
ZUKUNFTSFORUM DEMENZ

Demenz – Prävention und Erkennung von Risikofaktoren

Herausgeber
Professor Dr. med. Ingo Füsgen

8. Workshop
des „Zukunftsforum Demenz“
24. Mai 2003 in Schlangenbad
Dokumentationsreihe • Band 4



Langsam wird der Öffentlichkeit bewusst, dass die Demenz und besonders die Demenz vom Alzheimer-Typ jeden treffen kann – und dass das Risiko mit zunehmendem Lebensalter steigt. Entsprechend fragen sich viele, was man heute tun kann, um eine Alzheimer-Erkrankung zu vermeiden oder wenigstens den Zeitpunkt schwer wiegender geistiger Leistungseinbußen hinauszuschieben. Und da gibt es heute durchaus wissenschaftliche Erkenntnisse zu Risikofaktoren, die – in gewissen Grenzen – Präventionsmaßnahmen ermöglichen.

Leider ist vielen Risikofaktoren gemeinsam, dass sie sich nicht oder nicht mehr beeinflussen lassen. So kann zum Beispiel am Lebensalter niemand etwas ändern. Prävention müsste daher schon im Kindesalter beginnen. Dass es dafür Möglichkeiten gibt, schließt Professor Dr. Heiko Braak, Neuroanatom von der Universität Frankfurt, aus seinen Forschungen. Er hat dargelegt, dass bei Alzheimer zuerst schlecht myelinisierte Nervenzellen vom Untergang betroffen sind. Mit einem feinmotorischen Training in der Kindheit, wie beim Lernen eines Musikinstrumentes, ließe sich diese Myelinisierung verbessern und somit ein möglicher Alzheimer-Schutz erzielen.

Zu den Risikofaktoren, die sich durchaus auch nach dem Kindesalter beeinflussen lassen, gehören diejenigen, die auch als Risikofaktoren für Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen bekannt sind. Denn, so berichtete Professor Hartmut Heine, Neuhausen, unsere Gefäße unterliegen schon ab dem späten Jugendalter einem Verschleiß, der auch zu Versorgungsstörungen im Gehirn führt. Dies wirkt sich zunächst in der die Neurone umgebenden Matrix aus, wo es auf Grund der Versorgungsstörungen unter anderem zu Entzündungsprozessen kommt, die Neurone schädigen. Daraus lässt sich folgern – und dies wurde von Privatdozent Dr. Horst Bickel von der TU München bestätigt –, dass sich die Gesunderhaltung des Herz-Kreislauf-Systems bzw. die Frühtherapie von Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen auch positiv auf das Alzheimer-Risiko auswirken. Hierzu gehört außer geistiger und körperlicher Aktivität auch eine gesunde, vitaminreiche Ernährungsweise.

Eine Sekundärprävention – also die Verlangsamung der bereits in Gang gesetzten Erkrankungsprozesse – ist heute mit modernen Antidementiva möglich. So wird dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantine ein neuroprotektiver Effekt zugesprochen, wie Dr. Günter Quack, Leiter der präklinischen Forschung bei Merz, berichtete. Als Antidementivum fördert Memantine auch die geistige Leistungsfähigkeit. Dies findet klinisch seinen Ausdruck im längeren Erhalt der Alltagskompetenz der Patienten. Das schafft wiederum die Voraussetzung für ein selbstständiges eigenverantwortliches Leben in der vertrauten häuslichen Umgebung – und stellt somit auch eine Prävention von Heimeinweisung und stationärer Pflege dar.

Aber auch bei den nichtmedikamentösen Präventionsstrategien haben sich einige als effektiv herausgestellt: Professor Dr. Wolf Oswald von der Universität Erlangen-Nürnberg berichtete über ein von ihm geleitetes Projekt mit alten Menschen, die über Jahre an verschiedenen Präventionsmaßnahmen im Hinblick auf die geistige Leistungsfähigkeit teilnahmen. Hier kristallisierte sich heraus, dass Kombinationsstrategien am ehesten verzögernde Wirkung auf das Fortschreiten einer Demenz haben. Vor allem die Kombination aus psychomotorischen Übungen und Gedächtnistraining war erfolgreich.

Die angesprochenen Beispiele verdeutlichen, dass man dem Entstehen und der Entwicklung demenzieller Erkrankungen nicht schicksalhaft ausgeliefert ist, sondern zumindest in Teilbereichen aktiv vorbeugen kann.

Mit diesem Workshop sind sicherlich viele Facetten des so wichtigen Themas „Prävention“ nur stichwortartig angesprochen worden. Andere Aspekte dieses Bereiches – wie die tertiäre Prävention – werden weitere zentrale Themen der noch kommenden Workshops bilden.

Professor Dr. med. Ingo Füsgen

Herausgeber

Professor Dr. med. Ingo Füsgen
Geriatrische Kliniken Wuppertal
der Kliniken St. Antonius
Lehrstuhl für Geriatrie der
Universität Witten-Herdecke
Carnaper Str. 60
42283 Wuppertal

Referenten des Workshops

Im Rahmen eines interdisziplinären Dialogs haben Referenten aus unterschiedlichen Bereichen zum Thema „Demenz – Prävention und Erkennung von Risikofaktoren“ gesprochen.



*Prof. Dr. med. Ingo Füsgen
Ärztlicher Direktor des Zentrums für Geriatrie,
Lehrstuhl für Geriatrie der
Universität Witten-Herdecke, Wuppertal*



*Prof. Dr. med. Heiko Braak
Institut für Klinische Neuroanatomie,
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität,
Frankfurt am Main*



*Prof. Dr. rer. nat. med. habil.
Hartmut Heine
Neuhausen*



*Dr. med. Horst Bickel
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der
Technischen Universität, München*



*Dr. rer. nat. Günter Quack
Merz Pharmaceuticals GmbH,
Frankfurt am Main*



*Prof. Dr. med. Wolf D. Oswald
Institut für Psychogerontologie,
Universität Erlangen-Nürnberg*

© 2003 Zukunftsforum Demenz
Postfach 11 13 53
60048 Frankfurt am Main
E-Mail: hcr@merz.de

Redaktion, Gestaltung und Produktion:
Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH
Wiesbaden

November 2003

Printed in Germany
ISBN 3-922264-61-1

PROFESSOR DR. MED. INGO FÜSGEN Prävention und Diagnose	9
PROFESSOR DR. MED. HEIKO BRAAK Neuroanatomie im Hinblick auf präventive Maßnahmen	15
PROFESSOR DR. RER.NAT. MED. HABIL. HARTMUT HEINE Bedeutung perineuronaler Matrix-Proteoglykane	23
DR. MED. HORST BICKEL Hinweise zur Prävention und Risikofaktor-Beeinflussung	35
DR. RER. NAT. GÜNTER QUACK Die Option in der medikamentösen Therapie	41
PROFESSOR DR. MED. WOLF D. OSWALD Kognitives Training und körperliche Aktivität – ein Präventionsmodell?	49
Resümee	53
Zukunftsforum Demenz	54

Das Zukunftsforum Demenz

hat sich zum Ziel gesetzt, die Versorgung der Demenzkranken in Deutschland zu verbessern, um ihnen möglichst lange ein würdevolles und – entsprechend ihren noch vorhandenen Fähigkeiten – erfülltes Leben zu ermöglichen. Daher auch das Motto des Zukunftsforums: Für ein lebenswertes Morgen.

Alzheimer-Demenz

Prävention und Diagnose

PROFESSOR DR. MED. INGO FÜSGEN

Mit der Zunahme des Anteils älterer Menschen in der Gesellschaft steigt die Bedeutung präventiver Maßnahmen gegen die Alzheimer-Demenz. Dabei gilt es, durch primäre Prävention die Inzidenz zu senken, mittels frühzeitiger Behandlung von Risikoerkrankungen den Übergang in eine Demenz zu verhindern (sekundäre Prävention) und nach Ausbruch einer Demenz die Progredienz zu vermindern bzw. die kognitiven Einbußen durch entsprechendes Training auszugleichen (tertiäre Prävention).

Angesichts der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung sind mögliche Präventionsstrategien gegen die Alzheimer-Demenz nicht nur für alle älteren Menschen – als potenziell Betroffene –, sondern auf Grund der zu erwartenden finanziellen Probleme auch für die Gesundheitspolitik und damit die gesamte Gesellschaft von großem Interesse. Dazu kommt: Präventive Maßnahmen gegen die mit großem individuellem Leiden verbundene Krankheit Demenz wären auch ethisch der wünschenswerteste Weg. Vermutlich ließe sich Vorbeugung auch am einfachsten umsetzen. Daher nimmt die Bedeutung von Maßnahmen im Hinblick auf Risikofaktoren der Demenz und ihre Beeinflussung in der öffentlichen Diskussion kontinuierlich zu, ein Prozess, der sich mit der Zunahme des Anteils älterer Menschen in der Bevölkerung aller Wahrscheinlichkeit nach fortsetzen wird (Abbildung 1).

Als größter Risikofaktor für das Auftreten einer Demenz kann das Alter gelten. Die Gründe dafür sind bisher unklar. An diesem Risikofaktor wird schon deutlich, wie schwierig und problemhaft die Diskussion bei den bisher vorliegenden



*Prof. Dr. med.
Ingo Füsgen*

beschränkten wissenschaftlichen Erkenntnissen bezüglich der endgültigen Entstehungsursache der demenziellen Prozesse ist. Sie auf Grund der vorhandenen, bekanntermaßen unvollständigen Erkenntnisse nicht aufzugreifen, wäre aber sicherlich der falsche Weg. In diesem Sinne wurde bewusst dieses schwierig anzusprechende Thema für die Workshop-Reihe des „Zukunftsforum Demenz“ ausgewählt.

Die Prävention der Demenz kann man den üblichen Gesundheitsprinzipien zuordnen. Dies bedeutet, dass man auch bei der Demenz eine primäre, sekundäre und tertiäre Prävention unterscheidet. Das lässt sich am Beispiel der vaskulären Demenz verdeutlichen (Tabelle 1).

