht wird oder wenn die Herzfunktion so schlecht ist, dass eine optimale Hirndurchblutung nicht gewährleistet werden kann.

Unspezifische Verbesserung der Hirnleistung: Nootropika

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, können Medikamente verordnet werden, von denen man annimmt, dass sie die Hirnleistung verbessern. Es handelt sich um die sogenannten Nootropika, die im angloamerikanischen Schrifttum auch als „cognitive enhancers“ bezeichnet werden. Man meint damit Medikamente, die mehr oder minder unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung die Leistungsfähigkeit des Nervengewebes steigern. Als Gruppe von Medikamenten sind die Nootropika sehr vielfältig und sehr unterschiedlich in ihrer Wirkung. Manche beeinflussen in erster Linie die Durchblutung in den kleinsten Gefäßen des Gehirns, andere beeinflussen die Fließfähigkeit des Blutes, wiederum andere den Glukosehaushalt von Nervenzellen. Manche Wirkungsmechanismen sind noch völlig ungeklärt. Ein großer Teil dieser Medikamente ist erwiesenermaßen im Tierexperiment wirksam. Für eine Anzahl ist auch die Wirksamkeit beim Menschen, insbesondere auch bei Demenzerkrankungen, in Studien dokumentiert. Im klinischen Alltag sind die Ergebnisse dagegen uneinheitlich. Die meisten Ärzte, die sich mit Demenzerkrankungen befassen, kennen einzelne Patienten, die auf Nootropika hervorragend ansprechen und viele andere, bei denen sie offensichtlich keine Wirkung zeigen. Leider ist es bis heute nicht gelungen, jene günstig ansprechenden Patienten von vornherein zu identifizieren. So ist nicht die biologische Wirkung der Nootropika grundsätzlich umstritten, vielmehr ihr Effekt als Behandlungsmaßnahme im klinischen Alltag. Aus meiner Sicht handelt es sich um zusätzliche therapeutische Maßnahmen, die unter bestimmten Bedingungen gerechtfertigt sind. So würde man zum Beispiel einem Patienten, bei dem zusätzlich zu einer Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ ein alkoholischer Hirnschaden vorliegt, Piracetam verschreiben. Wenn z. B. Hinweise für Hirndurchblutungsstörungen bestehen, könnte man zusätzlich Ginkgo biloba verabreichen. Eine ganze Anzahl weiterer Indikationen ist denkbar, zugeschnitten auf die individuelle Problemlage des Patienten. Einen entscheidenden Schritt in der Demenzbehandlung stellen Nootropika nicht dar.

Nootropika sollen die Kompensationsfähigkeit noch einigermaßen funktionierender Anteile des Gehirns verbessern, sie können nicht in die ursächlichen Mechanismen von Krankheitsprozessen eingreifen. Nootropika heilen nicht, sondern sie vermindern bestenfalls die Symptomatik.

Viele Nootropika sind bereits seit Jahrzehnten bekannt. Sie sind zu einer Zeit entwickelt worden, als man über die Entstehungsweise der Alzheimererkrankung wenig wusste. Wenn auch die letzten Ursachen der Alzheimererkrankung nach wie vor unklar sind, so wissen wir heute doch einiges mehr über die Entstehungsmechanismen, und dieses Wissen hat sich inzwischen auch in etwas spezifischeren Behandlungsstrategien niederschlagen. Dabei gibt es, will man die Alzheimerkrankheit bekämpfen, zwei Angriffsstrategien. Zum einen kann man die im Nervengewebe ablaufenden Krankheitsprozesse gezielt angreifen. So wissen wir, dass zum Beispiel bei der Entstehung der Erkrankung entzündungsähnliche Vorgänge ablaufen, so dass man hier entzündungshemmende Medikamente einsetzen kann. Man weiß inzwischen auch, dass eine Art Vergiftungsprozess an Nervenzellen abläuft und dass bestimmte Substanzen, sogenannte Antioxydanten, diesen Vergiftungsprozess aufhalten können. Bevor ich auf die verschiedenen Behandlungsstra-

tegien näher eingehe, will ich Ihnen erläutern, wie wir uns heute die Entwicklung der Alzheimererkrankung im Gehirn vorstellen.

Ich spreche bewusst von Entwicklung, denn der überwiegende Teil der Forschungsergebnisse erklärt uns, wie der Krankheitsprozess einmal ausgelöst, voranschreitet und über welche Mechanismen schließlich große Teile des Nervensystems zugrunde gehen. So wissen wir einiges über die Entwicklung der Erkrankung, über deren Ursache, aber vergleichsweise wenig. Verfrüht wäre es daher, beim heutigen Wissensstand über eine ursächliche Behandlung zu reden, wohl aber über die Versuche, Krankheitsmechanismen abzubremsen oder vielleicht rückgängig zu machen.

