



Demenz – Prävention und Therapie

Harald Walach, Martin Loef (Hrsg.)



KVC | VERLAG

Harald Walach, Martin Loef (Hrsg.)
Demenz – Prävention und Therapie

Demenz – Prävention und Therapie

**Ein Handbuch der
komplementärmedizinischen und
nichtmedikamentösen Verfahren**

Harald Walach, Martin Loeff (Hrsg.)

KVC | VERLAG

KVC Verlag
NATUR UND MEDIZIN e. V.
Am Deimelsberg 36, 45276 Essen
Tel.: (0201) 5630570
Fax: (0201) 56305 60
www.kvc-verlag.de

Walach, Harald; Loef, Martin (Hrsg.)

Demenz – Prävention und Therapie. Ein Handbuch der komplementär-
medizinischen und nichtmedikamentösen Verfahren

ISBN 978-3-96562-034-6 (E-Book)

© KVC Verlag – NATUR UND MEDIZIN e. V., Essen 2021

Das Werk mit allen Teilen ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmungen des Urheberrechts ist ohne schriftliche Genehmigung des Verlages unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Geschützte Warennamen werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Umschlaggestaltung: eye-d Designbüro, Essen

Illustration: Kathrin Borhof

Inhalt

Teil 1: Allgemeine Einführung

<i>Harald Walach, Martin Loeff:</i> Epidemiologie und Risikofaktoren	1
<i>Johannes Pantel:</i> Differenzialdiagnose und Pathophysiologie der Demenz.....	9
<i>Joachim Bauer:</i> Die Alzheimer-Krankheit als psychobiologisches Geschehen – Eine ganzheitliche Perspektive	33
<i>Hans Vogt, Gerd Reuther:</i> Iatrogene Demenz – Alzheimer als Folge ärztlicher Behandlungen?.....	47

Teil 2: Prävention

<i>Martin Loeff, Harald Walach:</i> Prävention statt Therapie – Wie Lebensstilveränderung Demenz verhindern kann.....	67
<i>Sabine Würth:</i> Bewegung und Demenzprävention	87
<i>Ulrike Gonder:</i> Energienmangel trotz Zuckerflut – Ist Alzheimer „Typ III-Diabetes“?	111
<i>Volker Schmiedel:</i> Demenz und Nährstoffe	139
<i>Stefan Schmidt:</i> Meditation und Achtsamkeitspraxis als Demenzprävention – Konzepte und Befunde	153

Valentina A. Teski, Johannes Pantel:
Gedächtnistraining oder Kognitive Stimulation –
Was kann als Prävention empfohlen werden? 175

Johanna Graf, Karlheinz Graf
Dentalmedizinische Risiken für neurodegenerative
Erkrankungen und deren Prävention 189

Karl-Heinz Weinisch:
Schadstoffe im Wohnbereich 205

Martin Loeff, Harald Walach:
Präventive Prognostik und die Option eines ganzheitlichen
Präventionsprogrammes 221

Teil 3: Therapeutische Aspekte

Karin Kraft:
Optionen der Phytotherapie..... 233

Michael Teut:
Homöopathie bei demenziellen Erkrankungen 249

Albrecht Warning:
Unkonventionelle Perspektiven zur degenerativen Demenz
(Alzheimer-Demenz) – Hinweise zu Therapie und Prophylaxe
aus Sicht der anthroposophisch orientierten Medizin 263

Daniela Hacke:
Aktiv bleiben trotz Demenz – Mobilisierung von
Körper und Geist durch Bewegung 283

Annette Kerckhoff, Klaus Schmitz:
Risikoarme Hausmittel bei Demenz als Baustein
eines integrativen Behandlungskonzeptes..... 307

Josef Hummelsberger:
Chinesische Medizin zur Vorbeugung und
Behandlung von Demenz 325

Joachim Mutter:
Schadstoffausleitung als Therapiemöglichkeit von
Alzheimer-Demenz 349

Johannes P. Naumann:
Wasser: Getrunken oder geschwitzt – Die Bedeutung
von Silizium (Kieselsäure), Lithium und Magnesium im
Trink- und Mineralwasser sowie Sauna und Demenz 375

Teil 4: Rahmenthemen

Elisa-Marie Behrndt, Elmar Gräßel, Anna Pendergrass:
Situation pflegender Angehöriger von Menschen
mit Demenz und Entlastungsangebote 391

Margareta Halek:
Das Verhalten von Menschen mit Demenz verstehen –
Eine pflegerische Perspektive 417

Andrea Berzlanovich, Niko Kohls:
Sicherheit statt Freiheit?! – Einsatz freiheitsentziehender
Maßnahmen (FEM) in der Pflege von Menschen mit Demenz 439

Beate Mayr, Maria Kotulek:
Bleibendes unterstützen – Menschen mit Demenz
spirituell begleiten 449

Epidemiologie und Risikofaktoren

Harald Walach, Martin Loef

Zusammenfassung

Die weltweite Prävalenz der Demenz steigt rapide, in Deutschland sind 1,6 Millionen Menschen erkrankt. Neben Alter und genetischen Faktoren existieren multiple Einflüsse, über deren Effektgrößen und Beeinflussbarkeit unterschiedliche Daten vorliegen. Die Einflüsse wirken häufig über Jahrzehnte oder das gesamte Leben. Sie bedingen einander, und wesentliche Faktoren sind möglicherweise noch nicht bekannt oder werden für Therapie und Prävention bislang nicht ausreichend berücksichtigt.

Schlüsselwörter: Prävalenz, Inzidenz, Kosten, Risikofaktoren

Epidemiologie

Globale Prävalenz

Weltweit gab es 2018 fast 50 Millionen Demenzkranke (Patterson 2018). Schätzungen zufolge wird sich diese Zahl alle 20 Jahre verdoppeln und auf 152 Millionen im Jahr 2050 ansteigen, was dann mehr Menschen wären, als derzeit in Deutschland und England zusammengenommen leben. Bereits für 2018 wurden die weltweiten Kosten der Demenz auf eine Billion Dollar prognostiziert (Patterson 2018). Die Rate der Prävalenz steigt exponentiell mit dem Alter.

Die Krankheitsdauer ist abhängig vom Alter, in dem die Krankheit einsetzt (Bickel 2018). Bei einem Krankheitsbeginn im Alter von unter 65 Jahren dauert eine Demenz durchschnittlich acht bis zehn Jahre, was sich auf sieben Jahre für einen Beginn zwischen 65 und 76 Jahren verringert und weiter sinkt bis zu drei Jahren bei über 85-Jährigen. Allerdings wurden auch Einzelfälle berichtet, die über 20 Jahre mit einer diagnostizierten Demenz überlebt haben. Bei jedem dritten Mann und jeder zweiten Frau, die 65 Jahre geworden sind, wird sich entsprechend des statistischen Mittels im weiteren Leben eine Demenz einstellen (Bickel 2018). Es existiert demnach eine klare Geschlechtsabhängigkeit der Demenz: 70 % aller Fälle sind weiblich. Über die künftige Entwicklung der Prävalenz gibt es unterschiedliche Auffassungen. Während einige Autoren davon

ausgehen, dass sich die gegenwärtige Zahl z. B. in Deutschland bis 2050 verdoppeln (Bickel 2018) oder weltweit gar fast verdreifachen wird (Prince et al. 2015), beobachten andere Autoren ein geringeres Wachstum der Prävalenzrate von Demenz als bislang angenommen. Dies gibt Anlass zu Spekulationen, ob der Trend ungeachtet der fortschreitenden demographischen Alterung der Bevölkerung zu einer künftigen Stabilisierung der Erkrankungshäufigkeit führen wird (Wu et al. 2016).

In die meisten Prognosen künftiger Prävalenzwerte fließen ausschließlich demographische Faktoren ein. Verhaltensänderungen oder Lebensstiltrends auf nationaler oder globaler Ebene hin zu einer durchschnittlich gesünderen bzw. ungesünderen Lebensweise können zusätzlich Einfluss auf die Zahl der Neuerkrankungen nehmen. Wird beispielsweise die prognostizierte Zunahme des Übergewichts in einem Prognosemodell berücksichtigt, erhöht sich die bis 2050 erwartete Prävalenz in den USA bzw. in China um 9 % bzw. um 19 % (Loef und Walach 2013).

Inzidenz

Weltweit gibt es etwa zehn Millionen Neuerkrankte jedes Jahr oder auf kürzere Zeit gerechnet: einen neuen Fall alle 3,2 Sekunden. Regional verteilt sich die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen zu 49 % auf Asien, zu 25 % auf Europa, zu 18 % auf Süd-,Mittel- und Nord-Amerika und zu 8 % auf Afrika (Prince et al. 2015). Wie die Prävalenzrate ist auch die Inzidenzrate stark altersabhängig und verdoppelt sich ab dem 60. Lebensjahr alle 6,3 Jahre von 3,9 pro 1000 Personenjahre im Alter von 60–64 auf 104,8 pro 1000 Personenjahre im Alter 90+ (Prince et al. 2015). Die Inzidenz in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen unterscheidet sich nicht signifikant von der in Ländern mit hohem Einkommen (relatives Risiko RR = 0,90, 95 % Konfidenzintervall: 0,70–1,15). Inzidenzstudien von westeuropäischen Ländern (Schweden, Spanien, Niederlande, Großbritannien, Frankreich), den USA und Nigeria weisen darauf hin, dass sich die Demenz-Inzidenzraten in den vergangenen Jahren stabilisiert haben oder sogar gesunken sind (Wu et al. 2017). Diese Trends können nicht auf einen einzelnen Faktor zurückgeführt werden. Möglicherweise sind es gesamtgesellschaftliche Trends zu einem gesünderen Lebenswandel oder eine bessere Gesundheitsversorgung, welche die Inzidenzrate beeinflussen. Die Bestimmung der Neuerkrankungsraten über die vergangenen Jahrzehnte war in den betrachteten Studien nicht einheitlich, und die diagnostischen Methoden haben sich im Laufe der Zeit geändert, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Trends vorläufig sind.

Lage in Deutschland

Nach China, Indien, Japan und den USA ist Deutschland das Land mit den meisten Demenzerkrankten (Bickel 2011). Hierzulande gibt es etwa 1,6 Millionen Personen, die an Demenz erkrankt sind. Bei zwei Dritteln der Fälle geht die Erkrankung auf die Alzheimer-Pathologie zurück (Kastner und Löbach 2018). Die mittlere Prävalenzrate in Deutschland steigt von 1,6 % der 65–69-Jährigen auf 41,1 % der über 90-Jährigen an (Bickel 2011).

Zur Frage, ob es signifikant unterschiedliche Prävalenzraten für verschiedene Länder gibt, existieren derzeit zwar methodisch nur beschränkt verlässliche Daten (Rizzi et al. 2014; Prince et al. 2015). Doch zeigt sich selbst unter Berücksichtigung möglicher Störgrößen, dass beispielsweise in Südamerika mehr Personen an Demenz erkranken, als das auf Basis der Altersstruktur zu erwarten wäre, was auf ein relativ geringeres Bildungsniveau und ein hohes Ausmaß vaskulärer Risikofaktoren zurückgeführt wird (Rizzi et al. 2014). Für Deutschland werden Differenzen der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Bundesländern auf Unterschiede in der Altersstruktur der über 65-Jährigen zurückgeführt (Bickel 2011). Ein Beleg, dass sozioökonomische Faktoren und solche des Lebensstils für die Prävalenzunterschiede der Bundesländer zu Grunde liegen könnten, gibt es bislang nicht.

Basierend auf Routinedaten einer Krankenkasse wurde jedoch festgestellt, dass betagte Versicherte ohne deutsche Staatsbürgerschaft (DS) im Vergleich zu solchen mit deutscher Staatsbürgerschaft eine höhere Demenzprävalenz aufwiesen, was besonders stark für die Männer ausgeprägt war (Stock et al. 2018). So lag die Prävalenz bei Männern der Altersgruppen 80–84 Jahre ohne DS bei 16,5 % vs. 14,2 mit DS (85–89 Jahre: 23,4 vs. 21,5 und 90+ Jahre: 32,3 vs. 26,3).

Risikofaktoren

Einflussgröße von Risikofaktoren

Nicht allein die Ausmaße interessieren die epidemiologische Demenzforschung. Verstärkt wird auch die Anzahl und Ausprägung der Risikofaktoren untersucht. Für Australien wurde geschätzt, dass über 48 % der Demenzfälle sieben beeinflussbaren Lebensstilfaktoren zugerechnet werden können: Übergewicht in mittleren Lebensjahren, körperliche Aktivität, Rauchen, Diabetes Typ II, Bluthochdruck, geringer Bildungsgrad und Depression (Ashby-Mitchell et al. 2017).

Andere Forscher erachten den Einfluss von Lebensstilfaktoren auf das Erkrankungsrisiko für geringer. Die genannten Faktoren, ergänzt um die sozialen Kontakte und den Hörverlust in mittleren Lebensjahren, welcher mit ca. 9 %

den größten Einzelfaktor ausmacht, würden sich demnach auf maximal 35 % (Livingston et al. 2017) bzw. 33 % (Luck und Riedel-Heller 2016) summieren. Die übrigen Anteile sind nicht beeinflussbar. Die Unterschiede in den bestimm- baren Risiken gehen auf unterschiedliche Annahmen hinsichtlich der Prä- valenz und der relativen Risiken der Einflussfaktoren zurück. Anhand dieser Daten lässt sich jedoch abschätzen, welchen Effekt die Reduktion von einzel- nen Risikofaktoren auf die Anzahl der Demenzkranken ausüben würde. Hoch- rechnungen für Deutschland zeigen, dass eine um 10 % niedrigere Prävalenz des hierzulande wichtigsten Risikofaktors, der körperlichen Inaktivität, die Anzahl der Patienten mit M. Alzheimer theoretisch um 17.000 (95 % KI (Kon- fidenzintervall) = 6000–24.000) Fälle reduzieren würde (Luck und Riedel- Heller 2016). Geht man gar von einer Reduktion der Prävalenzrate körperlicher Inaktivität um 50 % aus, würde die Zahl der Betroffenen um 95.000 (95 % KI = 29.000–144.000) sinken. Das Gesamtpräventionspotenzial bei Senkung der Prävalenz der sieben betrachteten Risikofaktoren um 10 %, 25 % bzw. 50 % liegt für die Alzheimer-Krankheit bei 23.000 (95 %-KI = 13.000–28.000), 61.000 (95 %-KI = 32.000–75.000) bzw. 130.000 (95 %-KI = 66.000–169.000). Dabei soll- ten wir nicht vergessen: Diese Zahlen gelten nur für die gut untersuchten Risi- kofaktoren. Andere in diesem Band angesprochenen Faktoren sind schlecht untersucht und daher bei diesen Berechnungen auch nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus wird argumentiert, dass die Faktoren nicht kontinuierlich über das gesamte Leben wirken, sondern dass ein Lebensphasenmodell die Einflüsse besser widerspiegelt (Livingston et al. 2017). In diesem wirken die Bildung in frühen Jahren, Übergewicht, Hörverlust und Bluthochdruck in mitt- leren Lebensjahren (Alter: 45–65) und die übrigen Faktoren erst im späteren Leben (Alter: 65+) Einfluss auf das Krankheitsrisiko einer Demenz aus.