Primäre Prävention

Das Ziel der primären Prävention ist es, das Auftreten der Demenz zu verhindern und dadurch ihre Inzidenz zu reduzieren. Dieses Ziel wird durch Ausschaltung kausaler Faktoren und Reduktion der Risikofaktoren erreicht. Zwei Wege sind hierbei möglich:

Demenz – „Volkskrankheit“ der westlichen Hemisphäre

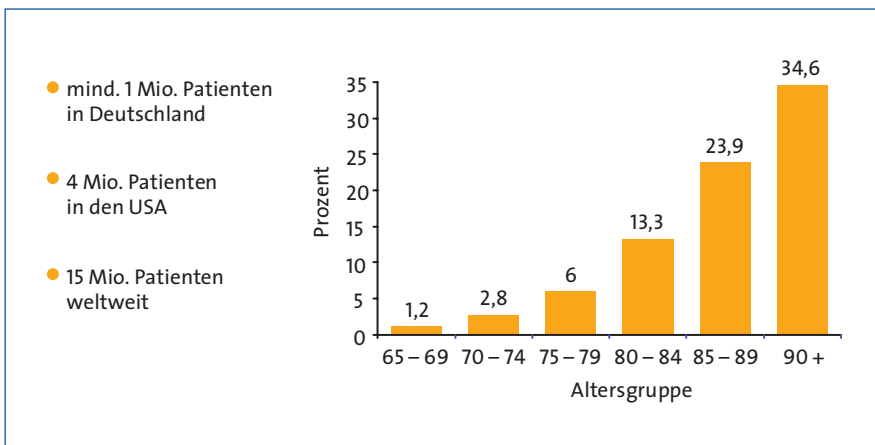


Abbildung 1: Prävalenz der Alzheimer-Krankheit bezogen auf Altersgruppen.

- Die direkte Beeinflussung der pathogenetischen Mechanismen, z.B. Blockade der Alzheimer-typischen Amyloid-Kaskade und der neurofibrillären Degeneration (z.B. Impfung gegen Beta-Amyloidpeptid).
- Die Prävention oder Verzögerung der Erstmanifestation durch eine Modifizierung der Risikofaktoren (Tabelle 2).

Primäre Prävention der VAD (Vaskulären Demenz) ist vor allem Risikoreduktion für vaskuläre Erkrankungen

Therapie der Risikofaktoren:

- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Kardiale Krankheit
- Diabetes mellitus
- Rauchen

Sekundäre Prävention der VAD

Risikoreduktion für:

- Zerebrovaskuläre Erkrankungen mit Risiko für VAD
- Therapie des Schlaganfalls, Rezidivprävention, vaskuläre Progressionsverlangsamung
- Therapie der Risikofaktoren für VAD
- Neuroprotektion

Tertiäre Prävention der VAD

Risikoreduktion für:

- Zerebrovaskuläre Erkrankungen mit VAD
- Behandlung mit Antidementiva, atypischen Neuroleptika, Antidepressiva
- Vaskuläre Progressionsverlangsamung

Tabelle 1: Präventionsformen der vaskulären Demenz.

Möglicherweise gelingt es in den nächsten Jahren, den Stoffwechselweg des Beta-Amyloids, welches entscheidend bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz beteiligt ist, wirksam zu beeinflussen. Ein solches Wirkprinzip, das die eigentliche Ursache der Erkrankung behandelt, wäre zum Beispiel eine Impfung gegen Beta-Amyloidpeptid, mit der im Tierversuch beachtliche Erfolge erzielt werden konnten. Bei mehreren mit dem Impfstoff behandelten Patienten zeigten sich jedoch Symptome einer Enzephalitis. Ob die Ergebnisse der Tierversuche also auf den Menschen übertragbar sind, wird sich erst noch zeigen. Eine weitere, noch in der präklinischen Forschung befindliche Strategie ist die direkte Hemmung der Beta-Amyloid-Entstehung durch Hemmstoffe der bei der Synthese beteiligten Sekretasen.

Für die rasche Umsetzung in der Prävention bzw. zur Verzögerung der Erstmanifestation wird es möglicherweise wichtig sein, Risikofaktoren gezielt zu modifizieren. Dazu zählen eine gesunde Lebensweise und damit verbundene mögliche Einflüsse auf Stoffwechselforgänge des Körpers.

Epidemiologische Studien haben zu Erkenntnissen über eine ganze Reihe von Risikofaktoren für die Demenz ge-

Prävention oder Verzögerung der Erstmanifestation	Sekundäre Prävention
<ul style="list-style-type: none"> ■ Gesunde Lebensweise? ■ Frühbehandlung bzw. Vermeidung von bestimmten Krankheiten ■ Umweltfaktoren und Sozialschichtung ■ Medikamente? ■ u.a. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ intensives kognitives und körperliches Training ■ Antidementiva ■ Behandlung der Multimorbidität

Table 2: Bei der Prävention wird zwischen primärer Prävention, dem Verhindern einer Erkrankung und sekundärer Prävention, dem Verzögern der Verschlechterung, unterschieden.

führt. So gelten Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Nikotinabusus, Hyperlipidämie oder ein vorausgegangenes Schädel-Hirn-Trauma als Risikofaktoren. Während Alkoholmissbrauch ebenso ein möglicher Risikofaktor ist, erhöht mäßiger Alkoholkonsum das Erkrankungsrisiko nicht, sondern scheint sogar eher protektiv zu wirken. Auch entzündungshemmende Medikamente, Antioxidanzien, Cholesterinsenker, diätetische Maßnahmen, sportliche Aktivität und kognitives Training sollen einen schützenden Einfluss haben – worauf zumindest Studien hindeuten (Abbildung 2).

Sekundäre Prävention

Die sekundäre Prävention ist definiert als frühe Identifikation und Behandlung einer Erkrankung oder Störung mit dem Ziel, die Prävalenz der Erkrankung durch Verkürzung ihrer Dau-

Entwicklung der Alzheimer-Krankheit

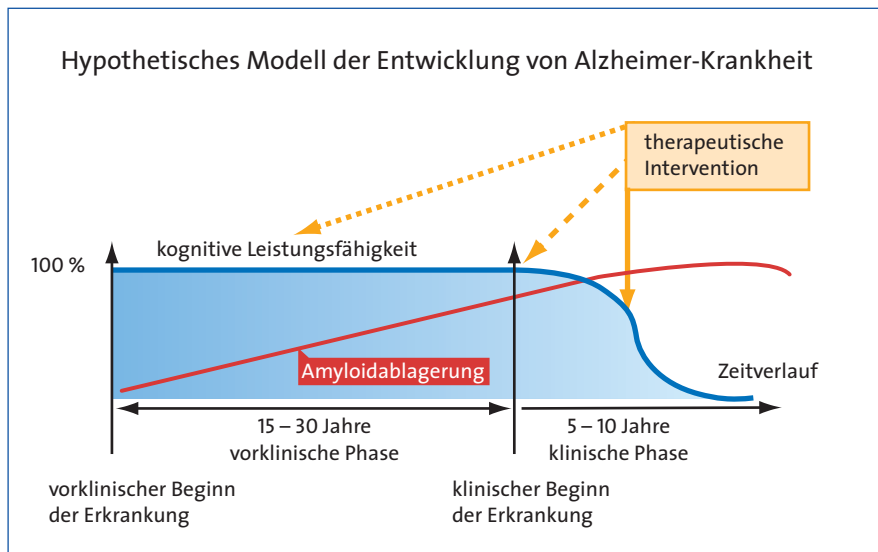


Abbildung 2: Die Pfeile unter „therapeutische Intervention“ zeigen die Ansatzpunkte der verschiedenen Präventionsformen.

er zu reduzieren. So stellt zum Beispiel die Behandlung von Patienten mit Mild-Cognitive-Impairment (MCI), um eine Konversion zur Demenz zu verhindern, eine sekundäre Präventionsmaßnahme dar.

Zu den sekundär-präventiven Maßnahmen der vaskulären Demenz zählen die optimale Behandlung eines Insultes, die Prävention eines Insultrezidivs und neuroprotektive Maßnahmen. Für degenerative Demenzformen (z.B. Morbus Alzheimer) haben sekundär-präventive Maßnahmen natürlich ebenfalls eine hohe Bedeutung (Tabelle 2). Hier stehen neben der Behandlung der potenziell modifizierbaren Risikofaktoren, wie sie oben angesprochen wurden, ganz besonders die Neuroprotektion und die Frage bezüglich der Substitutionsstrategie im Vordergrund.

In der zurzeit in 13 Zentren in Deutschland laufenden Untersuchung (Kompetenznetzwerk Demenz) wird den Fragen Konversion MCI zu Demenz und Neuroprotektion unter dem Einfluss der Substanzen Memantine und Galantamin nachgegangen. Aber auch für andere Wirkstoffe (z.B. Piracetam, Vitamin E, Cox-2-Hemmer) wird derzeit die Möglichkeit geprüft, die Konversionsrate zur Demenz zu reduzieren.

Tertiäre Prävention

Das Ziel der tertiären Prävention ist es, die Progression des Demenzprozesses zu hemmen und die damit verbundenen Defizite und Störungen zu minimieren. Durch die tertiären Präventionsmaßnahmen können Demente auf dem höchsten zu erreichenden kognitiven, funktionalen und sozialen Niveau gehalten werden. Dazu zählen der rechtzeitige und optimale Einsatz aller modernen Antidementiva (z.B. Memantine) und die optimale Behandlung eventuell auftretender, nichtkognitiver Symptome mit nebenwirkungsarmen Substanzen (wie atypische Neuroleptika oder Antidepressiva).

Demenzielle Erkrankungen

Neuroanatomie im Hinblick auf präventive Maßnahmen

PROFESSOR DR. MED. HEIKO BRAAK

Warum bei neurodegenerativen Erkrankungen bestimmte Areale des Gehirns betroffen sind, hängt nicht vom Zufall ab, sondern lässt sich durch die ontogenetische Entwicklung verstehen. Spät und unvollständig myelinisierte Nervenzellen erweisen sich dabei als besonders empfindlich. Das Phänomen erklärt die Rückentwicklung Dementer und weist auf den optimalen Zeitpunkt einer Frühprävention – nämlich das Kindesalter.

Als Kehrseite der gegenwärtig steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung entwickelter Industrieländer nimmt der Anteil der älteren Menschen und damit die Häufigkeit dementiver, neurodegenerativer Erkrankungen zu. Es ist daher geboten, Konzepte zum vorbeugenden Schutz vor diesen Erkrankungen wie der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit zu entwickeln.