Entstehung der Alzheimerschen Hirnerkrankung und zukünftige Therapien

Bei der Alzheimerschen Erkrankung werden aus heute noch unbekanntem Gründen normalerweise vorhandene Stoffwechselwege modifiziert und bestimmte Strukturen dabei verändert. Dabei spielen sich die Veränderungen grundsätzlich in zwei verschiedenen Bereichen ab: in den Räumen zwischen Nervenzellen und in den Nervenzellen selber (Abb. 9).

Neuronale Degeneration

Die Pathologie der Alzheimer Demenz ist charakterisiert durch:

- amyloide Plaques
- neurofibrille Bündel

Abb. 9: Veränderungen grundsätzlich in zwei verschiedenen Bereichen

Außerhalb der Nervenzellen bzw. an deren Oberfläche, kommt es bereits zu Beginn der Erkrankung an bestimmten Stellen des Gehirns merkwürdigerweise mit Schwerpunkt im linken Schläfenbereich zu eigenartigen Ablagerungen. Das Material, das dort abgelagert wird, ist den Forschern schon seit vielen Jahren bekannt und hat ein homogenes, glasiges Aussehen. Etwa wie Wachs oder wie ein Kunststoff, der gewissermaßen zu einer „Verfilzung“ zwischen den Nervenzellfortsätzen zu führen scheint. Dieses Material erinnerte die Wissenschaftler vor etwa 100 Jahrhundert Jahren aufgrund bestimmter färberischer Eigenschaften an Stärke. Stärke heißt auf lateinisch „Amylum“, daher nannte man diesen offensichtlich das Gehirn durchsetzenden schädlichen Stoff „stärkeähnlich“ oder Amyloid, und so wird er heute noch bezeichnet.

Wir wissen heute sehr viel mehr über die Entstehung des Amyloids als vor 100 Jahren. Amyloid ist Ergebnis des gestörten Abbaus eines normalerweise an den Nervenzellen vorhandenen, durchaus nützlichen anderen Eiweißkörpers, den wir „Amyloidvorläuferprotein“ oder englisch „amyloid precursor protein“ nennen. Eine im übrigen nicht sehr sinnvolle Bezeichnung. Sie ist deswegen irreführend, weil sie unterstellt, die Bildung des Amyloids sei gewissermaßen die Hauptbedeutung dieses an der Oberfläche der Zelle haftenden Eiweißes. Dies ist offensichtlich nicht der Fall. Vielmehr ist die Amyloidablagerung, die von dem Amyloidvorläuferprotein ausgeht, die – krankhafte – Ausnahme, ein Unfall gewissermaßen, und nicht die Regel. Leider wissen wir über die vermutlich vielen normalen Funktionen des Amyloidprecursorproteins oder APP noch sehr wenig.

Wir können uns die Oberfläche der Zelle wie einen behaarten Kopf oder, wenn sie wollen, wie eine Rasenfläche vorstellen. Die einzelnen Härchen oder Grashalme würden dann einzelne winzige Amyloidvorläuferproteinmoleküle darstellen, kleine Eiweißfädchen, die in die Oberfläche der Zellmembran eingepflanzt sind. Zum größten Teil ragen sie aus der Oberfläche der Zelle empor, ein kleinerer Teil steckt im Zellzytoplasma – im Zellsaft.

Wahrscheinlich vermitteln diese Proteinfädchen Informationen von der Umwelt ins Zellinnere und in umgekehrter Richtung. Sie haben wahrscheinlich auch Funktionen im Zusammenhang mit dem Umbau und mit der Reparatur der Zellmembran. Es ist auch vor-

stellbar, dass sie für Bedeutung sind bei der Kommunikation von verschiedenen Zellen miteinander. Solche oberflächlichen Proteinfädchen kommen grundsätzlich überall dort vor, wo Zellmembranen vorhanden sind. Im Nervensystem finden sich sehr zahlreiche Zellmembranen und deswegen ist auch dort die Konzentration dieses Proteins am höchsten.

So nützlich diese fädigen Proteine sein mögen, sie müssen offenbar regelmäßig ausgetauscht werden, ein Vorgang, den man sich wie einen Haarausfall oder wie eine Art Schilferungsprozess vorstellen kann. Dieser Abbauprozess funktioniert bei der Alzheimer-Erkrankung nicht richtig. Der normale Weg geht stark vereinfacht folgendermaßen:

An einer bestimmten Stelle des APP-Moleküls findet aufgrund eines Enzyms, einer sogenannten Alpha-Sekretase, die Spaltung statt, und es entstehen über Umbauprozesse zwei Bruchstücke, die problemlos vom Organismus weiter abgebaut werden. Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es rätselhafterweise nicht zu dieser normalen Spaltung des APP-Moleküls, sondern zwei andere, nicht richtig funktionierende Enzyme, die Beta- und die Gamma-Sekretase, spalten das APP-Molekül an anderer Stelle, und es entstehen nun mehrere Abbauprodukte, von