Über den Einfluss weiterer Faktoren wird geforscht (z. B. Quecksilber) (Mutter et al. 2010; Walach und Loef 2017), die Höhe des jeweiligen Einflusses kann bislang nur gemutmaßt werden, weil nicht genau bekannt ist, wie ver- breitet diese Faktoren in verschiedenen Bevölkerungsteilen sind und wie hoch der Effekt ist, den sie auf die Alzheimer-Krankheit oder Demenzen im Allge- meinen ausüben. Da viele dieser Umwelteinflüsse in Studien mit großen Popu- lationen weiterhin unberücksichtigt bleiben, wird es auch in Zukunft schwierig abzuschätzen sein, welchen Anteil Genetik und Umwelt tatsächlich an der Er- krankung haben.

Weitere Risikofaktoren

Weitere Faktoren, die in diesem Band angesprochen werden und deren Aus- wirkungen eine Rolle spielen könnten, sind etwa die Versorgung mit Vitalstof-

fen, Vitaminen (etwa Vitamin D) und Frischkost, die Belastung durch psychischen und sozialen Stress, durch Gift- und Fremdstoffe sowie die Überlast unseres kognitiven Systems durch die rapide Zunahme und hohe Taktung von Informationen, die wir zu verarbeiten haben, und die immer weiter verbreitete körperliche Trägheit schon in jungen Jahren. Denn in aller Regel wirken Risikofaktoren über lange Zeit, manche davon bereits in jungen Jahren, bevor sie sich im Alter durch die Begünstigung chronischer Erkrankungen wie der Demenz bemerkbar machen können. Die Tatsache, dass mögliche Risikofaktoren noch wenig im Blick der Forschung sind oder keinerlei Daten vorliegen, bedeutet nicht, dass sie keine Rolle spielen, sondern einfach, dass wir uns noch nicht darum gekümmert haben.

Wir wollen diesen Gedanken an drei Beispielen illustrieren. Bauer und Kollegen (siehe J. Bauer: „Die Alzheimer-Krankheit als psychobiologisches Geschehen“ in diesem Band) legen Daten und Erfahrungen vor, dass das Entstehen einer Alzheimer-Demenz mit psychosozialen Faktoren verbunden ist, die noch nicht im Fokus der Forschung stehen. Daher würden derzeitige Empfehlungen auch nicht davon ausgehen, dass wir hier einen beeinflussbaren Risikofaktor vor uns haben. Stellen wir uns vor, Bauer und Kollegen haben mindestens teilweise recht und es kümmern sich einige Gruppen um diese nicht leicht zu untersuchende Frage und es stellt sich heraus, dass in der Tat psychosoziale Faktoren eine wesentliche Rolle bei der Auslösung der Krankheit spielen. Das würde auf jeden Fall eine große Veränderung in den Forschungs- und Handlungsschwerpunkten nach sich ziehen müssen, die nicht von heute auf morgen zu bewerkstelligen sind.

Wir haben vor nicht allzu langer Zeit eine systematische Übersichtsarbeit vorgelegt, die plausibel macht, dass Quecksilber – nicht nur, aber auch das metallische Quecksilber, das aus Amalgamfüllungen ausdampft oder das frei wird, wenn solche Füllungen gelegt oder entfernt werden – ein Kofaktor bei der Entstehung von Demenz ist (Mutter et al. 2010). Das ist ein äußerst unpopulärer Befund. Denn noch immer werden in weiten Teilen Deutschlands und der Welt Amalgamfüllungen mit bis zu 50 % Quecksilberanteil verwendet (siehe J. Graf und K. Graf: „Dentalmedizinische Risiken“ und J. Mutter: „Schadstoffausleitung als Therapiemöglichkeit“ in diesem Band). Würde diese Schadstoffquelle als mögliche Demenzursache ins öffentliche Bewusstsein treten, dann hätten wir auf der einen Seite einen handfesten Präventionshebel, in dem wir solche Stoffe einfach nicht mehr einsetzen würden. Auf der anderen Seite würden möglicherweise Schadensersatzklagen und politische Streitereien höchsten Ausmaßes fällig werden, die niemand will. Daher kommt diese denkbare Präventionsmöglichkeit im Bewusstsein der wissenschaftlichen und politischen Öffentlichkeit nicht vor, obwohl sie u. U. zentral ist.

Das letzte Beispiel: Es gibt einige wissenschaftliche Dissidenten, die der Meinung sind, Alzheimer-Demenz sei keine medizinisch-neurologische Erkrankung, zumindest nicht primär, sondern, je nach Façon, eine Verhaltenskrankheit (Nehls 2014) oder eine Folge der zunehmenden Medikalisierung des Lebens (Whitehouse und George 2009) (siehe hierzu auch Hans Vogt und Gerd Reuter: „Iatrogene Demenz“ in diesem Band). Das Argument von Nehls, der Alzheimer als Verhaltenskrankheit sieht, geht, kurzgefasst, folgendermaßen: Das Amyloid beta, das als pathologisches Erkennungszeichen von Alzheimer Demenz gilt (siehe hierzu J. Pantel: Differenzialdiagnose und Pathophysiologie“ in diesem Band), entsteht aufgrund der hohen glutamatergen Aktivität der Hippocampus-Areale, die sich mit kognitiven Inhalten befassen müssen. Zunächst ist es gar kein Schadstoff, sondern dient eigentlich dem Schutz und als Puffer, weil das Glutamat, das von der Neuronenaktivität der Hippocampusneuronen herrührt, in Überdosis neurotoxisch ist. Daher hilft sich der Organismus damit, dieses Glutamat unschädlich zu machen und dazu dient das Amyloid beta bzw. es bleibt als Abbauprodukt solcher Schutzmechanismen übrig. Solange diese Prozesse im Gleichgewicht bleiben, tritt keine Demenz auf. Erst wenn die glutamaterge Überaktivität nicht mehr abgepuffert werden kann, treten die Probleme auf. Daher ist Alzheimer nur sekundär eine neurologische Erkrankung, aber primär eine Verhaltenskrankheit. Sie rührt von unserer kognitiven Überlastung und Überreizung her – zu viele Stimuli in zu kurzer Zeit mit zu wenig Zeit zum Verarbeiten und eine viel zu wenig effiziente Erholung durch Rückzug und Schlaf. Hinzu kommen andere ungünstige Lebensstilfaktoren wie mangelnde Bewegung, zu wenig oder zu wenig erholsamer Schlaf und zu wenig antioxidantienreiche Ernährung. Und fertig ist der Verhaltenscocktail, aus dem sich über Jahre die Demenz zusammensetzt. Der Ansatz, so dieser Gedanke, sollte also nicht am Ende, sondern am Anfang dieser Kausalkette ansetzen. Er sollte zu einer grundlegend geänderten Lebensführung Anlass geben.

Nun, solange diese Gedanken nicht in das Bewusstsein einer breiteren wissenschaftlichen und allgemeinen Öffentlichkeit gedrungen sind, wird sich niemand dieser Fragen annehmen, werden diese Faktoren wissenschaftlich gesehen unterbelichtet bleiben und wir werden keinerlei verlässliche Daten dazu haben, ob und inwiefern diese Argumente zutreffen und wie primäre Prävention über geändertes Verhalten aussehen könnte und wie es auf die allgemeine Entwicklung von Demenz wirken würde.

Interessant und im Sinne der oben genannten Beispiele unterstützend scheint uns die Beobachtung zu sein, dass das Demenzsyndrom in den alten medizinischen Texten nur selten vorkommt, genauso übrigens wie die Schizophrenie, die vor 1700 unbekannt war (Ellard 1987). Das liegt nicht daran, dass

es vor der Neuzeit keine alten Menschen gab. Die gab es, wenngleich auch insgesamt prozentual vermutlich weniger als heute. Dennoch wurden die Menschen, die wirklich alt wurden, in früheren Zeiten offenbar relativ selten demenz. Daher dürften die Argumente nicht ganz aus der Luft gegriffen sein, die davon ausgehen, dass die Zunahme von Demenz in moderner Zeit etwas mit unserem modernen Lebensstil zu tun hat: mit der kognitiven Überforderung durch die Informationsflut, mit der Hektik und der sozialen Zergliederung der Zusammenhänge, mit industrialisierter und vitalstoffarmer Nahrung und mit einer Zunahme an belastenden Stoffen, die unsere Entgiftungssysteme überfordern. Wir haben keine Ahnung, was passieren würde, wenn wir diese Prozesse eindämmen oder in den Griff bekommen könnten.

In diesem Sinne hinken epidemiologische Zahlen immer hinterher und können uns nur einen Eindruck vom Ausmaß des Problems als Momentaufnahme geben. In diesem Sinne erinnert uns die Demenzthematik von Ferne an den Klimawandel: Es handelt sich um ein Problem, das für die meisten, die es jetzt zur Kenntnis nehmen in weiter Ferne zu liegen scheint, und doch ist der Handlungsbedarf jetzt.

Literaturverzeichnis

- Ashby-Mitchell K, Burns R, Shaw J, Anstey KJ: Proportion of dementia in Australia explained by common modifiable risk factors. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017; 9 (1): 11.
- Bickel H: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen, Informationsblatt 1. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (Hrsg.). August 2018. URL: www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf [Stand: 19.01. 2019].
- Ellard J: Did schizizophrenia exist before the eighteenth century? *Aust N Z J Psychiatry*. 1987; 21 (3): 306–318.
- Kastner U, Löbach R: *Handbuch Demenz*. München: Elsevier Health Sciences; 2017.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V et al.: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2673–2734.
- Loef M, Walach H: Midlife obesity and dementia: Meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity*. 2013; 21 (1): E51–E55.
- Luck T, Riedel-Heller S: Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland. *Der Nervenarzt*. 2016; 87 (11): 1194–1200.
- Mutter J, Curth A, Naumann J et al.: Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *J Alzheimers Dis*. 2010; 22 (2): 357–374.

- Nehls M: Die Alzheimer Lüge: Die Wahrheit über eine vermeidbare Krankheit. München: Heyne; 2014.
- Patterson C: World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. URL: www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf [Stand: 19.01.2019]-
- Prince MJ, Wimo A, Guerchet M et al.: World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends, Alzheimer's Disease International. URL: www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf [Stand: 20.12.2018].
- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M: Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed Research International*. 2014; Article ID 908915.
- Stock S, Ihle P, Simic D et al.: Prävalenz von Demenz bei Versicherten mit und ohne deutsche Staatsangehörigkeit. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2018; 61 (4): 404–411.
- Walach H, Loef M: Lebensstil und Demenz – Befunde und Überlegungen. *Zeitschrift für Komplementärmedizin*. 2017; 9 (05): 56–61.
- Whitehouse P, George D: Mythos Alzheimer. Was Sie schon immer über Alzheimer wissen wollten, Ihnen aber nicht gesagt wurde. Bern: Huber; 2009.
- Wu YT, Beiser AS, Breteler MM et al.: The changing prevalence and incidence of dementia over time – current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13 (6): 327–339.
- Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE et al.: Dementia in Western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (1): 116–124.

Prof. Dr. Harald Walach

CHS-Institut, Berlin

Medizinische Universität Poznan, Abt. Pädiatrische Gastroenterologie,
Poznan, Polen

Universität Witten-Herdecke, Dept. Psychologie, Witten

Dr. Martin Loef

CHS-Institut, Berlin

Korrespondenzadresse:

CHS-Institut

Schönwalder Str. 17, 13347 Berlin

hw@chs-institute.org; ml@chs-institute.org

Differenzialdiagnose und Pathophysiologie der Demenz

Johannes Pantel

Zusammenfassung

Demenz ist primär als ein ätiologisch unspezifisches klinisches Syndrom definiert. Allen Demenzen ist jedoch gemeinsam, dass sie auf eine chronische und zumeist irreversible Hirnschädigung (Noxe) zurückgeführt werden können. Mit einem Fokus auf die häufigste Form der Demenz, die Alzheimer-Demenz, soll in dem vorliegenden Kapitel ein kurzer Überblick über die Grundlagen der Differenzialdiagnostik sowie über aktuelle Fragen in der neurobiologischen Ursachenforschung der Demenz gegeben werden.

Da die Manifestation, die Ausprägung und der Verlauf einer Demenzerkrankung stets durch jeweils individuell vorhandene Schutz- bzw. Risikofaktoren mitbestimmt wird, wird hierzu zunächst das allgemeine neurowissenschaftliche Konzept der kognitiven Reserve eingeführt. Dieses postuliert die Fähigkeit des menschlichen Gehirns, den schädigenden Einfluss einer bestimmten Noxe eine Zeit lang zu kompensieren (Plastizität), um die bedrohte Funktion möglichst lange aufrecht erhalten zu können. Kenntnisse über neurobiologische Grundlagen der Hirnreserve bzw. der kognitiven Reserve sind besonders in Hinblick auf die möglichen Wirkmechanismen primär- und sekundärpräventiver Interventionen von Interesse.

Ausgehend von der historischen Erstbeschreibung der Alzheimer-Demenz im Jahr 1907 werden anschließend spezifische Ursachenmodelle der Neurodegenerationsforschung in Bezug auf ihre Bedeutung für die Entwicklung krankheitsmodifizierender pharmakologischer Strategien skizziert. Vor dem Hintergrund der jüngsten Misserfolge innovativer Medikamentenstudien wird die Rolle der Amyloid-Kaskaden-Hypothese kritisch reflektiert. Demnach erscheint einerseits die Frage nach dem zentralen ätiologischen Paradigma der Alzheimer-Demenz heute wieder offen zu sein, andererseits öffnet sich hierdurch ein theoretischer Raum, der das Nachdenken über alternative Ursachenmodelle und die sich hieraus ergebenden Konsequenzen für zukünftige präventive und therapeutische Strategien stimulieren sollte.