Beide genannten Erkrankungen zeigen eine hochgradige selektive Vulnerabilität von nur wenigen Nervenzelltypen. Betroffene Neurone entwickeln kennzeichnende pathologische Proteinnaggregate wie die Alzheimer-assoziierten neurofibrillären Veränderungen oder die Lewy-Körper und gehen auf Grund dieser Veränderungen vorzeitig zu Grunde. Bevorzugt befallen werden Projektionsneurone mit einem langen und häufig zugleich dünnen Axon. Ein weiteres gemeinsames Merkmal vulnerabler Neurone ist eine schwache oder unter Umständen sogar ganz fehlende Myelinisierung ihrer Axone.



*Prof. Dr. med.
Heiko Braak*

Die pathologischen Veränderungen entstehen zunächst nur in einem sehr kleinen Bereich des Nervensystems. Von dieser Stelle ausgehend, breiten sie sich in wiederkehrender, vorhersagbarer Weise über weitere Bereiche aus. Der destruktive Prozess folgt also einem kennzeichnenden Muster. Interessant ist dabei, dass die im Verlauf beider Krankheiten wahrnehmbaren Veränderungen dieses Läsionsmusters in auffälliger Weise ontogenetische Phasen der Reifung des Nervensystems wiederholen – nur in umgekehrter Reihenfolge (Abbildungen 3, 4 und 6). Die Strukturen des Nervensystems, die als letzte ausgereift sind, werden also als erste verändert. Entsprechend sind phylogenetisch alte und ontogenetisch früh ausreifende Struk-

Reihenfolge der Myelinisierung im Neokortex

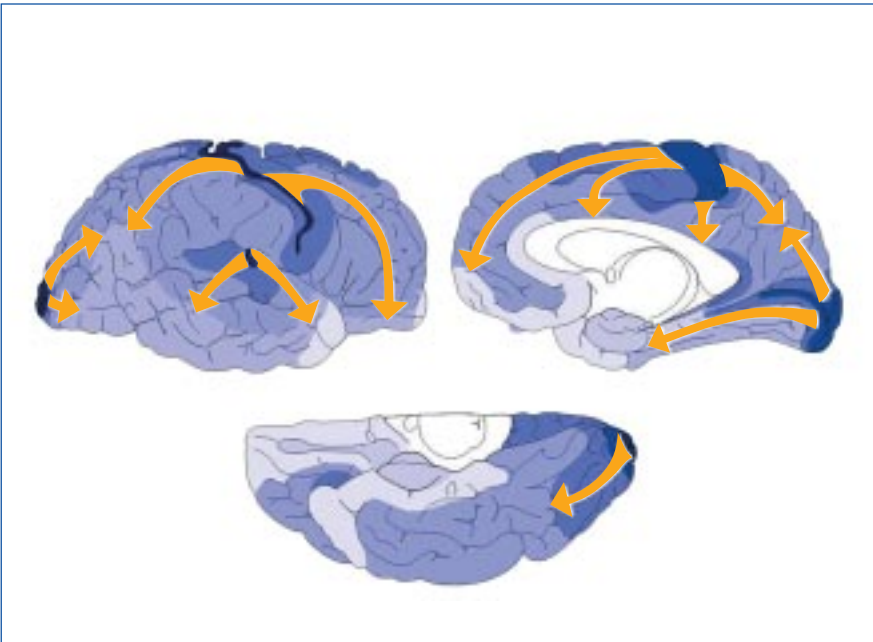


Abbildung 3: Sofort erkennbar ist der Weg von den primären sensorischen und motorischen Rinden zu den Assoziationsbahnen.

turen weit gehend gegen die krankheitstypischen Veränderungen geschützt, wie zum Beispiel das vestibuläre System und das Kleinhirn mit seinen Verbindungen.

Mit der Entwicklung einer Markscheide erreichen Projektionsneurone den Abschluss ihrer funktionellen Reifung. Die beim Menschen sehr protrahierte Markreifung der neokortikalen Hirnrinde erfolgt größtenteils nach der Geburt und endet in einigen Bereichen erst weit im Erwachsenenalter. Sie beginnt in den primären sensorischen und motorischen Feldern des Neokortex und schreitet allmählich über die Sekundärfelder und die folgenden Assoziationsfelder höherer Ordnung voran (Abbildung 3). Die durch die beiden Krankheiten entstehenden Veränderungen in den Nervenzellen ergreifen

Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen

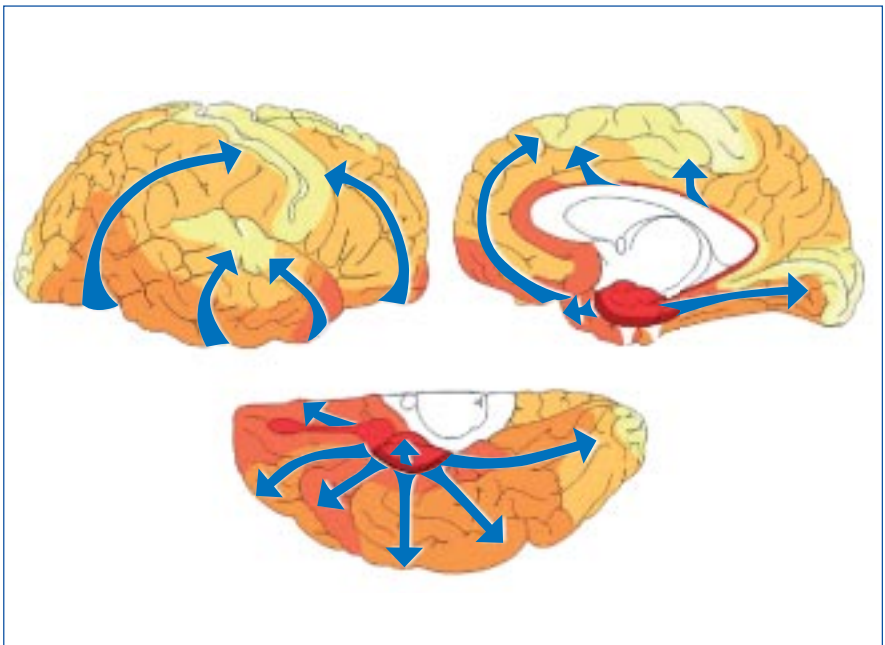


Abbildung 4: Die Degeneration bei der Alzheimer-Krankheit und dem Morbus Parkinson entwickelt sich in umgekehrter Reihenfolge zur Myelinisierung.

dementsprechend zunächst die am spätesten ausreifenden, am schwächsten myelinisierten Assoziationsfelder der Hirnrinde und breiten sich von hier aus in Richtung auf die Primärfelder weiter aus (Abbildung 4).

Weder bei der Alzheimer-Demenz noch bei der Parkinson-Krankheit erkranken Nervenzellen generell, vielmehr erleiden nur wenige Nervenzelltypen Veränderungen. Die Axone der für den Krankheitsprozess empfindlichen Neurone beginnen vergleichsweise spät mit der Markscheidenbildung, sind extrem lang und dünn und bleiben unter Umständen ungenügend myelinisiert (Abbildung 5).

Ein möglicher Ansatz zur Prävention könnte darin bestehen, den spät erfolgenden, Außenwelteinwirkungen ausgesetzten Reifungsprozess durch gezielte funktionelle In-

Vulnerabilität der Neurone

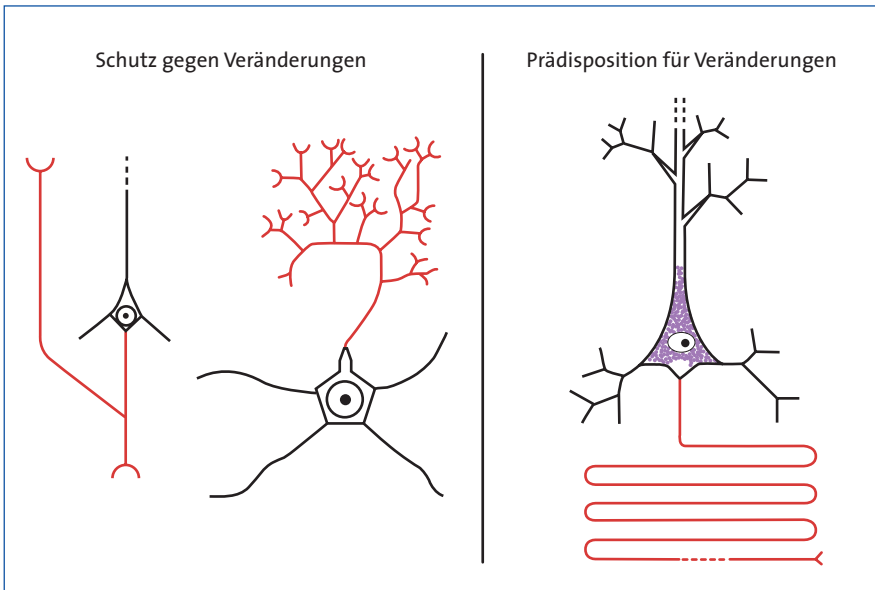


Abbildung 5: Nervenzellen mit langen und ungenügend myelinisierten Axonen sind besonders anfällig für Schädigungen.

anspruchnahme zu fördern. Die auf diese Weise verstärkten Markscheiden könnten einen erhöhten Schutz gegen neurodegenerative Veränderungen bewirken.

Kinder sind Genies im Erlernen neuer Fertigkeiten und verändern dabei kontinuierlich die Struktur ihres eigenen Gehirns. Daher sollten – statt die Hirnentwicklung der Kinder dem Zufall zu überlassen – die Möglichkeiten einer gezielten frühen Beeinflussung mit dem Ziel einer gesteigerten Resistenz gegenüber degenerativen Prozessen geprüft werden. Denkbar wäre vor allem eine Förderung in der Entwicklung der Feinmotorik, weil feinmotorische Aufgaben sehr große Bereiche des Gehirns in Anspruch nehmen. Die Förderung sollte unter Umständen bereits im Vorschulalter

Umgekehrte Entwicklung beim Kleinkind und beim Demenz-Kranken

Normale Entwicklung		Verfall bei Alzheimer-Krankheit
Ungefähres Alter	Erwerben von Fähigkeiten	Verlust von Fähigkeiten
Erwachsenalter	führt komplizierte Arbeiten aus	kann keine komplizierten Arbeiten mehr ausführen
12 – 24	ist geschäftsfähig	kann nicht mehr mit Geld umgehen
6 – 12	wählt Kleidung genau aus	kann Kleidung nicht mehr gezielt auswählen
3 – 6	benutzt ohne Hilfe Bad und Toilette	kann Bad und Toilette nicht ohne Hilfe benutzen
2 – 3	kann Blase und Darm kontrollieren	verliert Kontrolle über Blase und Darm
1 – 2	spricht einige Wörter, kann gehen	spricht nur einige Wörter, kann nicht mehr gehen
0,5 – 1	kann sich aufsetzen	setzt sich nicht mehr auf

Abbildung 6: So wie ein Kind bestimmte Tätigkeiten erlernt, verliert ein Demenzkranker etwa in umgekehrter Reihenfolge diese Fertigkeiten wieder.