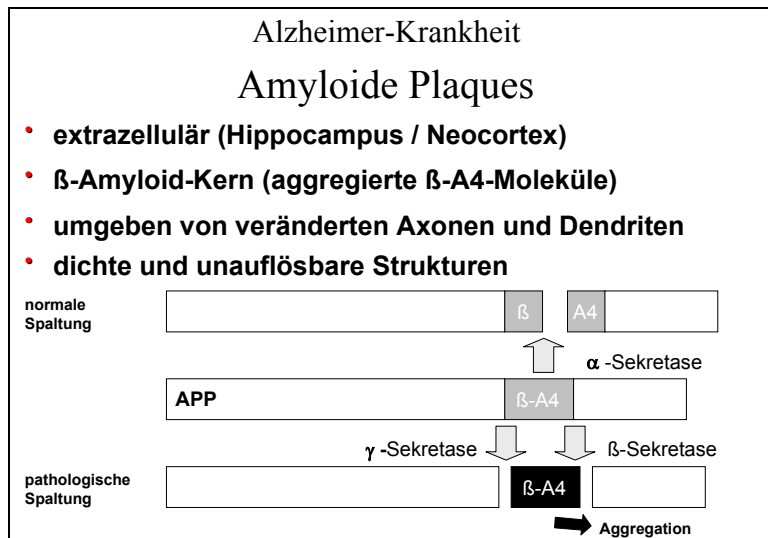


Abb. 10: Spaltung des APP in β -A4-Moleküle und deren Aggregation zu Amyloiden Plaques

denen eines insbesondere nicht weiter auseinandergebaut werden kann und sich deswegen im Organismus ablagert (Abb. 10). Somit häuft sich dieses Restmolekül, das aus etwa 42 Aminosäuren besteht, allmählich außerhalb der Zellen im Gehirn an, es aggregiert, wie die Fachleute sagen, und im Laufe von sehr komplizierten Ablagerungsvorgängen, bei denen auch Entzündungsprozesse eine Rolle spielen dürften, entstehen bereits im Lichtmikroskop sichtbare Massen des schädlichen Amyloids. Amyloid ist gewebsschädigend, und es führt allmählich dazu, dass Nervenzellfortsätze und schließlich ganz Nervenzellkomplexe zugrunde gehen. Dann entstehen kugelförmige Gebilde, wie sie in der Abb. 11 dargestellt sind. Diese Gebilde bestehen zum Teil aus Amyloid im Zentrum, hinzu kommen Entzündungszellen und abgestorbene Nervenzellfortsätze. Man bezeichnet diese kugelförmigen, manchmal an Wattebäusche erinnernden Strukturen als senile bzw. Alzheimer-Plaques. Sie kommen selten einmal im normalen Gehirn vor, treten aber bei der Alzheimer-Erkrankung massenhaft in Erscheinung.

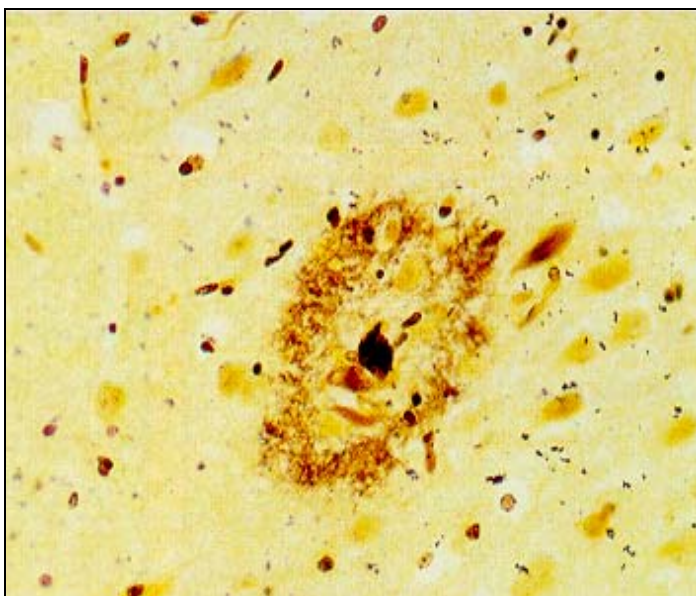


Abb. 11: Amyloide Plaques

Viele zukünftige Behandlungsstrategien werden darauf zielen, diesen krankhaften Aufbau des Amyloids zu bremsen. Denkbar wäre, den ersten Schritt, nämlich die „falsche“ Spaltung des Amyloidprecursorproteins aufzuheben. Dies würde allerdings voraussetzen, dass wir wüssten, welche genetische Programmierungsfehler hinter der Ausbildung der veränderten Spaltungsenzyme stehen. Weitere Schritte bestünden darin, die Aggregation der vielen Spaltungsprodukte zum großen Amyloidkomplex zu verhindern, etwa indem man hieran beteiligte Stoffe bindet oder entzündliche Reaktionen hemmt. Ein weiterer Schritt könnte darin bestehen, das beteiligte, noch intakte Hirngewebe vor den schädlichen Auswirkungen des bereits vorhandenen Amyloids zu schützen. Hieraus leiten sich Behandlungsansätze wie die Verwendung hirngewebsschützender Vitamin E-Präparate ab oder der Einsatz der oben genannten Rheumamittel und anderer entzündungshemmender Wirkstoffe.