Schlüsselwörter: Differenzialdiagnose des Demenzsyndroms; Ursachenmodelle; kognitive Reserve; leichte kognitive Beeinträchtigung; Alzheimer-Krankheit; Amyloid-Kaskaden-Hypothese; krankheitsmodifizierende Therapie

Einleitung

Der Begriff Demenz beschreibt eine erworbene, chronische (d. h. mindestens sechs Monate andauernde), zumeist progrediente kognitive Störung, die so stark ausgeprägt ist, dass sie die Aktivitäten des täglichen Lebens, die Berufstätigkeit und die sozialen Beziehungen erheblich beeinträchtigt (Pantel 2017a). Gedächtnisstörungen stellen ein Leitsymptom für viele, keineswegs jedoch für alle Demenzformen dar. Regelmäßig können Störungen weiterer kognitiver Funktionen (z. B. der Orientierung, des Sprachvermögens, der visuokonstruktiven Verarbeitung) sowie psychopathologische Störungen (z. B. Depressivität, Wahnbildungen, Sinnestäuschungen, psychomotorische Störungen) hinzutreten. Dies führt zu zunehmenden Einschränkungen des Urteilsvermögens, des abstrakten Denkens und der Fähigkeit zur Selbstversorgung. Die meisten Menschen mit Demenz werden im Laufe ihrer Erkrankung pflegebedürftig.

Die Abklärung und Differenzierung der Ursache einer Demenz ist im Einzelfall unabdingbar und wird von den gängigen Leitlinien nachdrücklich empfohlen (DGPPN et al. 2015). Denn die Kenntnis der Ursache kann unter Umständen entscheidende Informationen für die Prognose und das klinische Management, einschließlich ggf. der erforderlichen therapeutischen Maßnahmen geben. Die Diagnose einer Demenz betrifft jedoch in einem ersten Schritt nur die Feststellung des klinischen Syndroms, dem dann durch die Klärung der Ursache eine klinisch-nosologische Einheit (z. B. Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, parkinsonassoziierte Demenz) zugeordnet werden kann. Die pathophysiologischen Zusammenhänge, die eine Demenz bedingen können, sind jedoch komplex und vielfältig. Mit Fokus auf die häufigste Ursache der Demenz – die Alzheimer-Krankheit – möchte ich daher im Folgenden einen kurzen Überblick über Faktoren und Mechanismen geben, die in der aktuellen Diskussion als ursächlich relevant für die Entstehung einer Demenz angesehen werden.

Ursachen der Demenz

Demenz ist primär als ein ätiologisch unspezifisches klinisches Syndrom definiert (DGPPN et al. 2015). Allen Demenzen ist jedoch gemeinsam, dass sie auf eine chronische und zumeist irreversible Hirnschädigung (Noxe) zurückgeführt werden können. Diesem Sachverhalt ist mit der Ersetzung des Begriffs „Demenz“ durch die diagnostische Kategorie der „schweren neurokognitiven Störung“ (*major neurocognitive disorder*) im DSM-5 Rechnung getragen worden (APA 2013). Die schwere neurokognitive Störung wird im DSM-5 der „leichten neurokognitiven Störung“ (*mild neurocognitive disorder*) gegenübergestellt. Bei

der leichten neurokognitiven Störung bestehen bereits leichtgradige, aber persistierende und testpsychologisch objektivierbare kognitive Defizite, die noch keine erheblichen funktionalen Auswirkungen im Alltag, im Beruf oder im sozialen Kontext besitzen und damit unterhalb der Demenzschwelle liegen. In der internationalen Literatur werden diese unterschwelligen kognitiven Störungen zumeist unter dem Terminus *mild cognitive impairment* (MCI) bzw. „leichte kognitive Beeinträchtigung“ (LKB) adressiert (Schröder und Pantel 2011). Mit ca. 25 % Betroffenen bei den über 65-Jährigen ist die LKB häufiger als die Demenz. Sie gilt als Risikosyndrom bzw. Prodromalsyndrom für die Entwicklung einer Demenz und damit auch als lohnender Ausgangspunkt für präventive Interventionen (vgl. Teil 2 des vorliegenden Buches). Allerdings kann ihr Verlauf sehr variabel sein: Selbst ohne Intervention entwickeln keineswegs alle Betroffenen in den Folgejahren das klinische Vollbild der Demenz, stabile Verläufe lassen sich ebenso beobachten wie Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten. Ähnlich wie bei der Demenz sind die Ursachen einer LKB sehr heterogen. Häufig lässt sich ein organischer Faktor nicht eindeutig bestimmen, was im Wesentlichen der Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Instrumentarien zuzuschreiben ist (Schröder und Pantel 2011).

Tab. 1: Die Einteilung der neurokognitiven Störung nach DSM-5 (APA 2013)

<p><u>Neurocognitive Disorders</u> Delirium Other Specified Delirium Unspecified Delirium</p> <p>Major and Mild Neurocognitive Disorders Major Neurocognitive Disorder Mild Neurocognitive Disorder Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Alzheimer’s Disease Major or Mild Frontotemporal Neurocognitive Disorder Major or Mild Neurocognitive Disorder With Lewy Bodies Major or Mild Vascular Neurocognitive Disorder Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Traumatic Brain Injury Substance/Medication-Induced Major or Mild Neurocognitive Disorder Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to HIV Infection Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Prion Disease Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Parkinson’s Disease Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Huntington’s Disease Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Another Medical Condition Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Multiple Etiologies Unspecified Neurocognitive Disorder</p>

Grundsätzlich können alle chronischen hirneigenen oder hirnbeteiligten Erkrankungen (Enzephalopathien) zu einem demenziellen Syndrom führen, wenn sie nur schwer genug ausgeprägt sind. Dagegen lassen sich neurodegenerative Hirnerkrankungen – allen voran die Alzheimer-Krankheit – bei ca. 60 % aller Demenzfälle nachweisen und stellen damit die häufigste Ursache für Demenzen dar. Die molekularen Grundlagen der Neurodegeneration werde ich weiter unten noch am Beispiel der Alzheimer-Krankheit erläutern. In weiteren ca. 30 % der Fälle liegen der Demenz Gefäßschädigungen des Gehirns zugrunde (sogenannte vaskuläre Demenz), als deren wichtigster Risikofaktor die arterielle Hypertonie identifiziert wurde. Neurodegenerativ und vaskulär verursachte Demenzen werden bisweilen auch als „primäre Demenzen“ zusammengefasst. Hiervon abzugrenzen sind die „sekundären Demenzformen“. Die sekundären Demenzen können durch eine Vielzahl sehr heterogener, in ihrer Wirkung jeweils hirnschädigender Einflüsse (Noxen) verursacht werden, zu denen u. a. chronische Entzündungen, Stoffwechselstörungen, Vitaminmangelzustände, aber auch Neurotoxine gezählt werden. Zur Vertiefung dieser Zusammenhänge möchte ich den Leser an dieser Stelle gerne auf die weiterführende Fachliteratur verweisen (z. B. Karakaya et al. 2014).

Demenz: Krankheit oder „normale“ Alterserscheinung

Die Prävalenz der Demenzen steigt mit dem Alter exponentiell an und kann bei den über 90-Jährigen je nach Studie über ein Drittel dieser Population betreffen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2016). Die heute bisweilen vorgetragene Behauptung, bei der Demenz handele es sich demnach nicht um eine Krankheit, sondern lediglich um eine „normale“ Alterserscheinung und somit um ein rein gesellschaftliches Problem bzw. gar um eine Erfindung einer nach Profit und Ansehen gierenden Gesundheits- und Versorgungsindustrie, ist jedoch nicht besonders hilfreich. Wie weiter unten noch ausgeführt wird, ist der Irrtum, demenziellen Erkrankungen im Alter einen Krankheitswert abzuspochen, nicht einmal neu. Tatsächlich wurde die „senile Demenz“ noch bis weit in die 1970er Jahre überwiegend als „normale“ Alterserscheinung betrachtet, was dazu führte, dass bis zu diesem Zeitpunkt weltweit nur sehr wenig Forschung zu Prävention, Ursachen, Diagnostik und Therapie, aber auch zur Verbesserung der psychosozialen Betreuung von Menschen mit Demenz durchgeführt wurde. Auch für die Betroffenen war das in der gerontologischen Forschung so bezeichnete „Senilitätsparadigma“ (s. u.) überwiegend mit Nachteilen verbunden. Der „verwirrte Alte“ wurde in unzureichend ausgestatteten Siechenheimen weggesperrt oder von den eigenen Angehörigen – aus Scham oder Furcht vor negativen Reaktionen der Umwelt – in den eigenen vier

Wänden versteckt gehalten. Erst mit der Erkenntnis, dass es sich bei der „senilen Demenz“ überwiegend um eine Spätmanifestation der schon 1907 erstmals beschriebenen Alzheimer-Krankheit handelt, wurden nennenswerte Ressourcen für die Erforschung dieses Leidens zur Verfügung gestellt (Pantel 2017b). Allmählich wurde hierdurch auch ein gesellschaftlicher Entstigmatisierungsprozess ermöglicht, der allerdings noch lange nicht abgeschlossen ist. Allerdings gibt es, gemessen an der verfügbaren Evidenz (vgl. zum Beispiel die Empfehlungen in der S3-Leitlinie Demenzen, DGPPN et al. 2015), immer noch erhebliche Defizite in der medizinischen, pflegerischen und psychosozialen Versorgung demenzkranker Menschen, die den Verdacht aufkommen lassen, dass die mit dem „Senilitätsparadigma“ einhergehende Altersdiskriminierung immer noch nicht überwunden ist. Auch bei der Entwicklung neuer und wohlmöglich kausal wirksamer Medikamente hat es in den vergangenen Jahren leider sehr viele Rückschläge gegeben (s. u.). Zahlreiche forschende Arzneimittelhersteller haben sich daher bereits aus diesem Indikationsgebiet zurückgezogen. Das sind einerseits schlechte Nachrichten nicht nur für die Betroffenen, sondern auch für diejenigen, die ihre Demenz möglicherweise noch vor sich haben – letztlich also für uns alle. Andererseits führt diese Entwicklung auch zu einem neuen und verstärkten Interesse an präventiv wirksamen Interventionen, deren Bedeutung im Gesamtspektrum der verfügbaren Strategien gegen Demenz aufgewertet wird.

Bedeutung der kognitiven Reserve für Manifestation, Ausprägung und Verlauf einer Demenz

Als Einwand gegen die pathogenetische Relevanz von z. B. neurodegenerativen Prozessen für die Entstehung der Demenz werden bisweilen neuropathologische Befunde an hochbetagten älteren Menschen ins Feld geführt, bei denen es trotz Vorliegens eines ausgeprägten alzheimer-typischen Läsionsmusters zu Lebzeiten nicht zur Manifestation einer Demenz gekommen ist. Diese Befunde belegen gleichwohl *nicht*, dass neurodegenerative Schäden für die Entstehung einer Demenz ursächlich nicht ausschlaggebend sind, sondern sie machen lediglich deutlich, dass es noch andere Faktoren geben muss, die einen Einfluss auf die klinische Manifestation einer Demenz haben bzw. die das Auftreten einer Demenz im individuellen Fall modulieren. Diese Schlussfolgerung trägt der Bedeutung individuell jeweils unterschiedlich ausgeprägter Kompensationsreserven Rechnung, die in der aktuellen Diskussion auch unter den Termini „Hirnreserve“ bzw. „kognitive Reserve“ zusammengefasst werden (s. u.).

Demnach ist eine leichte oder schwere neurokognitive Störung im Sinne des DSM-5 (s. o.) grundsätzlich immer als das Resultat einer zerebral wirksamen Noxe (d. h. einer Funktionsstörung bzw. eines schädigenden Einflusses) auf der einen Seite und möglichen Kompensationsmechanismen auf der anderen Seite zu betrachten (vgl. im Folgenden Schröder und Pantel 2011). Ob und in welchem Ausmaß die pathogene Noxe zur Wirkung kommt, resultiert wiederum aus einer Interaktion von Risikofaktoren und protektiven Faktoren. Hierbei handelt es sich jedoch eher um vorgelagerte Prozesse, die gleichwohl Ansätze für primär präventive Maßnahmen sein können. Hat die pathogene Noxe jedoch bereits zu einer strukturellen oder funktionellen Schädigung geführt, hängt die Manifestation kognitiver Beeinträchtigungen ganz wesentlich von verfügbaren zerebralen bzw. kognitiven Reserven ab. Denn erst wenn zerebrale bzw. kognitive Reserven als Kompensationsmechanismen ausgeschöpft sind, kommt eine funktions- und verhaltensrelevante kognitive Beeinträchtigung zum Tragen. Die klinische Beobachtung und neuropsychologische Validierung einer leichten neurokognitiven Störung im o. g. Sinne markiert daher ein Stadium im Krankheitsverlauf, in dem zwar noch ausreichend Kompensationsreserven vorhanden sind, um schwerwiegende alltagsrelevante Funktionsbeeinträchtigungen und Verhaltensdefizite abzuwenden. Gleichwohl ist hier bereits ein Punkt erreicht, an dem (beginnende) Defizite im Funktionsniveau durch vorhandene Kompensationsreserven nicht mehr vollständig aufgefangen werden können.