– also während eines Höhepunkts der postnatalen Markscheidenbildung in der Hirnrinde – erfolgen, um effektiv zu sein.

Die international eingeführte Suzuki-Methode zum Erlernen eines Musikinstruments im Kleinkindalter wäre hier als ein mögliches Beispiel einer solchen Förderung der Markscheidenbildung und Hirnreifung anzuführen. Auch stellt sich unter diesem Blickwinkel die Bedeutung der vorschulischen Pädagogik auf neue Weise dar, handelt es sich dabei doch um eine prophylaktische Maßnahme für das zentrale Nervensystem und kann dessen weiteres Schicksal entscheidend mitbeeinflussen. So bietet der in der Eigenentwicklung erreichte, interindividuell unterschiedliche Myelinisierungsgrad der Hirnrinde möglicherweise eine Erklärung für die von Individuum zu Individuum schwankende Widerstandsfähigkeit gegenüber neurodegenerativen Erkrankungen im höheren Lebensalter.

Pathophysiologie

Bedeutung perineuronaler Matrix-Proteoglykane

PROFESSOR DR. RER. NAT. MED. HABIL. HARTMUT HEINE

Bei der Betrachtung der Pathophysiologie der Demenzen wurde eine Struktur bislang weitgehend vernachlässigt: die extrazelluläre Matrix – die Substanz zwischen den Nervenzellen. Wenn dieses Molekularsieb nicht mehr richtig funktioniert, bricht der Stoffwechsel der Neurone zusammen – mit der Gefahr der Entwicklung von Demenzen. Berücksichtigt man die Funktion der vorwiegend aus PG/GAGs und Glykoproteinen bestehenden Matrix, ergeben sich neue Zusammenhänge zwischen Lebensführung und Demenz-Prävention.

„Der Mensch ist so alt wie seine Gefäße.“ Diese klinische Erfahrung behält auch bei der Entwicklung der Alzheimer-Demenz große Aktualität. Mit dem Alter kommt es praktisch immer zu einer Sklerose der Gehirnarterien, vor allem der A. cerebri media. Die Sklerose kann individuell rasch fortschreiten, wodurch auch die Versorgung der Nervenzellen mit Nährstoffen schlechter wird – vor allem mit Sauerstoff. Oft wird bei der Betrachtung dieser Zusammenhänge übersehen, dass die Endaufzweigungen der Gefäße, die Kapillaren, ohnehin nicht unmittelbar die Zellen erreichen, um sie zu versorgen. Ihnen ist ein Extrazellulär-Raum vorgeschaltet, der wie ein Molekularsieb wirkt – und dessen Bedeutung bislang zumeist unterschätzt wurde. Dabei ist diese extrazelluläre Matrix (ECM) für die Versorgung der Nervenzellen vergleichbar wichtig wie die Blutgefäße.

Die diesen Extrazellulär-Raum strukturierenden Makromoleküle lassen sich generell in Strukturglykoproteine (Kollagen,



*Prof. Dr. rer. nat. med.
habil. Hartmut Heine*

Elastin), Proteoglykane und Glykosaminoglykane (PG/GAGs) sowie Vernetzungsglykoproteine unterteilen. Zwischen den Nervenzellen im Zentralnervensystem (ZNS) fehlen allerdings die Strukturglykoproteine (Abbildungen 7 bis 9).

Die Proteoglykane und Glykosaminoglykane stellen negativ geladene, hochpolymere Zuckerketten dar, wobei bei den Ersteren die Polysaccharidketten an ein Proteinrückgrat gebunden sind. Dieses ist an einem Ende mit der lang gestreckten Kette eines Glykosaminoglykans verbunden, mit dem anderen Ende koppelt es an ein Vernetzungsglykoprotein. Die wichtigsten Proteoglykane sind sulfatiert; es handelt sich um das Heparansulfat- und Chondroitinsulfat-Proteoglykan. Sie stellen quantitativ das stärkste Proteoglykan-Kontingent in der extrazellulären Matrix des ZNS dar. Das

Darstellung der Zellversorgung ohne und mit extrazellulärer Matrix

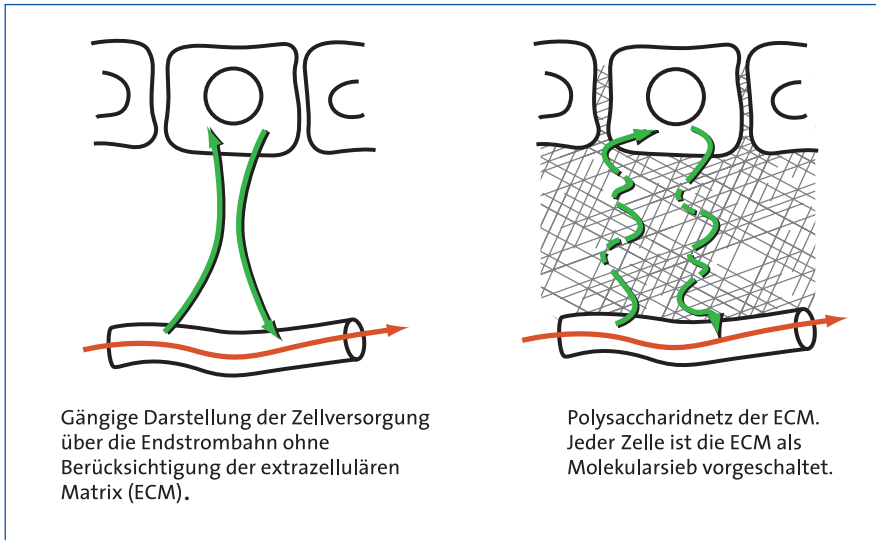


Abbildung 7: Bei der gängigen Darstellung der Neuronenversorgung wurden die extrazelluläre Matrix (ECM) und ihre Funktion bisher zu wenig beachtet. nach Heine, 1993

wichtigste und weit verbreitetste Glykosaminoglykan (GAG) im Körper ist die Hyaluronsäure – in reiner Form tritt sie in der Gelenkschmiere und dem Glaskörper des Auges auf. Neben ihrer Wirkung als Molekularsieb vermögen PG/GAGs daher sehr gut Pulsschwankungen der Gehirngefäße sowie Zug- und Druckveränderungen auszugleichen und sorgen so für die ausreichende Elastizität des Systems. Auf Grund ihrer Negativladung sind die beiden Substanzgruppen zu Wasserbindung und Ionenaustausch befähigt und bieten so den Zellen ein für die jeweiligen Aufgaben passendes Milieu. Allerdings können Schwermetallionen irreversibel an die PG/GAGs binden und so deren Halbwertszeit von ca. zwei Wochen auf Jahrzehnte verlängern, wodurch erhebliche Funktionsstörungen bis hin zu Demenzercheinungen gefördert werden (Abbildung 10).

Feinstruktur der extrazellulären Matrix

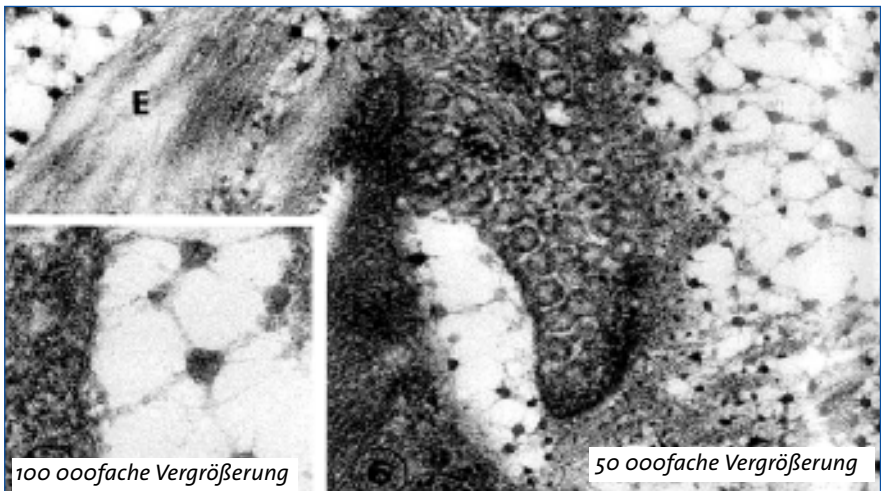


Abbildung 8: Die Polysaccharide sind mit Schwermetallsalzen kontrastiert. Punktförmige Darstellung der Proteoglykane; strichförmig sind Glykosaminoglykane markiert. Der Pfeil weist auf die Basalmembran einer angeschnittenen Endothelzelle hin (E = elastische Faser).
nach Heine, 1984

In ihren Funktionen werden die PG/GAGs von Vernetzungsglykoproteinen wie dem Fibronectin unterstützt und zu einem übermolekularen Verbund zusammengeschlossen. Im ZNS tritt als Vernetzungsglykoprotein vermehrt das Amyloidvorläuferprotein (APP) auf, das ähnliche Eigenschaften wie Kollagen und Proteoglykane zeigt. Unter altersbeding-

Aufbau der extrazellulären Matrix mit Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen

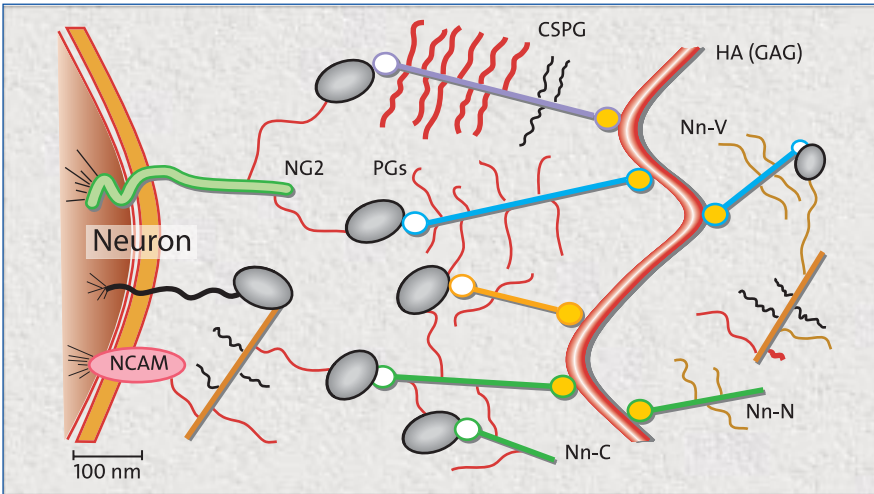


Abbildung 9: Die perineurale extrazelluläre Matrix (PECM) bildet die interzelluläre Grundsubstanz im ZNS. Sie wird von Proteoglykanen (PGs) und dem Glykosaminoglykan (GAG) Hyaluronsäure (HA) gebildet. Die wichtigsten PGs sind Chondroitin- (CSPG) und Heparansulfat sowie verwandte Moleküle. Dazu gehören die Lecticans, die nichtkonvalent mit ihrem Aminoterminus (gelbe Kreise) an HA binden: Neurocan (grün), Versican (blau), Brevican (ocker) und Aggrecan (violett). Zwischen ihrem Carboxylterminus (weiße Kreise) bestehen nichtkonvalente Bindungen zu Matrixglykoproteinen wie Amyloidpräkursormoleküle, Tensascin, Fibronectin u.a. (schwarze Ellipsen). Diese binden wiederum an die Polysaccharidseitenketten (rot) der PGs und an nicht HA-gebundene Matrix-PGs (u.a. Phosphacan [braun]) sowie an Rezeptoren der neuronalen Zelloberfläche (u.a. NG2 und NCAM). Sie stehen über ihre transmembranösen Segmente mit dem Zytoskelett (schwarz) in Verbindung. Nn-N, Nn-C proteolytische Spaltprodukte von Neurocan, Nn-V splice Variante von Versican.

nach Heine, 2003

tem Nährstoffmangel kommt Amyloidvorläuferproteinen eine führende Rolle in der Entwicklung der außerhalb der Zellen gelegenen senilen Plaques (sP) bei der Alzheimer Demenz zu (Abbildung 11).

Auf Grund ihrer negativen Ladung sorgen die PG/GAGs für Isoionie, Isoosmie und Isotonie in der ECM. Obwohl ihre Struktur heute biochemisch bekannt ist, wurde ihre Bedeutung bislang eher vernachlässigt, weil die Hauptaufmerksamkeit dem Zellkern und seinen Strukturen galt. Dabei wäre es korrekter, von einer funktionellen, interagierenden und gegenseitig aufeinander angewiesenen Trias zu sprechen, bestehend aus Endstrombahn, Extrazellulärmatrix und Zelle.

Im ZNS werden die PG/GAGs und Vernetzungsglykoprotein – einschließlich der Amyloidvorläuferproteine – von Astrozy-

Perineurale extrazelluläre Matrix bei Alzheimer-Demenz

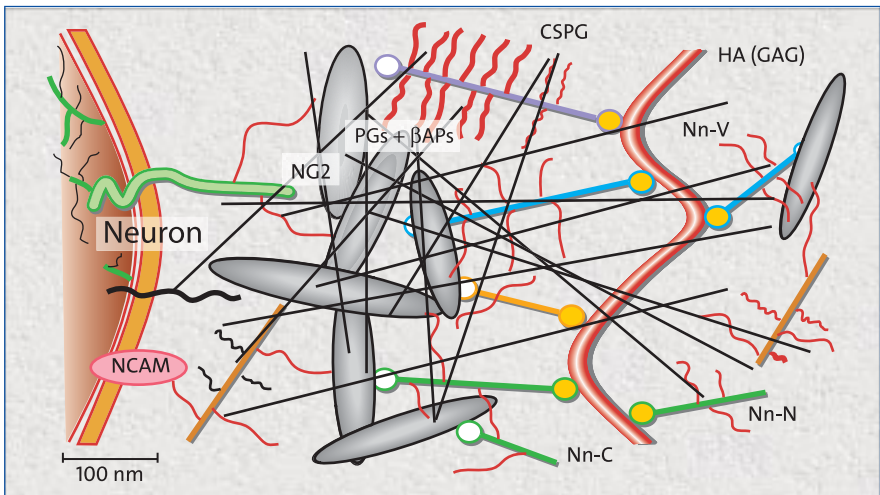


Abbildung 10: Plaquebildung durch starke Vermehrung und Polymerisation amyloido-gener Spaltprodukte unter Einschluss aller PECM-Komponenten (PGs + β APs). Die Nervenzelle reagiert darauf mit Bildung von Tau-Proteinen („tangles“, schwarze Komponenten auf dem Zytoskelett und abzweigende Fäden).
nach Heine, 2003

Entzündliche Reaktion bei Alzheimer-Demenz

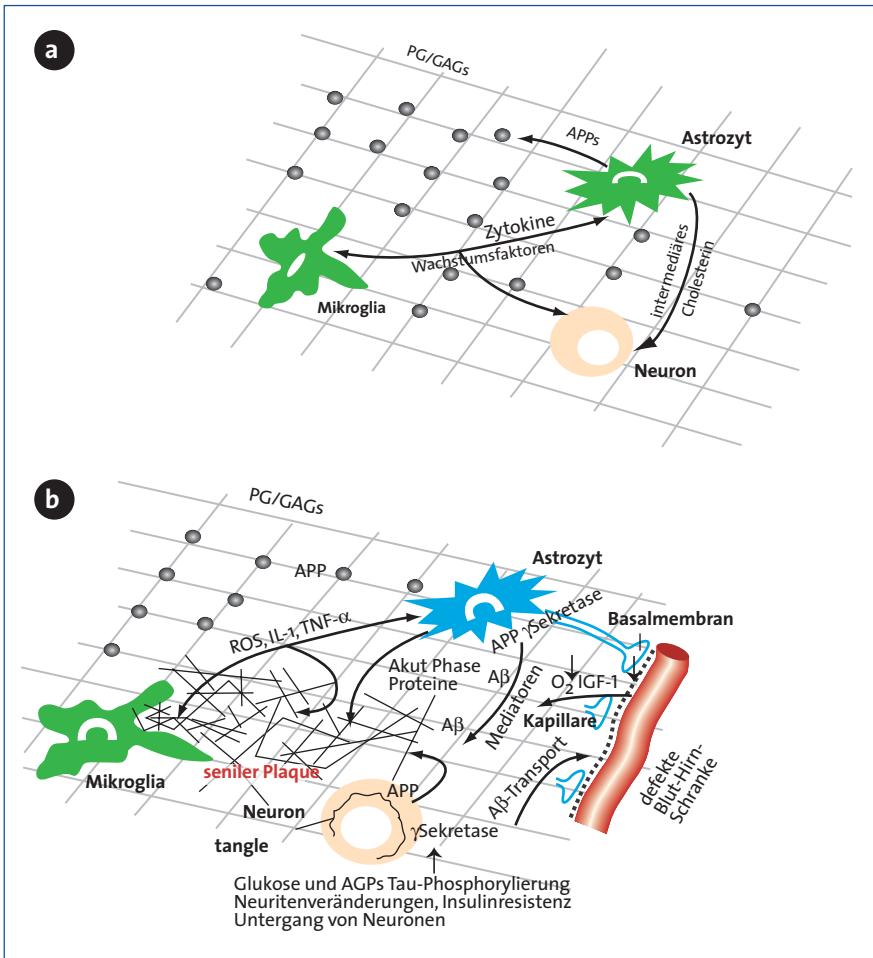


Abbildung 11: Rückkopplung zwischen Astrozyten, Mikroglia, Neuronen und extrazellulärer Matrix (PG/GAGs, APP); a: normal, Astrozyt als „Ammenzelle“ der Neuronen. Mikrogliazellen als Wächter der extrazellulären Matrix; b: veränderte extrazelluläre Matrix auf Grund arteriosklerotisch bedingter Mikrozirkulationsstörungen. Dadurch entzündliche Reaktion zwischen Mikroglia und Astrozyten, Bildung seniler Plaques und Abschneiden der Neurone unter Tangle-Bildung von einem normalen Stoffwechsel (AGPs: advanced glycation products, APP: Amyloidvorläuferprotein, A β : Beta-Amyloidprotein, IGF-1: insulinähnlicher Wachstumsfaktor, IL-1: Interleukin-1, ROS: reaktive Sauerstoffspezies, TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha, \uparrow / \downarrow Zunahme bzw. Abnahme).
nach Heine, 2003

ten, den „Bindegewebszellen“ des ZNS, gebildet. Aber auch Neurone, die eigentlichen informationsverarbeitenden Nervenzellen, können das Amyloidvorläuferprotein bilden. Eine Eigentümlichkeit der Astrozyten im Vergleich zu „richtigen“ Bindegewebszellen ist, dass sie keine Strukturglykoproteine vom Typ der Kollagene und des Elastins synthetisieren können. Im ZNS wird die Funktion dieser Moleküle stattdessen weitgehend von Amyloidvorläuferproteinen übernommen.

Als weiterer Zelltyp ist die aus dem Knochenmark stammende Mikrogliazelle an der Regelung der ECM im ZNS beteiligt. Dieser Zelltyp, verwandt mit den Makrophagen/Monozyten, kann wie diese körperfremde und unbrauchbar gewordene Substanzen („Schlacken“) in der extrazellulären Matrix durch Phagozytose (Aufnahme und Verdauung im Zelleib) abräumen (Abbildung 11). Daher sind auch die Mikrogliazellen für die reibungslose Funktion der extrazellulären Matrix unabdingbar.