Neben dem Amyloid, die zweite Störung: „Fibrillenveränderung“

Die soeben beschriebene Ablagerung des Amyloidkomplexes an der Oberfläche von Nervenzellen, die letztlich zu deren Untergang führt, würde theoretisch ausreichen, um den Patienten schließlich dement werden zu lassen.

Leider ist dies aber nicht der einzige Schädigungsmechanismus, den wir bei der Alzheimererkrankung kennen. Der zweite spielt sich nicht außerhalb der Zellen, sondern innerhalb der Nervenzellen selbst ab.

Um diesen zweiten Schädigungsweg zu verstehen, muss man sich ein grundsätzliches biologisches Problem der Nervenzellen vergegenwärtigen. Die wahrscheinlich wichtigste Aufgabe von Nervenzellen besteht darin, Informationen von einem Ort zum anderen zu vermitteln. Wie in einem Rechner sind Nervenzellen zu Netzen verbunden, so ähnlich wie ein Rechner „verdrahtet“ wird. Ein Teil dieser Verknüpfungen ist genetisch vorbestimmt, ein anderer Teil wird im Laufe unserer Erfahrungen modifiziert. Daraus wird verständlich, dass die Nervenzellverknüpfung flexibel sein müssen. Es darf sich nicht wie beim Rechner um starre, leblose Kupferdrähte handeln, sondern um vitale Zellen, die in bestimmten Lebenssituationen umprogrammiert werden können. Eine Nervenzelle hat im Durchschnitt einen Durchmesser von etwa 15 µm, das sind 15 Tausendstel Millimeter, eine unvorstellbar geringe Größe. Von dieser kleinen Lebenszentrale, die für den Stoffwechsel und für die Ernährung der gesamten Zelle verantwortlich ist, gehen manchmal Hunderte, auf jeden Fall viele zarte Fortsätze aus, und diese Fortsätze haben eine Länge, die durchaus einige Zentimeter und im Extremfall mehr als einen Meter ausmachen kann. So liegt das Verhältnis zwischen dem Durchmesser der den Stoffwechsel tragenden Zellbereiche (sagen wir 15 Tausendstel Millimeter) und dem von ihr unterhaltenen Nervenzellfortsatz (in unserem Beispiel etwa ein Meter) in der Größenordnung von eins zu einer Million. Um dies zu verdeutlichen, stelle man sich eine Nervenzelle von der Größe etwa einer Apfelsine vor, sagen wir 10 cm. Der dazu gehörige Nervenzellfortsatz wäre dann eine Million mal so lang, also zehn Millionen Zentimeter oder 100 km. Unsere auf Apfelsinengröße angeschwollene Nervenzelle hätte somit mehrere Fortsätze in der Größenordnung von 100 km zu versorgen.

Das ist eine riesige Entfernung, und um Stoffwechselvorgänge über diese weiten Entfernungen zu steuern, sind komplizierte Transportsysteme, Telefonleitungen ähnlich, innerhalb der Nervenzellen vorhanden. Wieder handelt es sich um fadenförmige Proteine, und entlang dieser Proteinnetze werden Moleküle zum Aufbau des Nervenzellfortsatzes, zu dessen Reparatur transportiert, aber auch Schlackenstoffe, die vom Fortsatz zum Stoffwechselzentrum (in unserem Beispiel die Apfelsine) zurücktransportiert. Dies ist ein entwicklungs geschichtlich hochgezüchtetes, extrem leistungsfähiges System, das aber,

wie Sie sich vorstellen können, auch anfällig ist. Leider kommt es gerade hier bei der Alzheimererkrankung zu Störungen. Ein winziger Bestandteil des „Transportnetzwerkes“ enthält einen fehlerhaften Stoffwechsel. Mithin wird das Transportnetzwerk fehlerhaft angelegt (Abb. 12), und die beschriebenen vielfältigen zu transportierenden Stoffe lagern sich in der Zelle ab, es kommt wieder zur Massierung pathologischer Eiweißkörper, die wir – ähnlich wie Alzheimer vor vielen Jahren – unter dem Lichtmikroskop bereits sehen können (Abb. 13). Die in der Zelle sich ablagernden Eiweißkörper bezeichnet man als Alzheimersche Fibrillenveränderungen. Sie führen, indem sie das so wichtige intrazelluläre Transportnetz „verstopfen“, ebenfalls zum Tod von Nervenzellen.