Die Fähigkeit des menschlichen Gehirns, den Einfluss einer bestimmten neuropathologischen Schädigung eine Zeit lang zu kompensieren, um die bedrohte Funktion aufrecht zu erhalten, wurde in der neurowissenschaftlichen Literatur erstmals mit dem Terminus der „zerebralen Reserve“ (*brain reserve*) präziser konzeptualisiert (vgl. Stern 2002). Wie ich bereits weiter oben dargelegt habe, resultierte das Konzept aus der Beobachtung, dass eine Hirnschädigung bestimmten Ausmaßes nicht automatisch zu einer bestimmten Funktionsbeeinträchtigung führt bzw. führen muss, sondern dass diesbezüglich eine erhebliche individuelle Varianz beobachtet werden kann. Vor über dreißig Jahren machten Katzman et al. erstmals die überraschende Entdeckung, dass das Ausmaß der neuropathologisch ermittelten Alzheimer-Pathologie nicht notwendigerweise mit der klinischen Manifestation der Erkrankung korrelierte (Katzman et al. 1988). In einer post mortem-Studie an 137 älteren Patienten identifizierten sie eine Subgruppe von Personen, die trotz ausgeprägter zerebraler Alzheimer-Pathologie kurz vor ihrem Tod keine oder nur eine sehr geringe klinische Manifestation der Erkrankung zeigte. Diese Gruppe war darüber hinaus durch ein größeres Hirngewicht und eine größere Anzahl von Neuronen im Vergleich zu einer altersentsprechenden Kontrollgruppe charakterisiert. Die Autoren boten zwei mögliche Erklärungen für ihre Beobachtung an: Zum einen

sei es möglich, dass diese Personen zwar unter einer zerebralen Alzheimer-Krankheit (mit entsprechend neuropathologischen Charakteristika) gelitten hätten, die jedoch aufgrund individuell günstig ausgeprägter protektiver Faktoren nicht von einem relevanten Neuronenverlust begleitet worden sei; andererseits sei vorstellbar, dass sie bereits vor Beginn der Erkrankung über größere Gehirne und mehr Neurone – also über eine größere Hirnsubstanzreserve – als ihre demenzkranken Altersgenossen verfügten.

Eine wesentliche konzeptionelle Weiterentwicklung erfuhr das Modell der neuronalen Kompensationsreserve in den letzten Jahren durch die Abgrenzung bzw. Differenzierung der zerebralen Reserve bzw. Hirnsubstanzreserve (*brain reserve*) von der kognitiven Reserve (*cognitive reserve*) im engeren Sinne (Stern 2002). Dabei kann das Konzept der zerebralen Reserve eher als ein passives Modell verstanden werden, in dem ein bestimmtes Ausmaß an Schädigung bei Überschreiten eines quantitativ definierten Stellenwertes zu funktionellen Beeinträchtigungen führt. Bezogen auf die klinische Manifestation einer neurokognitiven Störung würde dies bedeuten, dass bei dieser Störung unvermeidbar durch einen bestimmten Verlust der Neurone (z. B. 20 % der Neuronenpopulation im Hippocampus) mnestiche oder andere kognitive Defizite in Erscheinung treten. Gegenüber diesem Schwellenmodell berücksichtigt das Modell der kognitiven Reserve die Fähigkeit des menschlichen Gehirns, auf gegebene pathogene Einflüsse mittels funktioneller Plastizität zu reagieren und damit pathologisch verursachte funktionelle Defizite zumindest partiell auszugleichen. In diesem Sinne wirkt die kognitive Reserve als eine Art funktioneller „Puffer“ zwischen gegebener neuronaler Pathologie und ihrer unmittelbaren Verhaltensauswirkung. Eine Reihe von Daten aus bildgebenden Untersuchungen belegen inzwischen, dass das zerebrale Korrelat kognitiver Reserve z. B. in einer kompensatorischen Rekrutierung zusätzlicher oder alternativer kortikaler Regionen bzw. Netzwerke bestehen könnte (vgl. Schröder und Pantel 2011).

Hirnreserve und kognitive Reserve stellen somit zwei Aspekte zerebraler Kompensationsmöglichkeiten und damit letztlich protektive Faktoren dar, die bei gegebener Pathologie im Einzelfall den Übergang von der unauffälligen „normalen“ kognitiven Leistungsfähigkeit zunächst zur LKB und im weiteren Verlauf zur schweren neurokognitiven Störung bzw. Demenz modulieren. Während das Konzept der Hirnreserve dabei mehr den „Hardware“-Anteil der zerebralen Informationsverarbeitung betont, verweist der Begriff kognitive Reserve eher auf „Software“-Aspekte kognitiver Prozesse (z. B. Geschwindigkeit und Effizienz neuronaler Netze, Plastizität). Dass letztlich beide Aspekte bei der Klärung zerebraler Kompensationsfähigkeiten eine Rolle spielen, zeigt sich auch in den Surrogatmarkern, die für Hirnreserve bzw. kognitive Reserve in den Untersuchungen der vergangenen Jahre erhoben werden konnten

(Schröder und Pantel 2011). Zu diesen zählen etwa genetische Polymorphismen (z. B. ApoE-Status), Anzahl der Neurone bzw. Dichte der Synapsen oder schlicht die Hirn- bzw. Kopfgröße. Andere Surrogatmarker betonen dagegen eher die funktionellen Aspekte, indem etwa der sozioökonomische Status, das Abschneiden in bestimmten neuropsychologischen Tests oder der Bildungsstand zur entscheidenden Variable bei der Erklärung interindividueller Unterschiede der Kompensationsfähigkeit wirkt.

Insbesondere der modulierende Einfluss des Bildungsstandes auf die kognitiven Auswirkungen der weiter unten dargestellten alzheimerartigen neuropathologischen Änderungen wurde in den vergangenen Jahren in einer Reihe von Studien untersucht. So fanden etwa Bennet et al. (2005), dass der negative Einfluss eines bestimmten Ausmaßes an Amyloid-Pathologie (nicht jedoch an Tau-Pathologie, s. u.) auf kognitive Fähigkeiten durch jedes zusätzliche Jahr frühere Schulbildung abgeschwächt werden kann.

Dem schützenden Einfluss einer höheren Bildung auf die klinische Manifestation einer Alzheimer-Krankheit sind jedoch nach vorliegenden Befunden auch Grenzen gesetzt. Koepsell et al. (2008) schlossen in eine Studie 2051 über 65-jährige Teilnehmer aus 27 Untersuchungszentren ein, die innerhalb von zwei Jahren vor ihrem Tod psychometrisch mittels des MMSE untersucht worden waren und bei denen postmortem Daten vorlagen. Auch in dieser Studie wurde das objektive Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit anhand unterschiedlicher diagnostischer Kriterien (Braak staging, Dichte der neurotoxischen Plaques, CERAD-Kriterien und NIA-Reagan-Kriterien) quantitativ verifiziert. Auch hier war bei denjenigen Personen, bei denen keine oder nur eine geringgradige Alzheimer-Neuropathologie feststellbar war, ein höherer Bildungsstand tatsächlich mit einer besseren Testleistung kurz vor dem Tode assoziiert. Die bildungsassoziierten Unterschiede bei der neuropsychologischen Testleistung wurden mit steigendem Ausmaß der Pathologie jedoch zunehmend abgeschwächt. Dies bedeutet, dass die Vorteile einer höheren Schulbildung auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter zwar noch bei leichtgradigen neuropathologischen Schäden zur Wirkung kommen konnten, bei ausgeprägter Pathologie jedoch von dieser gewissermaßen nivelliert wurden. Diese und ähnliche Befunde lassen die Schlussfolgerung zu, dass höhere Schulbildung zwar das Auftreten einer Demenz zeitlich hinauszögern, den Verlauf der Erkrankung aber letztlich nicht verzögern kann, wenn diese erst einmal klinisch manifest ist (vgl. Schröder und Pantel 2011).

Kenntnisse über die Bedeutung der Hirnreserve bzw. der kognitiven Reserve für die Manifestation einer Demenz sind besonders in Hinsicht auf die möglichen Wirkmechanismen präventiver Interventionen von großem Interesse. Denn letztere können – vermittelt über Neuroprotektion und Neuro-

bzw. Synaptogenese (*brain reserve*) oder über die Generierung und Rekrutierung neuer funktionaler Kompetenzen (*cognitive reserve*) – zum Erhalt und zur Erweiterung bestehender Kompensationsreserven beitragen.

Ursachenmodell neurodegenerativer Demenzen am Beispiel der Alzheimer-Krankheit

Die mit über 50 % der Fälle häufigste Ursache der Demenz, die Alzheimer-Demenz (AD), steht bei den Bemühungen zur Aufklärung der Ursachen neurodegenerativer Hirnschädigungen ganz und gar im Mittelpunkt.¹ Denn wenn es gelingen würde, die Alzheimer-Krankheit zu besiegen – so lautet die implizite Hoffnung dieser Bemühungen –, so könnte dies zu einem Präzedenzfall für die Beherrschung auch anderer neurodegenerativer Erkrankungen werden und möglicherweise – in ferner Zukunft – auch für die Bezwingung des Alterungsprozesses insgesamt. Und tatsächlich wurden in den vergangenen Jahrzehnten in diesem Bereich bemerkenswerte Fortschritte erzielt, sowohl hinsichtlich der molekularpathogenetischen Modelle als auch in Bezug auf eine objektivierende, biomarkergestützte Diagnostik, die wiederum eine wichtige Voraussetzung für eine effektive krankheitsmodifizierende Pharmakotherapie darstellt (Pantel 2017b). Aber stehen wir tatsächlich schon kurz vor dem Durchbruch, wie so manche vergangene Meldung auch in der medizinischen Fachpresse in den letzten Jahren suggeriert hat? Oder sind die Wege zu diesem Ziel am Ende doch verschlungener als erhofft? Um mich einer Antwort auf diese Frage zu nähern, möchte ich mit einem kurzen historischen Rückblick fortfahren.

Alzheimer-Demenz: Eine Krankheit macht Karriere

Unter dem Titel „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ berichtete der deutsche Psychiater und Neuropathologe Alois Alzheimer im Jahr 1906 über einen „Krankheitsfall, der in der Irrenanstalt in Frankfurt a. M. beobachtet und dessen Centralnervensystem ihm von Herrn Direktor Sioli zur Untersuchung überlassen wurde“ (Alzheimer 1907). Mit damals hochmodernen Färbemethoden hatte Alzheimer Gehirnschnitte der Frankfurter Hausfrau Auguste Deter untersucht, die im Alter von 51 Jahre an einem langsam fortschreitenden

¹ Bei den folgenden Textpassagen handelt es sich um Auszüge meines Aufsatzes: Alzheimer-Demenz von bis heute: Über Fortschritte, Enttäuschungen, und offene Fragen (Pantel 2017b).

kognitiven Abbau erkrankt war, der von verschiedenen anderen psychopathologischen Auffälligkeiten begleitet war, so etwa von optischen und akustischen Halluzinationen und einem gegen ihren Ehemann gerichteten Eifersuchtswahn. Mit großer Akribie beschrieb er seine Befunde, die heute als die klassische „neuropathologische Trias“ der Alzheimer-Krankheit bekannt sind (Alzheimer 1907):

„[Es] zeigen sich sehr merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen. Im Innern einer im Übrigen noch normal erscheinenden Zelle treten zunächst eine oder einige Fibrillen durch ihre besondere Dicke und besondere Imprägnierbarkeit stark hervor. Im weiteren Verlauf zeigen sich dann viele nebeneinander verlaufende Fibrillen in der gleichen Weise verändert. Dann legen sie sich zu dichten Bündeln zusammen und treten allmählich an die Oberfläche der Zelle. Schließlich zerfällt der Kern und die Zelle, und nur ein aufgeknäueltes Bündel von Fibrillen zeigt den Ort, an dem früher eine Ganglienzelle gelegen hat. Die Umwandlung der Fibrillen scheint Hand in Hand zu gehen mit der Einlagerung eines noch nicht näher erforschten pathologischen Stoffwechselproduktes in die Ganglienzelle. Etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ aller Ganglienzellen der Hirnrinde zeigt solche Veränderungen. Zahlreiche Ganglienzellen, besonders in den oberen Zellschichten, sind ganz verschwunden.“

Die von Alzheimer beobachteten Gewebeablagerungen wurden später als diejenigen amyloiden Plaques charakterisiert, die neben den Neurofibrillenbündeln und dem Nervenzellverlust die Krankheit heute noch formal definieren. Allerdings war es zu dieser Zeit keineswegs Alzheimers Absicht, eine bisher unbekannte Form der Demenz zu „entdecken“. Neuropathologische Korrelate der Altersdemenz, damals unter den Bezeichnungen „Greisenblödsinn“, „seniles Irresein“ oder „presbyophrone Psychose“ bekannt, waren schon vor Alzheimers Fallbericht von anderen Forschern in ähnlicher, wenngleich nicht in so vollendeter Form beschrieben worden (Kraepelin 1910). Das Besondere und Mitteilenswerte an seiner Entdeckung sah Alzheimer in dem relativ jungen Alter seiner Patientin und den vielfältigen psychopathologischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen etc.), unter denen sie litt. Alzheimers akademischer Lehrer und Mentor Emil Kraepelin (1856–1926) führte dazu 1910 in seinem berühmten Psychiatrie-Lehrbuch Folgendes aus (Kraepelin 1910):

„Die klinische Deutung dieser Alzheimerschen Krankheit ist zurzeit noch unklar. Während der anatomische Befund die Annahme nahelegen würde, daß wir es mit einer besonders schweren Form des Altersblödsinns zu tun haben, spricht dagegen einigermaßen der Umstand, daß die Erkrankung bisweilen schon Ende der 40er Jahre beginnt.“

So fand die „Alzheimersche Krankheit“ als eine „eigenartige“ Form der präsenilen Demenz zwar ihren Platz im Kanon der psychiatrischen Nosologie. Jedoch als *orphan disease*, wie man heute sagen würde, denn sie war so selten, dass sich die Wissenschaft nur wenig für sie interessierte. Und dabei sollte es in den folgenden 70 Jahren bleiben. Hinzu kam, dass die medizinische Forschung in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts der ätiologischen Entschlüsselung der senilen Demenzformen nicht sonderlich viel Aufmerksamkeit schenkte, da man diese als normale zerebrale Involutionsprozesse betrachtete und weniger als Krankheiten. Unter der Vorherrschaft psychodynamischer und sozialgerontologischer Theorien wurde damit die theoretische und praktische Befassung mit den Demenzen im Alter überwiegend zu einer sozialen Frage und war weniger ein Thema der biomedizinischen Forschung (Ballenger 2010). Erst gegen Ende der 1970er Jahre setzte – zunächst allmählich und dann mit einer geradezu lawinenartigen Dynamik – die weitere fruchtbare wissenschaftliche Beschäftigung mit Alzheimers Entdeckung ein (Pantel 2017b). Dafür waren im Wesentlichen die folgenden Entwicklungen verantwortlich (Ballenger 2010; Berrios 1990):

- Ideologische Abkehr von dem bis in die 1970er Jahre in der Gerontologie vorherrschenden „Senilitäts-Paradigma“, nach dem die im Alter häufig beobachteten Funktionsverluste – und damit auch die Demenzen – Ausdruck eines unvermeidlichen und irreversiblen, aber letztlich normalen Entwicklungsprozesses seien (s. o.) und nicht die Folge von ursächlich zu erforschenden und potenziell behandelbaren Krankheiten. Die mit diesen Funktionsverlusten verbundenen Probleme, so die weit verbreitete Auffassung, müssten also durch die Gesellschaft und nicht durch die Medizin gelöst werden. Nach Ansicht der ab den 1960er Jahren letztlich die Oberhand gewinnenden Kritiker handelte es sich bei dem Senilitäts-Paradigma jedoch um eine Form der Altersdiskriminierung (*ageism*), da es sehr bequem auf alle Menschen über 60 Jahre angewendet werden konnte, die irgendein gesundheitliches und/ oder soziales „Problem“ hatten. Dadurch sah man eine angemessene medizinische Versorgung älterer Patienten verhindert.
- Einführung innovativer Forschungsmethoden, die es u. a. der britischen Arbeitsgruppe um Martin Roth, Bernard Tomlinson und Gary Blessed ermöglichten, bei 90 % der von ihnen untersuchten senilen Demenzfälle einen engen korrelativen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kognitiven Einbußen und der Anzahl der von Alzheimer vorbeschriebenen amyloiden Plaques und Neurofibrillenbündel darzustellen (Tomlinson et al. 1968; 1970). Dies schuf die neurowissenschaftliche Basis für eine Aufhebung der bisher gültigen konzeptuellen Trennung zwischen AD und seniler Demenz und trug damit in Hinsicht auf die Demenzen zur biomedizinischen Dekonstruktion des Senilitäts-Paradigmas bei.