Wie abhängig die Neurone und ihre Funktionen von anderen Zellen im ZNS sind, zeigt sich auch beim Stoffwechsel: Die Nervenzellen werden nämlich von Astrozyten mit Cholesterin, dem wichtigsten Zellmembran- und Neurotransmitterbestandteil, und mit bestimmten Enzymen des zellulären Energiestoffwechsels versorgt. Ohne diese Unterstützung vermögen die Neurone ihren Stoffwechsel nicht aufrechtzuerhalten. Verschlackt nun die ECM zwischen Astrozyten und Neuronen und die Versorgung fällt aus, werden zuerst die vulnerablen Neurone geschädigt. Überschreitet dieser Prozess ein bestimmtes Ausmaß, macht sich diese Schädigung schließlich als Demenz bemerkbar.

Die Alzheimer-Demenz betrifft bei den unter 65-Jährigen ca. 1 %, bei 95-Jährigen sind es bereits 40 % bis 50 %. Offensichtlich ist jedoch die Alzheimer-Demenz an die fortschreitende Sklerosierung der Gehirnarterien gekoppelt, wobei die stärksten Sklerosen meist im Verlauf der mittleren Hirnarterie (Arteria cerebri media) auftreten. Die Sklerose dieser Arterie ist im höheren Lebensalter so häufig, dass es kaum Menschen

über 65 Jahre gibt, bei denen diese Arterie noch unverändert ist. Die Arteria cerebri media versorgt die seitliche Hirnrinde einschließlich des Schläfenlappens. In diesem befindet sich aber jene als Hippokampus bezeichnete, für Lern- und Gedächtnisleistungen ausschlaggebende Struktur. Das erklärt die charakteristischen Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen im Rahmen der Alzheimer-Demenz.

Entwickelt sich allmählich eine Mangelversorgung, reagieren die Astrozyten mit einer verstärkten Synthese von Heparansulfat- und Chondroitinsulfat-Proteoglykan sowie Amyloidvorläuferprotein. Dies soll offenbar kompensatorisch das Molekularsieb der extrazellulären Matrix stärken. Im weiteren Verlauf führt der Sauerstoffmangel zu einer latenten Azidose in der ECM. Ab einem bestimmten pH-Wert neigen PG/GAGs und Amyloidvorläuferproteine zu vermehrter Aggregation, wodurch sie nicht mehr ihre normale Funktion ausüben können, was schließlich in die bekannte Plaquebildung mündet. Gleichzeitig werden entzündungsfördernde Mediatoren – u.a. Komplementproteine – freigesetzt und locken Mikrogliazellen an. Zunächst sind die Mikrogliazellen noch in der Lage, frühe kleinere Plaques abzuräumen. Hält die Mangelversorgung jedoch an, entwickelt sich ein Teufelskreis zwischen Mikroglia, Astrozyten und Neuronen, der zur Entstehung der extrazellulären Plaques bei Alzheimer-Demenz führt (Abbildung 11).

Die Bildung der Plaques wird vorangetrieben, weil die von den Plaques abgefangene Glukose sich mit den PG/GAGs und Amyloidvorläuferproteinen zu nichtenzymatisch glykosilierten Produkten (advanced glycation end products) verbindet, die auf Grund ihrer Größe von den Mikrogliazellen schließlich nicht mehr entfernt werden können. Bei diesen frustrierten Abräumversuchen setzen die Mikrogliazellen unter anderem vermehrt Entzündungsmediatoren, überschießend sulfatierte Proteoglykane und Sauerstoffradikale frei. Letztere tragen durch Oxidation zu einer weiteren Polymerisierung und damit Verfestigung der Plaques bei. Die Astrozyten reagieren ebenfalls mit vermehrter Freisetzung von Entzündungsme-

diatoren, sulfatierten Proteoglykanen und pathologisch abgewandelten Amyloidvorläuferproteinen (Beta-Amyloid-Moleküle), was die Plaquebildung weiter beschleunigt. Dabei wirkt offenbar der gestiegene Gehalt an sulfatierten Proteoglykanen katalytisch. Da Plaqueinhaltsstoffe (z.B. aktivierte Komplementbestandteile) einen chemotaktischen Effekt auf Mikrogliazellen haben, treten diese nun vermehrt auf – mit entsprechender Unterstützung des Teufelskreises. Verstärkt wird das Geschehen noch durch die entzündungsbedingt zunehmende Azidose in der ECM.

Auch weitere Risikofaktoren wie zum Beispiel ein zu hoher Cholesterinspiegel führen in der latent azidotischen Stoffwechsellage zu weiteren Polymerationen und verstärken ebenfalls die Entzündungsreaktion – und damit auch die Azidose.

Die so entstehende Entzündungsreaktion bleibt auf das ursprüngliche unspezifische Immunsystem – Makrophagen bzw. Mikrogliazellen, Komplementproteine und Astrozyten – beschränkt. Eine Aktivierung des spezifischen Immunsystems hätte dagegen unter anderem ein Hirnödem zur Folge, was als Raumforderung im Schädel, der keine wesentliche Ausdehnung zulässt, mit dem Leben nicht vereinbar wäre. Da der Prozess der Plaquebildung sehr langsam abläuft, kommt es zu keiner bewussten Schmerzempfindung.

Die der auf die beschriebene Weise pathologisch veränderten extrazellulären Matrix nachgeschalteten Neurone versuchen zunächst einen Notstoffwechsel aufrechtzuerhalten. Als Nebenprodukt dieser Umstellung treten dabei in ihrem Zellplasma so genannte Tau-Proteine auf. Diese verbinden sich mit dem zytoplasmatischen Filamentsystem (Zytoskelett), wodurch es zu einer Signalvermittlungsstörung im Neuron kommt. Dabei werden ebenfalls aberrante Amyloidvorläuferprotein-Moleküle vom Typ der β A-Proteine gebildet, welche die Plaquebildung beschleunigen. Im Neuron entstehen durch die Funktionsstörungen vermehrt Radikale sowie ein erhöhter Kalziumeinstrom mit Überaktivierung glutamaterger Rezeptoren. Am Ende der Reaktionskette steht die Apo-

ptose des Neurons: Ein „Selbstmordprogramm“, das mittels verschiedener proteolytischer Enzyme wie Caspasen zum endgültigen Zelluntergang der Neurone führt.

Von diesen Prozessen werden in der weiteren Entwicklung funktionell zusammengehörende Neuronbahnen entlang der Mangelversorgungsstrecken erfasst und gehen – unter Entwicklung des Vollbildes der Alzheimer-Demenz – zu Grunde.

Die Erkenntnisse über die extrazelluläre Matrix im ZNS stehen übrigens in keinem Widerspruch zu anderen bekannten Risikofaktoren der Demenz, sondern ergänzen lediglich unser Wissen darüber. Sämtliche Stoffwechseleränderungen wirken sich direkt auf den Extrazellulärraum aus. Denn dieser ist von der Stoffwechsellage im übrigen Körper nicht abgekoppelt, sondern dessen Veränderungen genauso ausgesetzt wie jede andere Struktur. Diese Darstellung zeigt, wie wichtig Lebensführung (geeignete Ernährung, Vermeidung von Dauerstress, Umweltbedingungen) und eine frühzeitige Erkennung und Aufklärung über die Alzheimer-Demenz sind, denn von diesen Faktoren hängt auch der Extrazellulärraum mit seinen Funktionen ab – und diese wiederum beeinflussen ganz direkt die Versorgung unseres zentralen Nervensystems. So können wir mit ungeeigneter Lebensführung die extrazelluläre Matrix massiv schädigen – oder mit bewusster Lebensführung unser Molekularsieb unterstützen und so selbst aktive Prävention betreiben.

Demenz-Erkrankungen

Hinweise zur Prävention und Risikofaktor-Beeinflussung

DR. MED. HORST BICKEL

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Zugleich bedeutet ein geringer zeitlicher Aufschub der Krankheit eine erhebliche Verringerung der Krankenzahlen. Bei der Demenz scheinen sich neben dem Alter immer mehr einige ansonsten an der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten beteiligte Risikofaktoren herauszuschälen, so dass deren konsequente Bekämpfung auch bei der Demenz präventiv wirkt – und entsprechend propagiert werden sollte.

Wenn jeder Mensch 100 Jahre alt werden würde, müssten 75 bis 95 % aller Menschen damit rechnen, im Altersverlauf eine Demenzerkrankung zu entwickeln (Abbildung 13). Bei der gegenwärtigen Lebenserwartung sind es immerhin rund 30 %, die am Lebensende an einer Demenz erkranken. Bleiben die Morbiditätsverhältnisse unverändert und rechnet man die Daten für die Zukunft hoch, wird sich die gegenwärtig etwa eine Million betragende Zahl von Demenzkranken in Deutschland in den nächsten Jahrzehnten infolge der demographischen Veränderungen mehr als verdoppeln. Hoffnungen, die Krankheitsraten nachhaltig senken zu können und so diese Kehrseite der steigenden Lebenserwartung zu beeinflussen, knüpfen sich insbesondere an den Erfolg präventiver Maßnahmen. Da Demenzen vorwiegend auf den höchsten Altersstufen auftreten, führt schon ein vergleichsweise geringer Aufschub des Krankheitsbeginns zu starken Reduktionen des Krankenbestandes, denn in vielen



*Dr. med.
Horst Bickel*

Fällen kann dieser Aufschub die verbleibende Lebenserwartung eines älteren Menschen übersteigen. Nach amerikanischen Modellrechnungen z.B. bewirkt eine mittlere Verzögerung der Krankheitsmanifestation um ein Jahr eine Verminderung der Krankenzahlen um 9 %. Eine Verzögerung um fünf Jahre würde die Krankenzahlen nahezu halbieren (Tabelle 3).