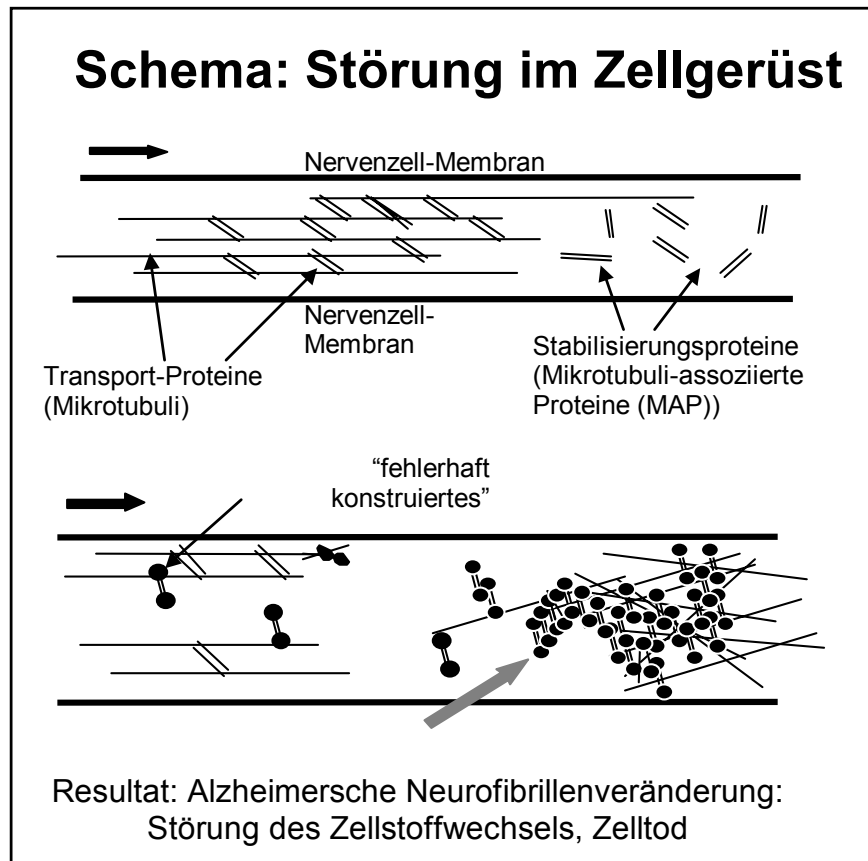


Abb. 12: Entstehung von Alzheimersche Fibrillenveränderungen



Abb. 13: Alzheimersche Fibrillenveränderungen

Hier wäre ein zweiter wichtiger Ansatz therapeutischer Strategien. Leider ist es bisher weder gelungen, die Ursache der am Anfang stehenden Stoffwechselstörung herauszufinden, noch die beschriebenen Fibrillenveränderungen aufzuhalten oder gar rückgängig zu machen. Einen, bereits für die klinische Arbeit wichtigen Erfolg, hat diese Forschung allerdings bereits gebracht. Der liegt im diagnostischen; Nervenzellen, die die beschriebenen Fibrillen anhäufen, sterben, und mit ihrem Tod wird das Fibrillenmaterial freigesetzt. Eben dieses Material lässt sich heutzutage im Nervenwasser von

Alzheimerkranken nachweisen; es handelt sich um das sogenannte pathologische Tau-Protein. Hieraus lässt sich ein Test zur Bestimmung eines cerebralen Abbaus entwickeln.

Acetylcholinesterasehemmer: Versuch einer theoriegeleiteten Behandlung

Vor etwa 20 Jahren ist man sich allmählich eines weiteren wichtigen Entwicklungsmechanismus der Alzheimerschen Hirnerkrankung bewusst geworden. Diese Erkenntnis trägt heute erste Früchte.

Die beschriebenen Störungen, die letztendlich beide zum Untergang von Nervenzellen führen, spielen sich nicht gleichmäßig im Gehirn ab, bestimmte Hirnbereiche und Nervenzellverbände sind bereits in frühen Krankheitsstadien befallen und prägen lange Zeit die klinische Symptomatik. Einer dieser Verbände besteht aus verhältnismäßig wenigen (ca. 800.000) Nervenzellen, die sich in mehreren, etwa bohngroßen Kerngebieten an

der Unterseite des Gehirns befinden. Die hier versammelten Nervenzellen senden ihre Fortsätze in viele Bereiche des Gehirnes, vor allem aber in den Schläfenlappen aus, wo sie Vorgänge der Konzentration, der Aufmerksamkeit, der Wachheit und des Gedächtnisses beeinflussen. So wird verständlich, weshalb gerade Störungen dieser Funktionen häufig am Anfang und im Mittelpunkt der Demenzsymptomatik stehen, das darstellen, was ich eingangs als kognitives Kernsyndrom bezeichnet habe.