- Eine infolge der steigenden Lebenserwartung stetige Zunahme der Demenzprävalenz und -inzidenz bei älteren Menschen, die den Druck auf politische Entscheidungsträger, aber auch auf das Wissenschaftssystem erhöhten, befriedigendere Lösungen für die von Demenz betroffenen Menschen und ihre Familien anzubieten als lediglich das Management der mit der Erkrankung verbundenen Versorgungsprobleme.

Auf einer 1978 unter der Ägide des US-amerikanischen National Institute of Mental Health (NIMH) und des National Institute on Aging (NIA) durchgeführten Konsensuskonferenz, an der führende klinische und neurowissenschaftliche Forscher teilnahmen, wurde nun auch vor den Augen der internationalen Scientific Community die bisherige nosologische Trennung zwischen AD und seniler Demenz zementiert (Ballenger 2010). Die senile Demenz vom Alzheimerstyp war ab jetzt das neue führende Paradigma. Dies wirkte wie eine Initialzündung für die Forschung. Denn durch die Neukonzeption stieg nicht nur die Zahl der von einer AD betroffenen Individuen allein in den USA schlagartig über die Millionengrenze, sondern die Altersdemenz wurde gleichzeitig auch durch einen nosologisch abgrenzbaren Krankheitsprozess erklärbar. Dadurch war sie nicht mehr Teil des physiologischen Alternsspektrums, sondern eine Krankheit, deren Ätiologie durch intensive Grundlagenforschung entschlüsselt werden konnte. Die damit verbundene Hoffnung auf effektive therapeutische und präventive Interventionen ließ zum einen die öffentlichen und privaten Investitionen im Bereich der AD-Forschung immens ansteigen (allein das einschlägige Forschungsbudget des NIA war bis zum Ende der 1980er Jahre um mehr als 800 % gewachsen) (Ballenger 2010), zum anderen zog sie zahlreiche junge und talentierte Wissenschaftler in das Forschungsfeld. Ein bis heute anhaltender dramatischer Anstieg der wissenschaftlichen Produktivität war die Folge.

Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese

Nach der gängigen Hypothese handelt es sich bei der AD – wie im Grunde bei allen bekannten neurodegenerativen Erkrankungen – um eine Proteinfehlfaltungserkrankung (*protein misfolding disorder*) (Chiti und Dobson 2017). Bei diesen sehr heterogenen Erkrankungen kommt es aufgrund unterschiedlicher (genetischer, epigenetischer, exogener etc.) Einflussfaktoren zu einer Änderung der Sekundär- bzw. Tertiärstruktur körpereigener Proteine, die zur ihrer Aggregation und in der weiteren Folge zur exzessiven extra- oder intrazellulären Akkumulation dieser Eiweiße führt. Die im Gewebe massenhaft abgelagerten fehlgefalteten Proteine entwickeln eine toxische Funktion (*gain-of-toxic-function*),

die schließlich zum Zelltod führt. Einen ersten Hinweis auf diesen Mechanismus bei der AD hatte Alois Alzheimer bereits in seiner Erstbeschreibung gegeben, indem er vermerkte, dass sich die von ihm entdeckten Fibrillen mit anderen Farbstoffen färben lassen als normale Neurofibrillen, woraus er „eine chemische Umwandlung der Fibrillensubstanz“ ableitete (Alzheimer 1907).

Seit ihrer molekularen Entschlüsselung in den 1990er Jahren ist unbestritten, dass es sich bei den von Alzheimer beobachteten Gewebeablagerungen zum einen um aggregiertes A β -Protein (extrazellulär), zum anderen um Tau-Protein (intrazellulär) handelt (Pantel und Schröder 2006). Teilweise unbeantwortet ist jedoch bis heute die Frage, wie genau diese Proteine bei der Pathogenese der AD ineinandergreifen und welche ursächliche Rolle ihnen letztlich bei der Zerstörung der Nervenzellen zukommt. Als bedingt durch die Etablierung molekulargenetischer Methoden die molekulare AD-Forschung in den 1990er Jahren mächtigen Auftrieb erfuhr, waren die beteiligten Wissenschaftler relativ bald in verschiedene Lager gespalten: Während die „Baptisten“ das A β -Protein als entscheidendes pathogenes Agens propagierten, betrachteten die „Tauisten“ das Tau-Protein als primär ursächlich für die Krankheitsentstehung (Nash 2000) (Abb. 1a und b). Diesen beiden Fraktionen standen noch die „Agnostiker“ als relativ kleine Gruppe gegenüber, die im Sinne eines multifaktoriellen Ansatzes keiner der beiden Haupttheorien den Vorzug gaben (Abb. 1c). In den frühen 1990er Jahren formulierten die „Baptisten“ die „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“, die sich in den folgenden Jahren durchsetzen konnte und bis heute als das führende Paradigma der Alzheimer-Forschung gilt (Hardy und Higgins 1992; Pantel und Schröder 2006).

Abbildungen 1a–c zeigen drei Varianten der hypothetischen Zusammenhänge zwischen Amyloid- und Tau-Pathologie sowie Neurodegeneration (dicke Pfeile und Ausrufungszeichen weisen auf einen geklärten, dünne Pfeile und Fragezeichen auf einen ungeklärten Zusammenhang hin).

Demnach besteht die Initialzündung der AD in einer genetisch oder anderweitig bedingten Fehlprozessierung des 700 Aminosäuren umfassenden Amyloid-Precursor-Proteins (APP), die zu einer vermehrten Bildung und/oder Ablagerung der 42 Aminosäuren umfassenden amyloidogenen Variante des A β -Proteins führt (A β 1-42). APP ist ein glykolisiertes Transmembranprotein, dessen physiologische Funktion nicht vollständig verstanden ist, das vermutlich jedoch eine Rolle bei der neuronalen Wachstumsregulierung und der Zelladhäsion spielt.

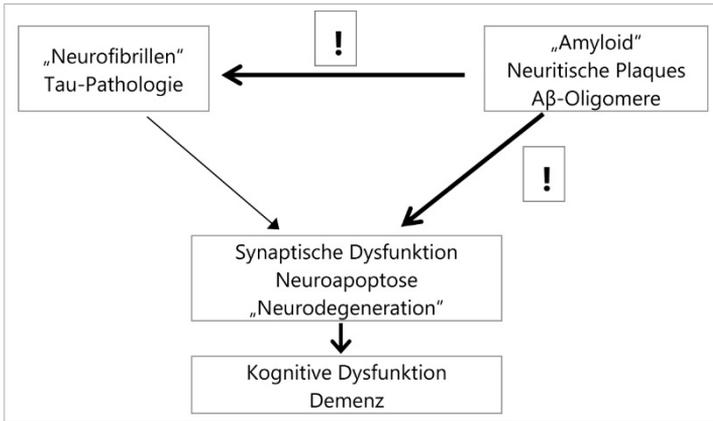


Abb. 1a: Die Sicht der „Baptisten“

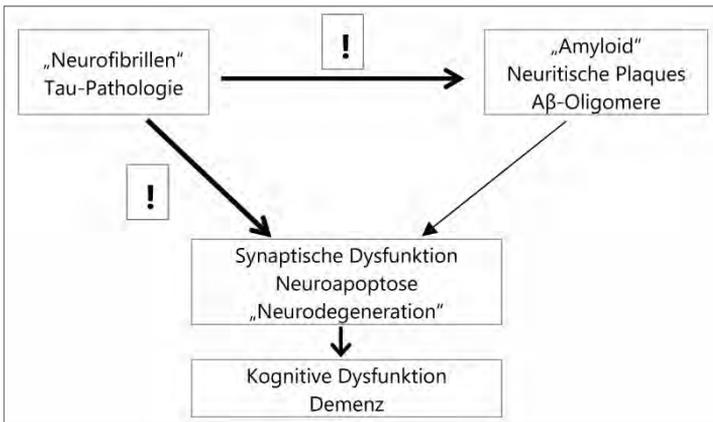


Abb. 1b: Die Sicht der „Tauisten“

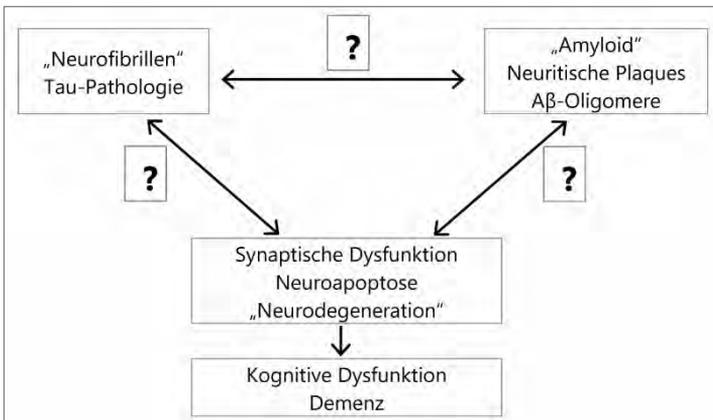


Abb. 1c: Die Sicht der „Agnostiker“

Grundsätzlich kann das APP durch verschiedene Enzyme prozessiert werden, wodurch unterschiedliche Abbauprodukte gebildet werden können (Abb. 2). Das A β -Protein wird im Wesentlichen als Produkt einer sukzessiven proteolytischen Spaltung des APP durch die Enzyme β -Sekretase/BACE 1 und γ -Sekretase verstanden. Ein alternativer Abbauweg stellt die Spaltung des APP innerhalb der A β -Sequenz durch das Enzym α -Sekretase dar, in deren Folge lösliche Proteinfragmente entstehen. Diese sind jedoch im Gegensatz zum A β -Protein nichtamyloidogen. Dagegen neigt insbesondere das A β 1-42 zu einer Proteinfehlfaltung (s. o.) und aggregiert bereits unter in vitro-Bedingungen spontan zu Amyloid-Fibrillen und schließlich zu den histologisch greifbaren amyloiden Plaques. Sowohl durch einen direkten zytotoxischen Effekt des aggregierten A β als auch vermittelt über die Aktivierung neuroinflammatorischer Kaskaden, so die Hypothese, wird schließlich die Neurodegeneration eingeleitet.

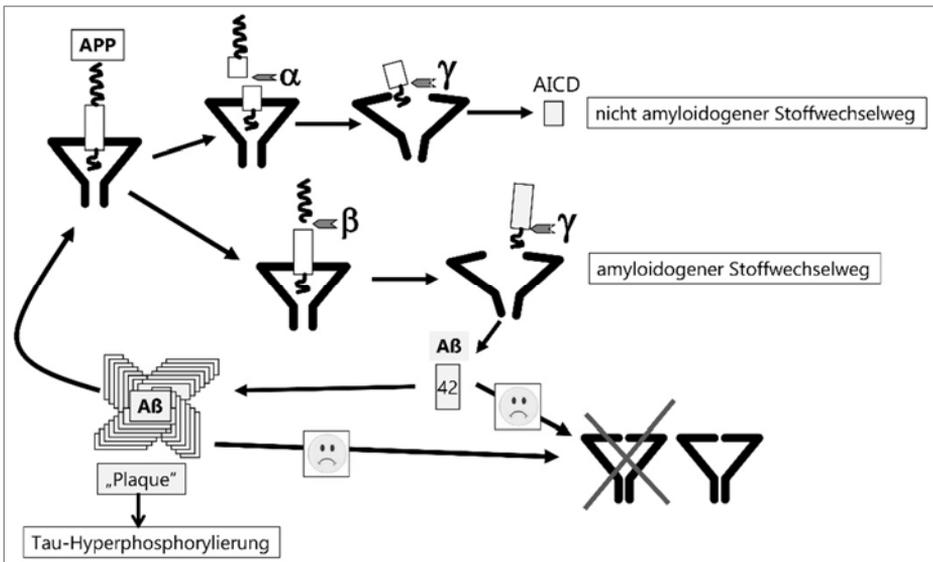


Abb. 2: Das Amyloid-Kaskadenmodell der Alzheimer-Demenz (APP: amyloid precursor protein; AICD: amyloid intracellular domain)

Auch die Hyperphosphorylierung des mikrotubuliassoziierten und zytoskelettstabilisierenden Tau-Proteins, die schließlich zur intrazellulären Akkumulation neurofibrillärer Bündel führt, stellt in diesem Modell lediglich eine sekundäre Folge der fehlgeleiteten APP-Prozessierung dar und wird damit zu einem neuropathologischen Epiphänomen erklärt, dem in der Pathogenese der AD keine entscheidende kausale Rolle zukommt (Abb. 1a).