Zwar ist beim gegenwärtigen Kenntnisstand noch nicht klar, welche Interventionen besonders aussichtsreich sind und in welchem Umfang sie die Morbidität vermindern können. In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend über Zusammenhänge zwischen modifizierbaren Risikofaktoren und demenziellen Erkrankungen berichtet, die zu vorsichtigem Optimismus Anlass geben und vermuten lassen, dass man den Altersdemenzen nicht schicksalhaft ausgeliefert ist, sondern ihrer Entstehung aktiv vorbeugen kann. Überwiegend handelt es sich dabei um die Ergebnisse von pro-

Altersabhängige Zunahme der Alzheimer-Krankheit

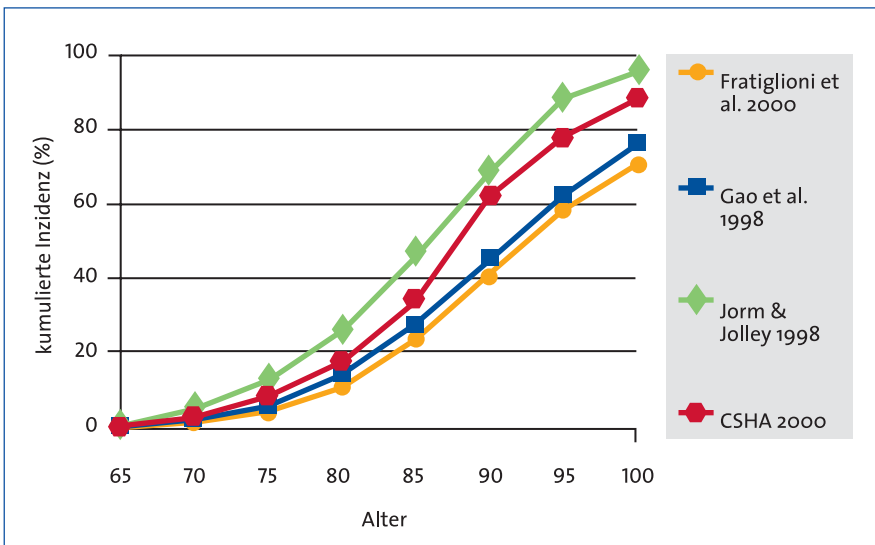


Abbildung 13: Mehrere Studien zeigten die gleiche Entwicklung.

spektiven Beobachtungsstudien, in Ansätzen liegen aber auch schon Resultate aussagekräftigerer, randomisierter Interventionsstudien vor (Tabelle 4).

Gerade in Deutschland ist die arterielle Hypertonie weit verbreitet und wird – auch im internationalen Vergleich – oft nicht optimal behandelt. Als Folge eines hohen Blutdrucks im mittleren Lebensalter scheint sich im höheren Lebensalter das Demenzrisiko beträchtlich zu erhöhen. In Langzeitstudien über mehrere Jahrzehnte wird das relative Risiko einer Demenz bei vormals bestehender Hypertonie auf Werte zwischen 1,7 und 4,8 beziffert. Wird der Bluthochdruck hingegen effektiv therapiert, besteht offenbar kein gesteigertes Erkrankungsrisiko. Diese Resultate aus Beobachtungsstudien konnten inzwischen durch erste kontrollierte Studien bestätigt werden. Womöglich ließe sich alleine durch eine optimale Kontrolle des Blutdrucks die Inzidenz der Demenz in der Bevölkerung nachhaltig senken.

Interessanterweise sind weitere Gefäßrisikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Hyperhomozysteinämie ebenfalls mit einem erhöhten Risiko, an einer Demenz zu erkranken, assoziiert. Cholesterinsenker wie die

Zusammenhang zwischen Krankheitsbeginn und Krankenstand

Relatives Risiko der Intervention	Mittlere Verzögerung (Jahre)	Krankenbestand (kein Effekt = 100)
1,0	0	100
0,95	0,5	95,6
0,9	1,0	91,1
0,75	2,5	77,5
0,5	5,0	53,2

Tabelle 3: Wenn es gelingt, durch frühe Intervention den Krankheitsbeginn einer Demenz zu verzögern, sinkt der Krankenstand. Der Grund: Die betroffenen älteren Menschen versterben an anderen Erkrankungen, bevor die Demenz ausbrechen kann. nach Brookmeyer et al., 1998

Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz

Nicht modifizierbar

- Alter
- Genetische Risiken
- Trisomie 21

Modifizierbar

- Vaskuläre Risikofaktoren
- Oxidativer Stress
- Geistige/körperliche Aktivität
- Ernährung
- Rauchen, Alkohol
- Östrogenmangel
- Inflammatorische Prozesse

Tabelle 4: Die Mehrzahl der Risikofaktoren lässt sich beeinflussen.

Statine wiederum scheinen das Erkrankungsrisiko deutlich zu senken.

Während beim Rauchen die Datenlage insgesamt noch unklar ist, findet man bezüglich des Alkoholkonsums den aus Herz-Kreislauf-Studien bekannten J-förmigen Zusammenhang zwischen Dosis und Erkrankungswahrscheinlichkeit. Es zeichnet sich nämlich ein protektiver Effekt maßvollen Alkoholkonsums ab, während Abstinenzler ein leicht und starke Trinker ein deutlich erhöhtes Demenzrisiko aufweisen.

Oxidativer Stress wird als Risikofaktor der Alzheimer-Demenz diskutiert. Ob und inwieweit hier die so genannten Radikalfänger als wirksame Prophylaxe einzusetzen sind, wird sich zeigen müssen. Die bisherigen Resultate sind uneinheitlich und rechtfertigen noch nicht die mit der Einnahme von Antioxidanzien verknüpften Erwartungen.

Die in die protektive Wirkung von Östrogenen gesetzten Hoffnungen haben sich inzwischen weitgehend zerschlagen. Auf den präventiven Nutzen entzündungshemmender Substanzen lassen die Resultate einiger Beobachtungsstudien schließen, kontrollierte Studien sind jedoch noch nicht abgeschlossen.

Körperliche Aktivität und Alzheimer-Krankheit

Studie	Stichprobe	Relatives Risiko
Yoshitake et al. 1995	Gemeinde (n = 826)	0,18 (0,06 – 0,61) täglich körperlich aktiv
Laurin et al. 2001	Gemeinde (n = 4615)	0,5 (0,28 – 0,9) bei hoher Aktivität
Wang et al. 2002	Gemeinde (n = 776)	0,6 (0,38 – 0,94) bei täglicher Aktivität
Lindsay et al. 2002	Gemeinde (n = 4615)	0,69 (0,5 – 0,96) bei regelmäßiger Aktivität

Tabelle 5: Ergebnisse von Prospektivstudien: Auch bei regelmäßiger körperlicher Aktivität sinkt das Erkrankungsrisiko.

Als zunehmend gesichert kann gelten, dass regelmäßige Aktivität das Erkrankungsrisiko zu senken vermag. Das gilt offenbar nicht nur für die allgemeine geistige Stimulation oder für Aktivitäten wie das „Gehirn-Jogging“. Auch soziale Aktivitäten und insbesondere regelmäßige körperliche Aktivitäten (Tabelle 5) scheinen einen gewissen Schutz vor der Entwicklung einer Demenz zu bieten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es mehr und mehr Hinweise auf modifizierbare Risikofaktoren der Altersdemenzen und damit auf Erfolg versprechende Präventionsmaßnahmen gibt. Vor allem ist die Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Hyperhomozysteinämie zu nennen. Daneben scheint eine gesunde Ernährung mit fettarmer Diät, ausreichender Vitaminversorgung und der Vermeidung von Übergewicht eine wichtige Rolle zu spielen. Und schließlich können die protektiven Effekte einer bis ins Alter anhaltenden körperlichen und geistigen Betätigung offenbar gar nicht überschätzt werden.

Neuroprotektion

Die Option in der medikamentösen Therapie

DR. RER. NAT. GÜNTER QUACK

Glutamat spielt im ZNS eine bemerkenswerte Doppelrolle – es ist Neurotransmitter und Neurotoxin zugleich. Bei neurodegenerativen Erkrankungen unterschiedlicher Genese wird es verstärkt freigesetzt, unterbricht die Weiterleitung von Signalen am NMDA-Rezeptor durch ein erhöhtes Grundrauschen und bewirkt zuletzt den Untergang von Nervenzellen. Memantine vermag diesen pathologischen Prozess zu verlangsamen, wie Forschungsergebnisse zeigen.

„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift, allein die Dosis macht’s, dass ein Ding kein Gift ist.“ Frei nach Paracelsus ließe sich so recht treffend die Rolle von Glutamat im Zentralen Nervensystem beschreiben. Denn die Substanz ist zunächst ein wichtiger Neurotransmitter, zuständig für die schnelle synaptische Übertragung zwischen Neuronen und an Lern- und Erinnerungsvorgängen ebenso beteiligt wie an der Plastizität des Gehirns in der Entwicklung.

Aber auch bei pathologischen Prozessen wirkt Glutamat symptomatisch mit, wie bei der Entstehung chronischer Schmerzen, dem Entwickeln einer Drogen-, Alkohol- und Medikamententoleranz und -abhängigkeit ebenso wie bei Ängsten, Depressionen oder Schizophrenie. Besonders fatal ist der Einfluss von Glutamat bei akuten wie chronischen neuropathologischen Prozessen. Zu denen zählen zerebrale Hypoxien, Hypoglykämien und Ischämien, Schlaganfälle, Traumata, die Wirkung exogener Gifte und chronische Nervenkrankheiten wie die Alzheimer-De-



*Dr. rer. nat.
Günter Quack*

Die zwei Gesichter von Glutamat





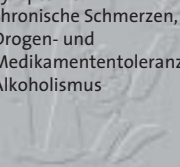
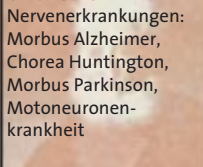

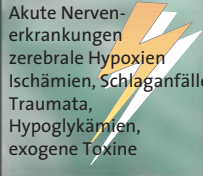
<p>schnelle synaptische Transmission</p> 	<p>Entwicklung der Plastizität</p> 
<p>Lernen und erinnern</p> 	<p>Epilepsie</p> 
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H}_2\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{COOH} \end{array} $	
<p>Symptome: chronische Schmerzen, Drogen- und Medikamententoleranz, Alkoholismus</p> 	<p>Chronische Nervenerkrankungen: Morbus Alzheimer, Chorea Huntington, Morbus Parkinson, Motoneuronen- krankheit</p> 
<p>Symptome: Angst, depression, Schizophrenie</p> 	<p>Akute Nerven- erkrankungen zerebrale Hypoxien Ischämien, Schlaganfälle, Traumata, Hypoglykämien, exogene Toxine</p> 

Abbildung 14:
Glutamat
ist an vielen
physio-
logischen
und patho-
logischen
Prozessen
beteiligt.

nach Lodge &
Collingridge,
1993

menz, Chorea Huntington, die Parkinson- und die Motoneuronenkrankheit (Abbildung 14).