Eigenartigerweise bedienen sich die meisten dieser Zellen eines einheitlichen Überträgerstoffes oder Neurotransmitters, den wir als Acetylcholin bezeichnen. Damit eröffnet sich eine Möglichkeit, die beschriebenen kognitiven Symptome (Wachheit, Aufmerksamkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen) zu behandeln. Wenn es nämlich gelänge, die Funktionsstörung im genannten Zellsystem auszugleichen, dann müssten sich die Symptome verringern. Leider ist es bisher nicht möglich, den Zellabbau selbst zu beeinflussen. Man kann aber die Funktion der zum Teil noch intakten, zum Teil etwas geschädigten, aber noch lebenden Nervenzellen im Zellverband steigern.

Dies geschieht, indem man den natürlichen Abbau des von ihnen produzierten Überträgerstoffes hemmt, damit steigt dessen Konzentration im Gewebe an. Auf diesem Wege lassen sich Anteile des kognitiven Kernsyndroms beeinflussen. Allerdings wird klar: auch hier handelt es sich nicht um eine ursächliche Behandlung, es geht nur darum, die von dem Alzheimer-Prozess gesetzten Schäden vorübergehend auszugleichen. Die Wirkstoffe, die den Abbau des Neurotransmitters hemmen, bezeichnet man als Acetylcholinesterasehemmer. In der Abb. 14 ist die Funktionsweise eines solchen Acetylcholinesterasehemmers dargestellt; indem die das Acetylcholin abbauenden Enzyme gehemmt werden, kommt es auf Wegen, die durchaus nicht so einfach sind, wie sie hier schematisch dargestellt werden, zum Anstieg des Acetylcholins und damit zur verbesserten Nervenzellfunktion.

Als man daran ging, diese theoretischen Überlegungen in der Praxis zu erproben, waren wir sehr gespannt, ob hierdurch überhaupt ein klinisch relevanter Effekt zu erzielen sei. Nach den inzwischen vorliegenden Ergebnissen aus mehreren Studien ist dies der Fall, so dass die heute vor-

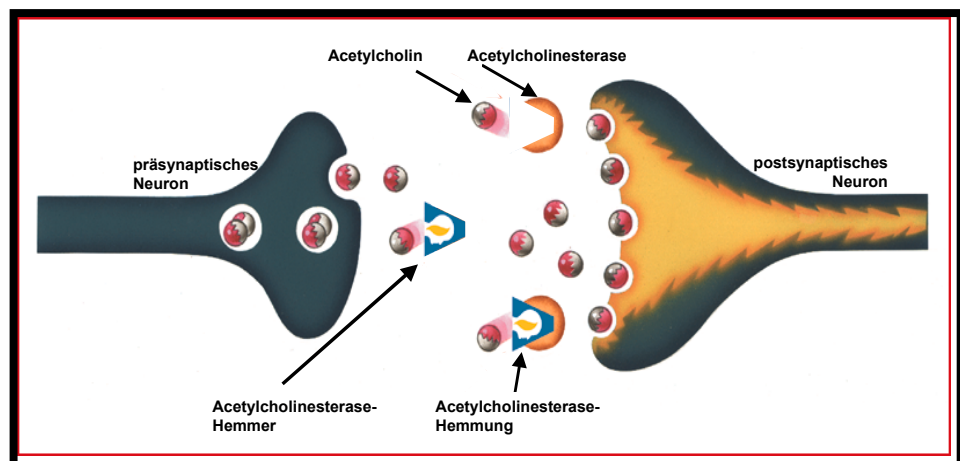


Abb. 14: Wirkungsweise der Acetylcholinesterase-Hemmer

handenen Acetylcholinesterasehemmer einen Fortschritt in der Behandlung der Symptome der Alzheimererkrankung darstellen. Allerdings gibt es auch hier einige Probleme.

Das bei der Alzheimer-Erkrankung früh zugrunde gehende Zellsystem bedient sich des Neurotransmitters Acetylcholin, aber es ist bei weitem nicht das einzige. Acetylcholin verwendende Nervenzellen kommen im gesamten Organismus vor. Sie regulieren beispielsweise zahlreiche vegetative Funktionen am Herzen, an den Gefäßen und am Darm. Diese beim Alzheimerkranken eigentlich ja intakten Funktionen können durch Acetylcholinesterasehemmer empfindlich gestört werden. Denn trotz aller Bemühungen ist

es bisher nicht gelungen, einen Acetylcholinesterasehemmer herzustellen, der gezielt und ausschließlich dort wirkt, wo er gebraucht wird, nämlich an einigen umschriebenen Kerngebieten an der Basis des Gehirns. Vielmehr wirkt er in unterschiedlichem Ausmaß in ganz verschiedenen Bereichen des Organismus, und so entstehen bei manchen Patienten lästige Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Magenschmerzen oder auch Kreislaufprobleme und Herzrhythmusstörungen. Diese Nebenwirkungen sind zwar nicht so gravierend, wie sie hier aufgezählt klingen, aber bei Langzeittherapie können auch geringfügige Nebenwirkungen lästig sein.