Für die Inthronisierung der Amyloid-Kaskaden-Hypothese zur Haupttheorie der AD-Pathogenese gab es gute Argumente. Das stärkste davon bestand in dem Nachweis, dass die (vergleichsweise seltenen) Formen der familiären AD nahezu monokausal durch Mutationen verursacht werden, die entweder zu einer exzessiven Generierung des APP oder zu dessen dysfunktionaler Prozessierung führen (Herrup 2015). Und in der Tat hat diese Theorie in den vergangenen zwanzig Jahren eine beeindruckende Zahl von Forschungsergebnissen generiert, die geeignet sind, Teilaspekte des komplexen Kausalgefüges, das schließlich in die Neurodegeneration mündet, verständlicher zu machen. Allerdings kamen in den vergangenen Jahren wieder verstärkt Zweifel auf, ob die nahezu lineare Abfolge molekularer Ereignisse, die vom APP, über die Bildung und Aggregation des A β -Proteins bis hin zum demenzverursachenden Nervenzelltod tatsächlich als hinreichende Erklärung auch für die Entstehung der weitaus häufigeren sporadischen Form der AD tauglich ist. Unter Heranziehung zahlreicher empirischer Befunde haben sich auch die Kritiker der Amyloid-Kaskaden-Hypothese inzwischen mit starken Gegenargumenten gerüstet (Herrup 2015): So konnte z. B. bislang weder im Tierexperiment, noch durch Beobachtungen am Menschen mittels amyloidspezifischer Positronen-Emissions-Tomografie (PET) überzeugend dargestellt werden, dass die alleinige Überproduktion und Ablagerung von A β -Protein im Großhirn für die Erklärung der AD-typischen Neurodegeneration ausreichend ist. Ein ebenso einleuchtendes Gegenargument ist das Scheitern zahlreicher mit immensem wirtschaftlichen und zeitlichen Aufwand durchgeführter klinischer Studien, das in den letzten Jahren Zweifel daran aufkommen ließ, ob die Hemmung der A β -Bildung bzw. die Entfernung von A β aus dem Gehirn tatsächlich eine effektive pharmakologische Strategie zur Prävention und Behandlung der AD darstellt (s. hierzu den folgenden Exkurs).

Exkurs: Von Hoffnungen und Enttäuschungen in der pharmakologischen Forschung

Die Hoffnungen auf die baldige Verfügbarkeit einer krankheitsmodifizierenden oder wohlmöglich kausalen Arzneimitteltherapie der AD sind sowohl bei den Betroffenen und ihren Angehörigen als auch bei den behandelnden Ärzten groß. Dies ist auch vor dem Hintergrund der bedauerlichen Tatsache verständlich, dass es in diesem Indikationsgebiet seit Marktetablierung der lediglich symptomatisch wirksamen Antidementiva Rivastigmin, Donepezil, Galantamin und Memantine vor nunmehr zwei Jahrzehnten trotz intensiver Bemühungen in Forschung und Entwicklung keine nennenswerten Innovationen mehr

gab (PHrMA 2015). Ebenso liegt für eine wirksame pharmakologische Intervention zur Risikoreduktion des Übergangs von der LKB zur Demenz bisher keine belastbare Evidenz vor (DGPPN et al. 2015; Schröder und Pantel 2016). Dabei werden echte therapeutische Fortschritte gerade auch vor dem Hintergrund der rasant steigenden Prävalenzzahlen für die AD und andere Formen der Demenz dringend benötigt.

Und die Forscher und Entwickler sind alles andere als untätig. Konsultiert man die NIH-Datenbank ClinicalTrials.gov, in der weltweit alle registrierten Therapiestudien für sämtliche medizinischen Indikationen verzeichnet sind, so findet man für die Stichwortkombination „Alzheimer/drug“ über 1200 Einträge (1239 Treffer, Stand: 20. Juni 2017). Dies weist auf eine rege laufende Forschungs- und Entwicklungstätigkeit im Bereich neuer pharmakologischer Interventionen zur Behandlung der AD hin. Diese Zahl relativiert sich allerdings, wenn man sie mit den entsprechenden Werten für andere bedeutende Volkskrankheiten vergleicht: So finden sich für das Stichwort „breast cancer/drug“ 5268 Einträge, und für die Indikation „Diabetes mellitus“ sind sogar sieben Mal so viele Studien (8508 Treffer) wie für die AD zu ermitteln. Darüber hinaus dürfte die überwiegende Zahl der registrierten AD-Studien keine echten therapeutischen Innovationen betreffen. Fasst man nur diejenigen Studien ins Auge, die die Entwicklung eines krankheitsmodifizierenden, also tatsächlich innovativen Therapieansatzes zum Ziel haben, so dürfte deren Zahl aktuell bei ca. 200 liegen (Apter et al. 2015). Allerdings sind hier auch die sehr frühen Phase I- und Phase II-Studien miteinbezogen, von denen bekannt ist, dass sie ein sehr hohes Risiko des Scheiterns in sich tragen.

Derzeit noch laufende Forschungs- und Entwicklungsbemühungen bei der Suche nach krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln gegen die AD lassen sich grob in Anti-Amyloid-Ansätze und Anti-Tau-Ansätze einteilen (Abb. 3). Pharmaka, die zentral einen sonstigen Mechanismus zu beeinflussen suchen (z. B. antioxidative Wirkung, Entzündungshemmung), werden weiterhin auch getestet, spielen jedoch zurzeit eher eine untergeordnete Rolle.

Anti-Amyloid-Wirkstoffe zielen zum einen auf die Hemmung der A β -Bildung durch eine Inhibition der am „amyloidogenen“ Stoffwechselweg maßgeblich beteiligten Enzyme (z. B. β -Sekretase/BACE 1-Inhibitoren, γ -Sekretase-Inhibitoren, QC-Inhibitoren) (Ruthirakuhan et al. 2016), zum anderen auf das Entfernen des exzessiv gebildeten A β -Proteins und seiner Aggregate aus dem Gehirn mittels monoklonaler Antikörper (passive Immunisierung gegen A β -Protein, z. B. mit Bapineuzumab, Gantenerumab, Crenezumab, Solanezumab oder Aducanumab) (Apter et al. 2015). Weitere Ansätze, wie z. B. die aktive Immunisierung/ Impfung gegen A β (z. B. AN-1792) oder die Förderung des nichtamyloidogenen Stoffwechselweges durch eine Stimulierung der α -Sekretase Aktivität (z. B. PACAP-38) werden aktuell nicht mehr intensiv verfolgt.

„Anti-Amyloid“-Strategie

- Hemmung der A β -Produktion: γ -Sekretase-Inhibition, Y-Sekretase-Inhibition
- Hemmung der A β -Aggregation
- Förderung der A β -Clearance: aktive Immunisierung, passive Immunisierung (monoklonale AK)
- Förderung des „nichtamyloidogenen Stoffwechselweges α -Sekretase Promotoren)

„Anti-Tau“-Strategien

- Hemmung der Tau-Hyperphosphorylierung (z. B. GSK3 Inhibition)
- Hemmung der Tau-Aggregation (z. B. Methylenblau, „Rember“, TRx0237)

Sonstige Strategien (Auswahl):

- „Antioxidantien“ (Resveratrol, Omega-3-Fettsäuren; Vitamine etc.); Entzündungshemmer/NSAIDs; Statine/HMG-CoA-Hemmer; etc.

Abb. 3: Aktuelle krankheitsmodifizierende Therapieansätze der Alzheimer Demenz (Erläuterungen im Text)

Entsprechend der oben beschriebenen bisherigen Dominanz der „Baptisten“-Fraktion sind Studien zur Wirksamkeit von Anti-Tau-Substanzen weniger zahlreich und befinden sich häufiger erst in frühen Entwicklungsphasen. Aber auch in diesem Bereich werden interessante Ansätze verfolgt, so etwa der Einsatz von Hemmstoffen, die eine Hyperphosphorylierung oder Aggregation des Tau-Proteins verhindern sollen (z. B. GSK3-Inhibitoren, CDK-Inhibitoren, Methylenblau, Lithium), oder von Vakzinen, die eine aktive Immunisierung gegen pathogen verändertes Tau-Protein zum Ziel haben (z. B. ACI-35 oder AADvac1).

Wurden die ersten großen Phase III-Studien mit krankheitsmodifizierenden Anti-Amyloid-Wirkstoffen in den 2000er Jahren von der Fachwelt zunächst noch mit euphorisierter Hoffnung verfolgt, ist heute bei Vielen Ernüchterung eingetreten. Zu lang und zu prominent ist inzwischen die Liste der gescheiterten Kandidaten: Angefangen mit dem Abbruch der ersten Impfstudie gegen A β (Wirkstoff: AN-1792) aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (einige Probanden entwickelten eine aseptische Meningoenzephalitis) bis hin zu den jüngsten Enttäuschungen angesichts der negativen Resultate aus den mit Milliardeninvestitionen betriebenen Phase III-Studien zur Wirksamkeit des monoklonalen A β -Antikörpers Solanezumabs bzw. des Tau-Aggregations-Hemmers Rember (Methylenblau).

Zwar lässt sich auch aus negativen Studienergebnissen etwas lernen, und der Wettlauf um den lange ersehnten „therapeutischen Durchbruch“ läuft vorerst weiter, ob die bisher verfolgten krankheitsmodifizierenden Ansätze jedoch in absehbarer Zeit überhaupt klinisch verwertbare Resultate erbringen werden, bleibt abzuwarten. Angesichts der zahlreichen Misserfolge der vergangenen

Jahre, werden jedoch in jüngster Zeit diejenigen Stimmen wieder lauter, die Skepsis äußerten und auch ein Umdenken in Bezug auf die pathogenetischen Leithypothesen der AD (z. B. Amyloid-Kaskaden-Hypothese) anmahnten (Herrup 2010; 2015).

Zeit zum Umdenken?

Das Scheitern zahlreicher Studien zur klinischen Wirksamkeit des Anti-Amyloid-Ansatzes und der dadurch ausbleibende *proof-of-concept* der Amyloid-Kaskaden-Hypothese hat die Diskussion um das „richtige“ pathogenetische Modell der AD neu entfacht. Zwar ist es sicherlich nicht an der Zeit, die Amyloid-Kaskaden-Hypothese in ihrer Gesamtheit als unzutreffend zu verwerfen, aber die Erkenntnisse (und Enttäuschungen) der letzten Jahre sollten Anlass dazu geben, die bisher mit Abstand führende pathogenetische Hypothese der AD zu hinterfragen, zu modifizieren und ggf. zu ergänzen. Hierfür gibt es plausible Gründe. So bestand z. B. eine überraschende Lektion aus einigen der vergangenen Studien darin, dass eine klinische Wirksamkeit der untersuchten Substanz ausblieb, obwohl die Substanz im rein pharmakologischen Sinne effektiv war, d. h. nachweislich dazu beitrug, überschüssiges Amyloid aus den Gehirnen der Probanden zu entfernen (Herrup 2015).

An diese Beobachtung knüpft sich zunächst die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der pharmakologischen Intervention an, da die in diese Studien eingeschlossenen Probanden bereits alle unter einer klinisch manifesten Demenz litten und sich daher wohlmöglich in einem Stadium der Erkrankung befanden, in dem die Entfernung des Amyloids aus dem Gehirn keine greifbaren klinischen Verbesserungen mehr erzielen konnte. Hieraus wäre die Konsequenz abzuleiten, bei zukünftigen Studien überwiegend Probandenpopulationen einzuschließen, die anhand von geeigneten Biomarkern (s. o.) sorgfältig stratifiziert wurden und sich noch in einem prä- oder subklinischen Stadium der Erkrankung befinden (z. B. im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung).

Diese Beobachtung ist jedoch auch geeignet, grundsätzliche Zweifel an der zentralen Rolle aufkommen zu lassen, die dem A β als kausalem Agens bisher zugesprochen wurde. Wenn die Entfernung des A β zu keiner klinischen Verbesserung führt – so könnte vermutet werden –, dann handelt es sich bei der Aggregation und Ablagerung von A β und Tau vielleicht lediglich um pathomorphologische Endpunkte der Erkrankung, die vom eigentlich relevanten Pathomechanismus relativ weit entfernt sind, und nicht um die morphologisch fassbaren Zeugnisse des zentralen Krankheitsgeschehens. Denn tatsächlich ist bislang nicht nur der kausale Zusammenhang zwischen Amyloid- und Neuro-

fibrillen-Pathologie weiterhin nur unvollständig geklärt, sondern auch die Ursachenketten, die zwischen A β bzw. Tau auf der einen Seite und der synaptischen und neuronalen Desintegration auf der anderen Seite bestehen, sind noch nicht eindeutig rekonstruiert (Abb. 1b).

Gegenüber der linearen und auf die Prozessierung der beteiligten Proteine fokussierten Amyloid-Kaskaden-Hypothese werden daher zunehmend Stimmen laut, die für die Entstehung der AD ein multifaktorielles Bedingungsgefüge postulieren, dessen Komplexität erst in seinen Anfängen verstanden ist (Herrup 2010; 2015). Eine dieser Stimmen gehört dem amerikanischen Zellbiologen und Apoptose-Forscher Karl Herrup, der unlängst eine systemisch orientierte Sichtweise auf die Pathogenese der AD in die Diskussion brachte, die im Folgenden kurz referiert werden soll:

Zentraler Motor der Neurodegeneration ist demzufolge nicht die Ablagerung fehlgefalteter Proteine, sondern ein Versagen der neuronalen Zellzykluskontrolle mit konsekutiver Beeinträchtigung der lysosomalen Funktionen, der Autophagie sowie der Calciumhomöostase. Bei der AD, so Karl Herrup, könnte sich dieser Vorgang in drei Schritten vollziehen:

1. Vorhandensein eines schädigenden Einflusses, der einen vom physiologischen Alterungsgeschehen abweichenden metabolischen Prozess initiiert und/oder unterhält (z. B. fortschreitende oxidative Schädigung, Verlust der mitochondrialen Funktion, Störung des Glukosemetabolismus, zellalterungsassoziierte DNA-Schädigung, Einfluss von Risikogenen),
2. die dadurch getriggerte Etablierung eines chronischen inflammatorischen Zustandes und schließlich
3. eine dauerhafte dysfunktionale Änderung der zellulären Zellzykluskontrolle, in deren Folge es zur Ablagerung von A β und Tau, Apoptose, synaptischer Desintegration, Zusammenbruch neuronaler Netzwerke und schließlich zur Demenz kommt.