Mehrere Studien zeigen, dass der Versuch, insbesondere die kognitive Kernsymptomatik in frühen Stadien der Alzheimererkrankung mittels Acetylcholinesterasehemmer einzugrenzen, sinnvoll ist. Voraussetzung ist, dass mit der Therapie nicht zu lange abgewartet wird, denn die erfolgreiche Behandlung setzt noch vorhandene Nervenzellressourcen voraus, ein weiterer Grund, weshalb die Diagnose frühzeitig erfolgen muss.

Studienergebnisse werden meist in Form von Graphiken dargestellt, wie ich sie in der Abb. 15 zeige. Man trägt die Zeit, über die ein Medikament eingesetzt wurde, auf der waagrechten Achse ein, in unserem Fall handelt es sich um mehrere Monate, und betrachtet dann die Veränderung bestimmter Messgrößen über diesen Zeitraum. Bei den Messgrößen handelt es sich meist um Bestimmungen der Leistungsfähigkeit von Hirn-

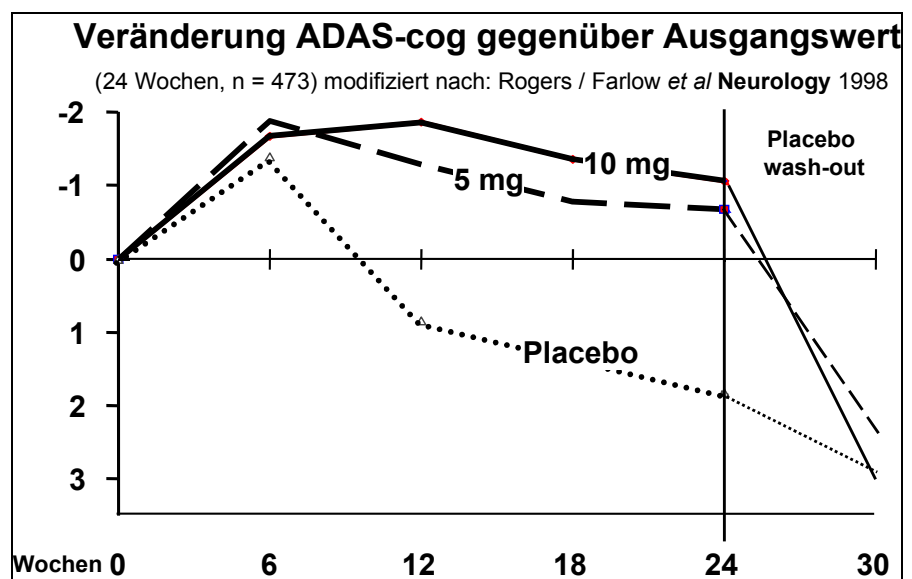


Abb. 15: Verzögerung der erwarteten Verschlechterung der Symptomatik um ca. ein Jahr durch Einnahme des Acetylcholinesterase-Hemmers Donepezil

funktionen, wie Gedächtnis, Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit, aber auch um Versuche, Aktivitäten des täglichen Lebens zu beurteilen. Dargestellt sind die Messergebnisse der sogenannten ADAS-COG-Skala über einen Zeitraum von etwa einem Jahr. Verglichen wurden Patienten, die Aricept, einen modernen Acetylcholinesterase-Hemmer, in verschiedenen Dosierungen eingenommen haben mit Patienten, die kein solches Medikament erhielten. Die Zunahme der Punkte auf der ADAS-COG-Skala signalisiert eine Verschlechterung der Symptomatik, die Abnahme eine Verbesserung. Sichtbar wird, dass es mit dem Medikament gelingt, die zu erwartende Verschlechterung der Symptomatik etwa ein knappes Jahr lang aufzuhalten, wonach allerdings der unvermindert voranschreitende Krankheitsprozess wieder die Oberhand gewinnt und die Symptome zunehmen. Auch vorübergehende Besserungen der Symptomatik kommen vor. Wie man sieht, handelt es sich dabei um Schwankungen in einem Bereich, der einige Punkte auf dieser Messskala umfasst, ein verhältnismäßig kleiner Bereich in einer Skala, deren Breite in diesem Fall bei 70 Punkten liegt. Dennoch sollte man sich von diesen eher bescheiden anmutenden Skalenergebnissen nicht entmutigen lassen. Bereits die Möglichkeit, die Krankheitssymptome aufzuhalten, auch ohne den Krankheitsprozess zu bremsen, ist von Wert.

Die klinische Erfahrung mit demenzten Patienten zeigt, dass der Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern durchaus spürbare Erfolge zeitigen kann. Patienten werden wacher und aufmerksamer, mitunter wird wieder eine Kommunikation mit ihnen überhaupt möglich, die Pflege wird erleichtert. Überraschenderweise klingen manchmal auch Symptome ab, die nicht zu den kognitiven Kernsymptomen gehören, wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen, so dass z.B. auf den Einsatz von neuroleptisch wirksamen Medikamenten verzichtet werden kann. Wie so oft in der Medizin sind die Reaktionen auf Acetylcholinesterasehemmer sehr unterschiedlich und im Einzelfall nicht vorhersehbar. Während manche Patienten mit einer ganz deutlichen Verbesserung ihrer Alltagsleistungen reagieren, sprechen andere kaum an. Wie ich

zu zeigen versucht habe, stehen hinter der Symptomatik zahlreiche, komplizierte Krankheitsvorgänge, die in ihrer Bedeutung von Individuum zu Individuum variieren. Daher sind Unterschiede der individuellen Wirksamkeit zu erwarten.

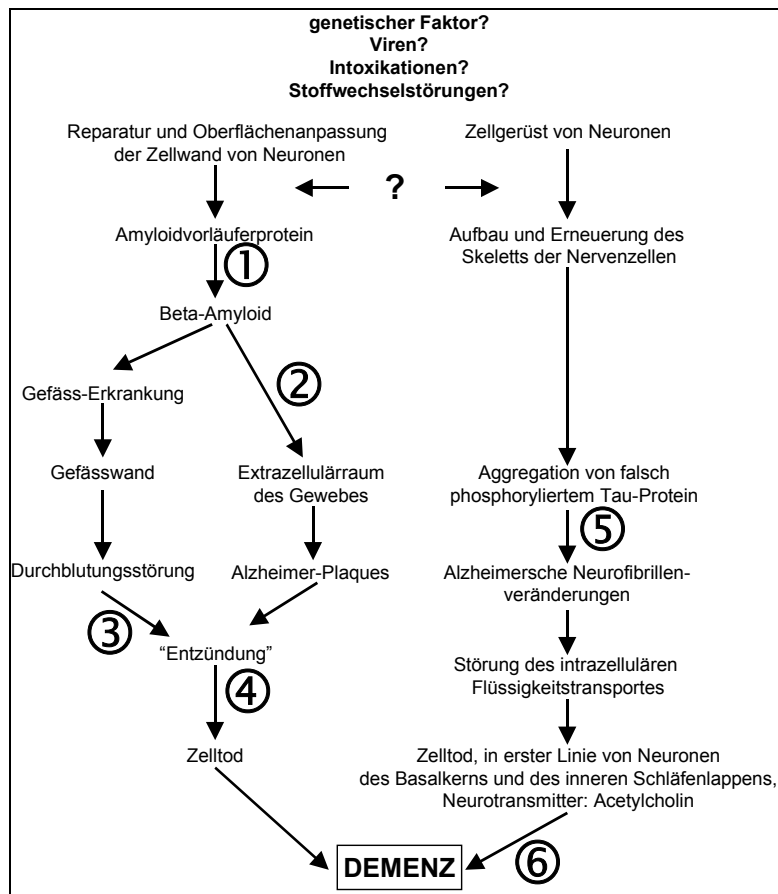


Abb. 16: Entwicklungsschritte der Alzheimer-Krankheit am Gehirn

Morbus Alzheimer Behandlungsansätze

- ① Abbau des Amyloid-Vorläuferproteins normalisieren, Hemmung des Beta-Amyloids: sog. Sekretase-Hemmer.
- ② Hemmung der Ablagerung des Beta-Amyloid- Proteins
- ③ Verbesserung der Mikrozirkulation: Aspirin, Gingko biloba u.a.
- ④ Entzündungshemmer: Indomethacin , Aspirin u.a. Zellschützende Substanzen: Vitamin E, "Antioxidantien", Oestrogen ?; sog. Nootropika wie Piracetam ; Glutamat-Antagonisten
- ⑤ Hemmung der Phosphorylierung des Tau- Proteins
- ⑥ Ergänzung verlorengegangener Neurotransmitter-Funktionen Acetylcholin-Esterase-Hemmer

Abb. 17: zu Abb. 16 passende Behandlungsansätze

Resumé

Solange, bis ein wissenschaftlicher Durchbruch die ursächliche Behandlung der Alzheimererkrankung möglich macht, bleibt die angemessene Therapie für den Alzheimerpatienten eine Leistung, die viele verschiedene Kompetenzen erfordert. Voraussetzung ist eine sorgfältige internistische Betreuung, denn nur sie schafft die Rahmenbedingungen, die eine speziellere Behandlung erst ermöglichen. Für diese stehen zahlreiche, in ihrer Wirkung jedoch zum Teil umstrittene Medikamente zur Verfügung Welche Medikamentenkombination für welchen Verlaufstyp und welches Stadium einer Demenzerkrankung optimal ist, sollte der Nervenarzt entscheiden.