In diesem Modell gibt es also nicht die eine Ursache der AD, sondern es wird eine Vielzahl verschiedener kausal ineinandergreifender Einzelprozesse beschrieben, die einzeln oder gebündelt wirksam sind, aber letztlich alle in eine gemeinsame pathogenetische Endstrecke münden. Viele dieser potenziell schädigenden Faktoren und Vorgänge sind altersassoziiert, sie müssen dies jedoch nicht notwendigerweise sein. Hierdurch wird auch der Bedeutung des Risikofaktors Alter bei der AD Rechnung getragen, ohne dass die Erkrankung als eine normale und unausweichliche Konsequenz der Hirnalterung uminterpretiert bzw. verharmlost werden kann. Der Aggregation und Ablagerung von A β und Tau kommt in diesem Entstehungsmodell die Rolle von nachgeordneten Ereignissen zu (*downstream consequences*). Da die einzelnen pathogenetisch relevanten Vorgänge kaskadenartig miteinander interagieren, kann jedoch auch ein

nachgeordnetes Ereignis ungünstig auf den Gesamtprozess zurückwirken, und dadurch zu dessen Aufrechterhaltung beitragen. So kann z. B. die chronische Neuroinflammation die Ablagerung von A β begünstigen, wodurch in Folge die synaptische Funktion und möglicherweise auch die Calciumhomöostase negativ beeinflusst wird. Im diesen Sinne wären A β und Tau zwar wichtige, aber keineswegs die einzigen und auch nicht die entscheidenden Elemente in einem komplexen und multifaktoriellen Zusammenspiel unterschiedlicher zellulärer, molekularer und genetischer Vorgänge.

Entsprechend der Komplexität und multifaktoriellen Natur des Geschehens wären auch die hieraus abzuleitenden präventiven und therapeutischen Strategien multimodal: Beginnend mit einer möglichst optimalen Behandlung aller Komorbiditäten, die als initial schädigender Einfluss wirksam werden können (wie z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie, zerebrovaskuläre Erkrankung) (Pantel 2016) über eine Ausbalancierung der zellulären Calciumhomöostase und einer Hemmung der Neuroinflammation bis hin zur Reduzierung und Ab-Pufferung des oxidativen Stresses sind die verschiedensten Interventionen denkbar. Aber auch einer Hemmung der Aggregation von A β und Tau, so wie sie in den vergangenen und derzeit noch laufenden Studien angestrebt werden, würde in diesem Modell ein therapeutisches Rational zukommen, da diese zu einer Hemmung der apoptosefördernden Kaskaden führen könnte.

Sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die klinisch-therapeutische Forschung würden sich auf Basis dieser (breiter angelegten, weniger linearen) Entstehungsmodelle zahlreiche neue und teilweise sehr herausfordernde Fragen und Problemstellungen ergeben. Es erschließen sich aber auch neue theoretische Zugangswege für die Erklärung und Untermauerung aktuell propagierter primär- und sekundärpräventiver Strategien (z. B. Kontrolle medizinischer und lebensstilbezogener Risikofaktoren) (Pantel 2016).

Das sich hierdurch aufspannende Forschungsprogramm ist vermutlich kleinteilig, mühevoll und entsprechend langwierig umzusetzen. Und die Gemeinschaft der Demenzforscher müsste vorerst auf einen langegehegten Wunschtraum verzichten. Denn auf den entscheidenden, vielleicht sehr bald schon erreichbaren therapeutischen „Durchbruch“ zu hoffen, wäre aufgrund der Komplexität des neuen hypothetischen Rahmens unrealistisch.

Konsequenz für die Praxis

Jedes Demenzsyndrom ist Folge einer chronischen Hirnerkrankung. Die überwiegende Zahl dieser zerebralen Erkrankungen ist altersassoziiert, das gilt auch für die häufigste Ursache der Demenz, die Alzheimer-Krankheit. Dies bedeutet jedoch nicht, dass das Alter selbst die Ursache der Demenz darstellt.

Vielmehr sollte es vordringliches Ziel einer klinischen Differenzialdiagnostik der Demenz sein, potenziell behandelbare Ursachen auszuschließen bzw. zu identifizieren und zumindest die grobe Zuordnung zu einer der häufigsten Demenzformen vorzunehmen (z. B. Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, Mischdemenz). Denn dies kann unter Umständen entscheidende Hinweise für die Prognose und das therapeutische Management geben. Wie die überwiegende Zahl der neurodegenerativen Demenzformen ist die Alzheimer-Demenz zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht heilbar. Ob es je gelingen wird, kausal wirksame bzw. krankheitsprozessmodifizierende Medikamente gegen sie zu entwickeln, ist aktuell nicht abzusehen. Dies sollte jedoch nicht zum therapeutischen Nihilismus verleiten, sondern vielmehr Ansporn dafür sein, die präventiven und lebensqualitätsfördernden (palliativen) Interventionsansätze verstärkt zu nutzen.

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen. Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Alzheimer A: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde, Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychiatrisch-gerichtliche Medizin. 1907; 64: 148–148.
- American Psychiatric Association/APA: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Fifth Edition, DSM-5. Washington DC, London: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Apter JT, Shastri K, Pizano K: Update on disease modifying/preventive therapies in Alzheimer's disease. Curr Geri Rep. 2015; 4: 312–317.
- Ballenger JF: Progress in the history of Alzheimer's disease: the importance of context, J Alzheimers Dis. 2006; 9 (3 Suppl): 5–13.
- Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS et al.: Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. Neurology. 2005; 65 (6): 953–955.
- Berrios GE: Alzheimer's disease: A conceptual history. International Journal of Geriatric Psychiatry. 1990; 5: 355–365.
- Caselli RJ, Beach TG, Knopman DS, Graff-Radford NR: Alzheimer Disease: Scientific Breakthroughs and Translational Challenges. Mayo Clin Proc. 2017; 92 (6): 978–994.

- Chiti F, Dobson CM: Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem.* 2017; 86: 27–68.
- Deutsche Alzheimergesellschaft (2016): Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. 2016. URL: www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/in-foblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf [Stand: 24.06.2017].
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (Hrsg.): S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (2. Auflage, Version 4. 2015). URL: www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/S3-NVLdepression-lang_2015.pdf [Stand: 24.07.2016].
- Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992; 256 (5054): 184–185.
- Herrup K: Reimagining Alzheimer's disease: an age-based hypothesis. *J Neurosci.* 2010; 30: 16755–16762.
- Herrup K: The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nature Neuroscience.* 2015; 18 (6): 794–799.
- Karakaya T, Pantel J, Fußer F: Demenz und leichte kognitive Beeinträchtigung. In: Pantel J, Schröder J, Bollheimer C et al. (Hrsg.): *Praxishandbuch Altersmedizin: Geriatrie – Gerontopsychiatrie – Gerontologie.* Stuttgart: W. Kohlhammer; 2014: 299–330.
- Katzman R, Terry R, DeTeresa R et al.: Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol.* 1988; 23 (2): 138–144.
- Koepsell TD, Kurland BF, Harel O et al.: Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology.* 2008; 70: 1732–1739.
- Kraepelin E: *Psychiatrie. Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 8., vollständig umgearbeitete Auflage, II. Band, Klinische Psychiatrie, I. Teil. Leipzig: Barth Verlag; 1910.
- Nash M: The New Science of Alzheimers. 2000. *Time.* URL: content.time.com/time/world/article/0,8599,2047536,00.html [Stand: 22.6.2017].
- Pantel J, Schröder J: Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz, Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie, Bd. 111. Darmstadt: Steinkopf; 2006.
- Pantel J: Neurokognitive Störungen im Alter: Die Rolle der Pharmakotherapie bei der Prävention und Behandlung. *Der Internist.* 2016; 57 (10): 1029–1036.
- Pantel J: Alzheimer-Demenz: Frühe Diagnostik – Frühe Therapie. *Consilium Themenheft, Heft 1.* 2017a: 1–30.
- Pantel J: Alzheimer-Demenz von Auguste Deter bis heute: Fortschritte, Enttäuschungen, und offene Fragen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 2017b; 50 (7): 576–587.

- PhrMA: Researching Alzheimer's Medicines: Setbacks and Stepping Stones. 2015.
URL: phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/alzheimer setbacksreport-final912.pdf [Stand: 12.6.2017].
- Ruthirakuhan M, Herrmann N, Suridjan I et al.: Beyond immunotherapy: new approaches for disease modifying treatments for early Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17 (18): 2417–2429.
- Schröder J, Pantel J: Die leichte kognitive Beeinträchtigung. Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz. Stuttgart: Schattauer; 2011.
- Schröder J, Pantel J: Neuroimaging of hippocampal atrophy in early recognition of Alzheimer's disease – a critical appraisal after two decades of research. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2016; 247: 71–78.
- Stern Y: What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002; 8 (3): 448–460.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of non-demented old people. *Journal of Neurological Sciences.* 1968; 7: 331–356.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of demented old people. *Journal of the Neurological Sciences.* 1970; 11: 205–242.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Pantel
Arbeitsbereich Altersmedizin, Institut für Allgemeinmedizin
Goethe-Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a.M.
pantel@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de

Die Alzheimer-Krankheit als psychobiologisches Geschehen – Eine ganzheitliche Perspektive

Joachim Bauer

Zusammenfassung

Obwohl die Alzheimer-Demenz meistens als hirnorganisches Problem verstanden wird, lohnt es sich, die Krankheit in ihrem biopsychosozialen Kontext zu verstehen. Denn das Gehirn ist unser Bezugsorgan, mit dem wir nicht nur kognitive Verarbeitungen vornehmen, sondern die Beziehungen zu unserer Umwelt gestalten, von Kindesbeinen an. Vieles spricht dafür, dass die Alzheimer-Krankheit, die sich erst spät manifestiert, schon früh beginnt. Schon die Pioniere der Alzheimer-Forschung haben gesehen, dass die physiologischen Veränderungen – die neurofibrillären Bündel, Amyloid-Ansammlungen und andere – Begleiterscheinungen sind und nicht ursächlich für die Demenz als solche. Unsere biografischen Analysen von Alzheimer-Patienten und ihren Angehörigen, die wir hier vorstellen, haben ergeben, dass spätere Alzheimer-Patienten schon relativ früh in ihrer Beziehungsgestaltung mit nahen Angehörigen eher weniger durchsetzungsfähig waren, sich haben dominieren lassen und in ihrer Wirklichkeitsdefinition angepasst haben. Das dürfte vor allem bei Störungen in diesem Beziehungsgeflecht dann dazu geführt haben, dass die zerstörerische, inflammatorische Kaskade ausgebrochen ist, die dann später zu einer Alzheimer-Demenz führte. Daher kann es sehr lohnend sein, vor allem im Frühstadium, die Beziehungsgestaltung von Menschen konkreter zu untersuchen und möglicherweise über eine systemische, Paar- oder Familientherapie therapeutisch zu intervenieren oder zu begleiten.

Vor dem Hintergrund eines ganzheitlichen Verständnisses medizinischer Gesundheit und ihrer Störungen lässt sich ein psychobiologisches Modell der Alzheimer-Krankheit entwerfen. In den nachfolgenden Ausführungen zur Alzheimer-Krankheit werden gesicherte neuropathologische Befunde zur Synapsenpathologie in Beziehung gesetzt zu neuesten Erkenntnissen zur neuronalen Plastizität. Neuronale Aktivität, die sich als wichtige Voraussetzung für die Integrität synaptischer Strukturen erwiesen hat (*use it or lose it*), hat Interaktionen des Individuums mit seiner Umwelt zur Voraussetzung. Nachfolgend werden Ergebnisse eigener biografischer Studien bei Alzheimer-Patienten dargestellt, die zeigen, dass Menschen, die später an Alzheimer erkrankten, lange vor Auftreten erster beobachtbarer Symptome der Erkrankung begonnen haben, sich aus der aktiven Gestaltung ihrer persönlichen Umwelt zurückzuziehen. Studien anderer Forschergruppen stützen unsere Befunde (Sotiropoulos et al. 2011; Kuiper et al. 2015; Terraciano et al. 2014). Aus den Daten unserer Untersuchungen ergeben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen biografischer Entwicklung, Beziehungsgestaltung, neuronaler Aktivität, Schädigung synaptischer Strukturen und Krankheitsentstehung.

Definition der Demenz, Differenzierung von Alzheimer- und vaskulärer Demenz

Jenseits des 40. Lebensjahres auftretende, im Sinne eines Krankheitsprozesses einsetzende Beeinträchtigungen der abstrakten Denkfähigkeit und des Erinnerungsvermögens werden, wenn sie anhaltend und ausgeprägt sind, so dass sie den Betroffenen bei seinen sozialen Kontakten und beruflichen Aufgaben beeinträchtigen, als Demenzerkrankungen bezeichnet. Die Alzheimer-Krankheit ist derzeit in unseren Breiten die häufigste Demenzerkrankung (Bauer und Berger 1993; Bauer 1994; vgl. auch Pantel: „Differenzialdiagnose und Pathophysiologie“ in diesem Band).

Von der Alzheimer-Krankheit zu unterscheiden sind andere Demenzerkrankungen, insbesondere die sogenannten vaskulären, also auf Schädigungen der Blutgefäße beruhenden Demenzen. Demenzkranke mit einer langjährigen Vorgeschichte von Bluthochdruck und/ oder Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) leiden in der Regel nicht an einer Alzheimer-Krankheit, sondern an einer vaskulären Demenz. (Die Demenz des früheren Politikers Herbert Wehner wurde beispielsweise in der Presse immer wieder fälschlich als Alzheimer-Krankheit bezeichnet, obwohl Herbert Wehner tatsächlich an einer vaskulären, durch seinen langjährigen Diabetes mellitus verursachten Demenz litt.)

Klinisch werden Qualität und Schwere von Demenzsyndromen wie der Alzheimer-Erkrankung mit testbaren Beeinträchtigungen in definierten Bereichen beschrieben. Die wichtigsten dieser sogenannten „neuropsychologischen Teilleistungsbereiche“, die bei der Alzheimer-Krankheit betroffen sind, sind Gedächtnisleistungen, die Fähigkeit zum sprachlichen Ausdruck, die als Praxie bezeichnete Fähigkeit zur Planung und zum Vollzug von Handlungsfolgen und schließlich die als Gnosie bezeichnete Fähigkeit des Bedeutungserkennens; aus ihr leiten sich die Auffassung und das allgemeine Verständnis gegenüber einer Situation ab.

Zur Neurobiologie der Alzheimer-Krankheit

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die damals häufigste Demenzerkrankung, die durch die Syphilis verursachte Paralyse, auf die Infektion mit Spirochäten zurückgeführt. Nachdem eine zweite Gruppe von Demenzerkrankungen, nämlich die vaskulären Demenzerkrankungen, durch strukturelle Veränderungen der Blutgefäße ausreichend erklärt zu sein schien, war es die Hoffnung, auch die Gruppe der sogenannten primär degenerativen Demenzerkrankungen (zu dieser Gruppe gehört auch die Alzheimer-Krankheit) mit infektiösen,

strukturell-neuropathologischen oder biochemischen Veränderungen in Beziehung setzen zu können (Übersicht bei Bauer 1994).

Eine Ursache der Alzheimer-Krankheit schien gefunden zu sein, als Anfang des 20. Jahrhunderts der Wiener Neuropathologe Emil Redlich als erster im Kortex, also in der Hirnrinde, von Kranken kleine herdförmige Ablagerungen (Drusen) beschrieben hatte, die heute als Amyloid-Plaques bezeichnet werden. Die Entdeckung dieser Plaques erfolgte also nicht, wie oft fälschlich behauptet wird, durch Aloys Alzheimer. Aloys Alzheimers Entdeckung betrifft Veränderungen innerhalb kortikaler Nervenzellen. Was Alzheimer, aufgrund einer von ihm verwendeten neuen Färbemethode von Hirnschnitten, in den Nervenzellen Demenzkranker erstmals nachweisen konnte, waren die sogenannten Neurofibrillenbündel (*neurofibrillary tangles*) (Alzheimer 1911; Übersicht bei Bauer 1994).

Zur Amyloid-Pathologie und neurofibrillären Degeneration stellte sich jedoch rasch die Frage der Spezifität, die bereits Alzheimer als den kritischen Punkt voll erkannte (Alzheimer 1911). Es zeigte sich nämlich, dass insbesondere die Amyloid-Pathologie (also die Amyloid-Plaques) eine weder notwendige noch hinreichende Bedingung für die Entwicklung einer Alzheimerschen Demenzerkrankung ist. Nachdem Aloys Alzheimer auch in den Hirnen zahlreicher nichtdementer Verstorbener z. T. massive Amyloid-Beladungen gefunden hatte, schrieb er 1911, „dass die Drusen (d. h. die Plaques) nicht die Ursache der senilen Demenz, sondern nur eine Begleiterscheinung der senilen Involution des zentralen Nervensystems sind“ (Alzheimer 1911; siehe auch Gellerstedt 1932/1933; Rothschild 1936; 1937; Übersicht bei Bauer 1994).

Genetisch bedingte Alzheimer-Formen sind äußerst selten und epidemiologisch unbedeutend. Genetische Veränderungen an den Genen des Presenilin-1, des Presenilin-2 und am Amyloid Precursor Protein (APP)-Gen lassen sich nur bei maximal 2 % aller Alzheimer-Krankheitsfälle nachweisen und wurden in ihrer pathogenetischen bzw. epidemiologischen Bedeutung völlig überschätzt. Die Alzheimer-Krankheit ist in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle also keine erbliche Erkrankung, was für die Familien, besonders für die Nachkommen von großer Bedeutung ist. Auch dem Polymorphismus des Apolipoprotein E (ApoE)-Gens kommt nicht die Bedeutung zu, welche ihm vorübergehend zugeschrieben wurde. Das Vorhandensein der genetischen ApoE-4-Variante ist weder eine notwendige noch eine hinreichende Voraussetzung für die Alzheimer-Krankheit und als diagnostischer Marker definitiv ungeeignet (Farmer et al. 1995).

Als bester Marker der Alzheimer-Krankheit hat sich der Synapsenuntergang herausgestellt. Elektronenmikroskopische Untersuchungen in den 1980er und 1990er Jahren konnten zeigen, dass – im Vergleich zur Amyloid-Patholo-

gie und zur neurofibrillären Degeneration – der Verlust von kortikalen Synapsen ein weitaus markanterer, spezifischerer und darüber hinaus ein mit dem Grad der Demenz aufs engste korrelierter Befund bei Alzheimer-Patienten ist (Terry 1991; Übersicht bei Bauer 1994 und Masliah 1995). Synapsen sind die Kontaktstellen zwischen Nervenzellen, an denen mittels Ausschüttung von Botenstoffen (sogenannten Neurotransmittern) der Nachrichtenaustausch zwischen den Nervenzellen stattfindet. Zur Signalübertragung zwischen zwei Nervenzellen kommt es, wenn die präsynaptische Membran einer Nervenzelle neurotransmittergefüllte Vesikel in den synaptischen Spalt ausschüttet, wenn die ausgeschütteten Transmittermoleküle dann an spezifische Rezeptoren der postsynaptischen Membran der Nachbarzelle binden und aufgrund dieser Bindung ein (*second messenger*)-Signal in der Zielzelle ausgelöst wird.

Neuronale Matrix und kortikale Repräsentation der Umwelt

Jede der etwa zehn bis 20 Milliarden Nervenzellen der Hirnrinde steht über Synapsen mit jeweils bis zu 10.000 anderen Nervenzellen in Verbindung. Etwa 100.000 benachbarte Nervenzellen bilden zusammen jeweils eine funktionale Einheit als senkrecht zur Hirnoberfläche stehende Mikrosäulen, sogenannte *columns* (Duyckaerts 1985; Eccles 1992). In diesen *columns* sind die Nervenzellen in spezifischer und besonders dichter Weise synaptisch verschaltet. Die Zufuhr spezifischer Erregungsmuster zu diesen Säulen führt zu spezifischen Mustern von Erregungs-Output, d. h., sie kodieren Programme.

Nervenzellcolumns sind untereinander – wiederum durch Synapsen – auf komplexe Weise verbunden, so dass Assoziationen von neuronalen Programmen entstehen. Das daraus entstehende kortikale Netzwerk ist die Matrix, in welcher unsere sensorischen und motorischen Leistungen als Wahrnehmungs- und Handlungsprogramme gespeichert sind. Es werden Regeln gespeichert, nach denen die Welt interpretiert und angepasstes Verhalten entwickelt wird, d. h. eine passende Umwelt konstruiert werden kann. In dieser Matrix können wir uns selbst, unsere Umwelt und die in ihr ablaufenden Prozesse – semiotisch gesehen – konstruieren. Psychologisch gesehen bedeutet diese Matrix die Fähigkeit zur psychischen Repräsentation der Welt.

Neuronale Plastizität: Beziehungen zwischen Lebensweise, neuronaler Funktion und synaptischer Mikrostruktur (*use it or lose it*)

Synaptische Verbindungen zwischen den Nervenzellen der Hirnrinde sind keine festinstallierte Hardware. Synaptische Aktivität hat den Erhalt und die strukturelle Verstärkung der Synapse und der beiden an ihr beteiligten Nervenzellen zur Folge. Fehlende Aktivität kann zur strukturellen Auflösung der synaptischen Verbindung und sogar zur Schädigung der beteiligten Neurone führen. Zwischen den präsynaptischen Endigungen von Nervenzellausläufern besteht ein ständiger, aktivitätsabhängiger Wettbewerb um gemeinsame postsynaptische Zielneurone. Dieses Phänomen wird als neuronale Plastizität bezeichnet (Übersichten bei Merzenich 1990; Swaab 1991).

Neuronale Plastizität beruht auf einer Reihe von feed-forward- und feedback-Prozessen, die im Gefolge neuronaler Aktivität ausgelöst werden (Übersicht bei Bauer 1994). Neuronale Signalaktivität, d. h. die Ausschüttung von Botenstoffen der präsynaptischen Nervenendigung in den synaptischen Spalt, führt in beiden beteiligten Zellen zu Veränderungen der Proteinsynthese und zur Ausschüttung von Nervenwachstumsfaktoren. Auf die Zielzelle hochfrequent eintreffende Serien von ankommenden Signalen, auch als tetanische Reizung bezeichnet, führen nicht nur zu einer besonderen strukturellen Verstärkung der postsynaptischen Membran, sondern verändern auch die Ansprechbarkeit der Zielzelle in dem Sinne, dass sie für einen längeren nachfolgenden Zeitraum stärker erregbar bleibt. Diese sogenannte Langzeitpotenzierung (LTP) ist die Grundlage für die Kodierung von Signalen unterschiedlicher Wertigkeit und für die Gedächtnisbildung.

Psychosoziale Umwelt und neuronale Aktivität: *The social construction of the human brain*

Ausgangspunkt für neuronale Aktivität und damit für die Bildung von Synapsen sind vom Beginn des Lebens an externe, aber auch selbst (im eigenen Körper) generierte Stimuli, die sich aus der Beziehung des Organismus mit seiner Umwelt ergeben. Dies beginnt bereits intrauterin im zweiten und im dritten Trimenon. Synaptogenese ist das Schlüsselereignis bei allen Lernprozessen. Zahlreiche tierexperimentelle Studien, neuerdings aber auch Beobachtungen am Menschen, konnten zeigen, dass Stimulusmangel zu neuroanatomischen und neurofunktionalen Verlusten in der Hirnrinde führt, dass eine stimulusangereicherte Umwelt dagegen eine vermehrte Zahl von Schaltneuronen, ein

höheres Ausmaß der Verzweigung (Arborisation) ihrer Ausläufer und eine höhere Dichte synaptischer Verschaltungen zur Folge hat. Torsten Wiesel fasste es im Magazin *Science* wie folgt zusammen: „Genes controlling embryonic development shape the structure of the infant brain; the infant’s experience in the world then fine-tunes the pattern of neural connections underlying the brain’s function. Such fine-tuning must surely continue through adulthood“ (Wiesel 1994). Leon Eisenberg brachte es 1995 im *American Journal of Psychiatry* auf folgenden Nenner:

„The basic ground plan is laid out in the genome, the precise neuroanatomic details are specified by activity-dependent competition between presynaptic axons for common postsynaptic targets. (...) Species-typical environment, including the environment in the uterus, reliably supplies the input needed for the development of the CNS. (...) The discovery that the brain is capable of extensive functional reorganization necessitates radical revision of traditional notions of anatomic fixity. (...) The cytoarchitectonics of the cerebral cortex are sculptured by inputs from the social environment. (...) Psychopathology arises at the interface between the brain and social experience. (...) No less evident is the role of psychosocial factors in Alzheimer’s Disease.“ (Eisenberg 1995)

Eisenbergs Arbeit trug den Titel „The social construction of the human brain“.

Das Biotop neuronaler Aktivität: Die Beziehung zwischen Individuum und Umwelt

Soziale Umgebung ist das Biotop und die Voraussetzung, in der neuronale Aktivität möglich wird, sich entwickelt, erhalten bleibt oder abstirbt. Struktur und Funktion sind nicht nur im Gehirn, sondern im gesamten Nervensystem aufs engste verbunden. Neuronale Struktur und Funktion stehen in engstem Zusammenhang mit der Interaktion zwischen Individuum und Umwelt. Die Beziehung zwischen Organismus und Umwelt einerseits und neurobiologische Feinstrukturen andererseits entwickeln sich gemeinsam und in permanenter wechselseitiger Beeinflussung. Während der intrauterinen und der kindlichen Entwicklung nach der Geburt kommt es so zur Entwicklung des Seelischen, zur Entwicklung des Selbst und zur Entwicklung der Intelligenz. Auch nach Abschluss der Entwicklung bleibt die Beziehung zwischen Organismus und Umwelt weiterhin von entscheidender Bedeutung sowohl für die neuronale Funktion und Struktur als auch für die seelische Gesundheit und den Erhalt der Intelligenz. Die Einheit des Überlebens von Organismus und Umwelt beruht auf der permanenten Konstruktionsaktivität des Nervensystems.

Inhalts-Analyse von Alzheimer-Biografien: Typische Beziehungsmuster im Vorstadium der Erkrankung

Wir haben biografische Anamnesen von Alzheimer-Patienten untersucht (Bauer 1995; 1997; 1998). Wir haben uns dabei in jedem einzelnen Fall Biografie und Beziehungsgeschichte nicht nur vom Patienten selbst schildern lassen, sondern uns – mit Wissen und Billigung des Patienten – von jeweils mindestens zwei Angehörigen deren Beziehung zum Patienten sowie deren Sicht der Beziehungen des Patienten zu Dritten schildern lassen. Die biografischen Anamnesen wurden nach den Methoden der komparativen Kasuistik einer qualitativen Inhaltsanalyse unterzogen (zur Methodik siehe Jüttemann 1990; Flick 1991; Mayring 1993; Brähler 1996). Einige Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit erhielten außerdem über einen längeren Zeitraum eine psychotherapeutische Begleitung (Bauer 1997).

Die qualitative Inhaltsanalyse der von uns in einer Studie untersuchten Alzheimer-Biografien zeigte ein frappierend einheitliches Muster bei der Gestaltung der Partnerschaftsbeziehungen der später an Alzheimer erkrankten Personen (Bauer 1995; 1998). Die später Erkrankten wurden konsistent als warmherzig, meist heiter beschrieben. Sie wurden als mitfühlend, Anteilnehmend und weich geschildert, dabei aber auch als wenig couragiert und unfähig, sich gegen Widerstände durchzusetzen. Zu gemeinsamen Kindern hatten die später Erkrankten im Vergleich zum Partner meist die emotional bessere Beziehung. Entscheidungsfindungen und Problemlöseaufgaben im Alltag seien dagegen vorzugsweise dem Partner oder anderen Bezugspersonen überlassen worden. Die Schilderungen erzeugten den Eindruck, dass später an Alzheimer Erkrankte – semiotisch betrachtet – über eine stark entwickelte Gefühlswelt, jedoch über wenig strategisch-pragmatische Kompetenz verfügen.

Die später Erkrankten scheinen sich in ihrem sozialen Umfeld in hohem Maße von der Gestaltung ihrer subjektiven Umwelt, von der Mitwirkung an der Konstruktion einer gemeinsamen kommunikativen Wirklichkeit zurückgezogen zu haben. Die Definitionsmacht (ihr Fehlen wurde von Barbara Hanson als *definitional deficit* bezeichnet; Hanson 1989) scheint in weitem Umfang an Bezugspersonen, in der Regel an den Partner, abgegeben worden zu sein. „[I]t is in families in which a member is excluded from the process of reality construction that symptoms of senile dementia, or other pathologies, will be promoted“ (Hanson 1989). In vielen Fällen wurde der Status der später Erkrankten innerhalb ihrer Familie von Angehörigen außerhalb der Familie als quasi entmündigt beschrieben, obwohl noch keinerlei Anzeichen für eine bereits vorhandene Demenzsymptomatik vorhanden waren.

Unsere Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit biografischen Untersuchungen anderer, unter ihnen die Arbeitsgruppen von Kropiunigg,