Wie kommt es, dass aus dem harmlosen Botenstoff, der die Reizübermittlung von einer Nervenzelle zur nächsten steuert, ein Gift wird? Wenn an der glutamatergen Synapse ein Reiz eintrifft, wird Glutamat freigesetzt und bindet an die Glutamat-Rezeptoren des postsynaptischen Neurons. Dadurch wird eine Depolarisation ausgelöst, die zur Aufhebung der Magnesium-Blockade am NMDA-Rezeptor (einem Subtyp der Glutamat-Rezeptorfamilie) führen. Infolgedessen kann Kalzium in die Zelle eindringen, was letztendlich zur Generierung eines weitergeleiteten Signals führt. Die Signalweiterleitung ist also an einen funktionsfähigen (durch Magnesium blockierten) NMDA-Rezeptor gekoppelt, der nur vorübergehend durch hohe (mM) Glutamat-Konzentrationen aktiviert (deblockiert)

Glutamaterge Synapse und Langzeitpotenzierung

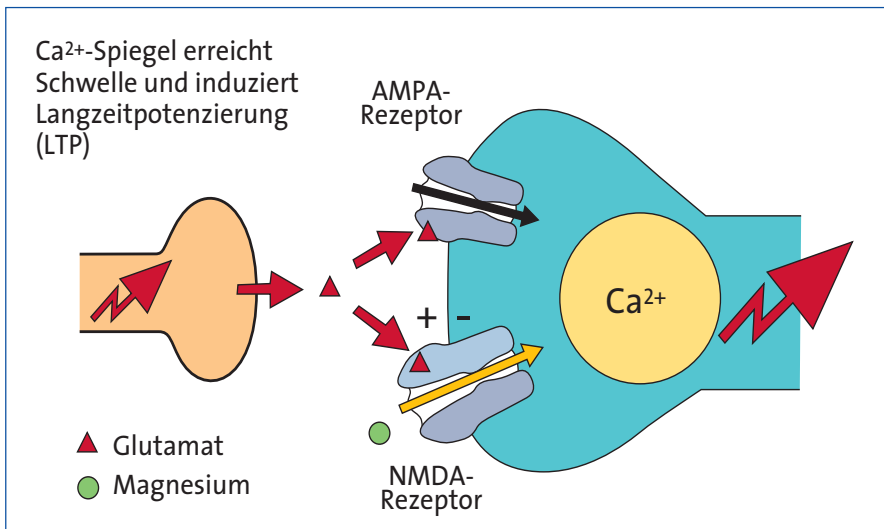


Abbildung 15: Lernen und Gedächtnisbildung sind an ein komplexes Wechselspiel von eintreffender Erregung, Glutamatfreisetzung, Depolarisation, Magnesiumfreisetzung und Eindringen von Kalzium in die postsynaptische Zelle gebunden. nach Danysz et al., 2002

wird (Abbildung 15). Das gebundene Glutamat verlässt seine Rezeptoren und wird von der die Synapse umgebenden Glia aufgenommen.

Neurodegenerative Erkrankungen verursachen über verschiedene Faktoren (Energiedefizite, Noxen, β -Amyloid etc.) permanent leicht erhöhte Konzentrationen von Glutamat, die eine nahezu beständige Aktivierung der NMDA-Rezeptoren auslösen (Verlust der Magnesium-Blockade, Eindringen von Kalzium in die Zelle). Unter diesen Umständen ist eine Signalweiterleitung nicht möglich. Des weiteren kann Kalzium unter diesen Umständen neurotoxisch wirken, was zur Progression der neurodegenerativen Erkrankung führt (Abbildung 17).

Die Schwankungen des Kalziumspiegels eines nicht synaptisch aktivierten Neurons kann auch als Rauschen be-

Veränderungen an der glutamatergen Synapse bei der Alzheimer-Krankheit

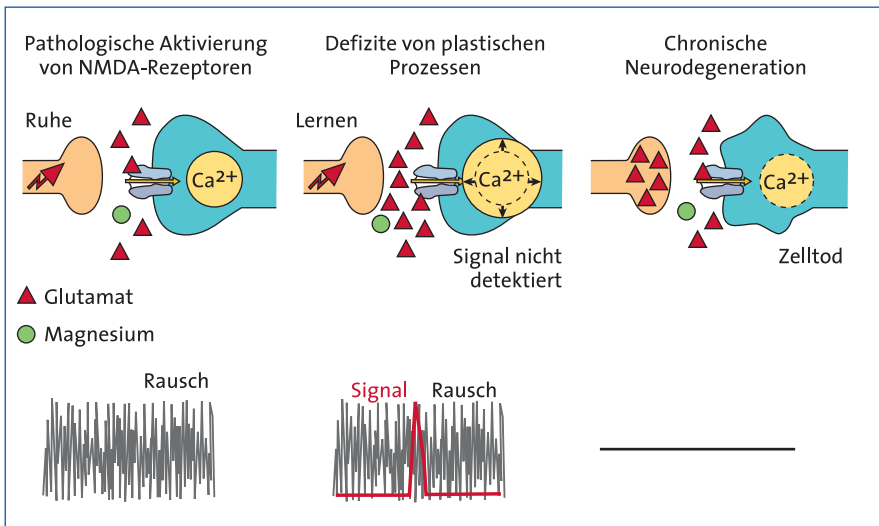


Abbildung 16: Pathologische Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, Auswirkung auf kognitive Prozesse und Induktion von Zelltod. nach Danysz et al., 2000

zeichnet werden. Unter physiologischen Umständen ist der Rauschpegel gering (wenig Kalzium in der Zelle), unter pathologischen Bedingungen ist der Rauschpegel hoch (durch permanentes Eindringen von Kalzium). Bei Eintreffen einer synaptischen Erregung kann unter physiologischen Bedingungen die rasche Erhöhung des Kalziumspiegels (das Signal) detektiert und weitergeleitet werden. Unter pathologischen Umständen geht das eintreffende Signal im Rauschen unter, kann nicht detektiert und weitergeleitet werden – was kognitive Defizite zur Folge hat (Abbildung 16).

Mittlerweile konnte die erhöhte Aktivierung der glutamatergen Synapse bei Morbus Alzheimer wissenschaftlich mehrfach nachgewiesen werden (Abbildung 17). Besonders deutlich wird die wesentliche Funktion der Gliazellen für die

Morbus Alzheimer und Glutamat

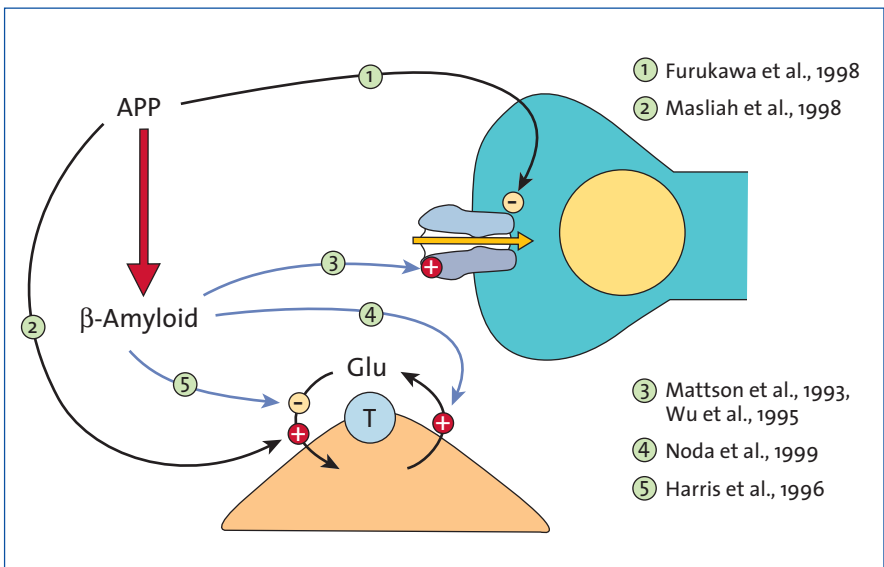


Abbildung 17: Erhöhte Aktivität der glutamatergen Synapse bei Morbus Alzheimer; grün unterlegte Zahlen: wissenschaftliche Studien des Prozesses. nach Danysz et al., 2002

Aufnahme und Freisetzung von Glutamat unter pathologischen Bedingungen.

Gelänge es nun, dieses pathologisch erhöhte Grundrauschen abzuschwächen, könnten Impulse aus der Nervenzelle wieder als Signale weitergeleitet werden. Tatsächlich gibt es Substanzen, welche die NMDA-Rezeptoren blockieren können. Magnesium ist der physiologische Blocker, der allerdings unter pathologischen Umständen nicht mehr den Rezeptor blockieren kann. Hochaffine Blocker wie +MK-801 blockieren zwar, verlassen aber den Kanal auch dann nicht, wenn eine Erregungswelle zu einer Depolarisation führt. Memantine wirkt ähnlich wie Magnesium, vermag aber toxischen Glutamatkonzentrationen zu widerstehen und den NMDA-Rezeptor funktionsfähig zu erhalten (wirkt der Demenzsymptomatik entgegen). Gleichzeitig wird der pathologisch erhöhte Kalziumspiegel reduziert und so der Neurodegeneration entgegengewirkt.

Mit einer Studie an Nagetieren konnte der neuroprotektive Effekt belegt werden. Nach einseitiger Injektion von NMDA, 3NP oder Neostigmin in den Nucleus basalis von Meynert reduzierte Memantine die NMDA-induzierten Hirnläsionen. Das ergab die Messung der Cholinacetyltransferase im frontalen Kortex (Stirnhirnrinde). Auch eine Untersuchung im Hippokampus, der bei der Erinnerung eine wichtige Rolle spielt, bestätigte den Effekt.

Dass Memantine – vereinfacht ausgedrückt – wie „verbessertes Magnesium“ wirkt, zeigte sich in einem weiteren Experiment. In hippokampalen Schnitten wurde ein Defizit der Langzeitpotenzierung durch Verminderung des Magnesiumgehalts der Lösung induziert. Dieses Funktionsdefizit konnte durch Gabe von Memantine aufgehoben werden. Es sei dabei darauf hingewiesen, dass gerade der Hippokampus bei Lern- und Erinnerungsvorgängen eine Schlüsselrolle spielt und bei der Alzheimer-Demenz zu den beeinträchtigten Hirnregionen gehört.

Unabhängig davon, ob der schädigende Einfluss durch metabolische Veränderungen, eine Entzündung oder Beta-

Cholinerge und glutamaterge Bahnen

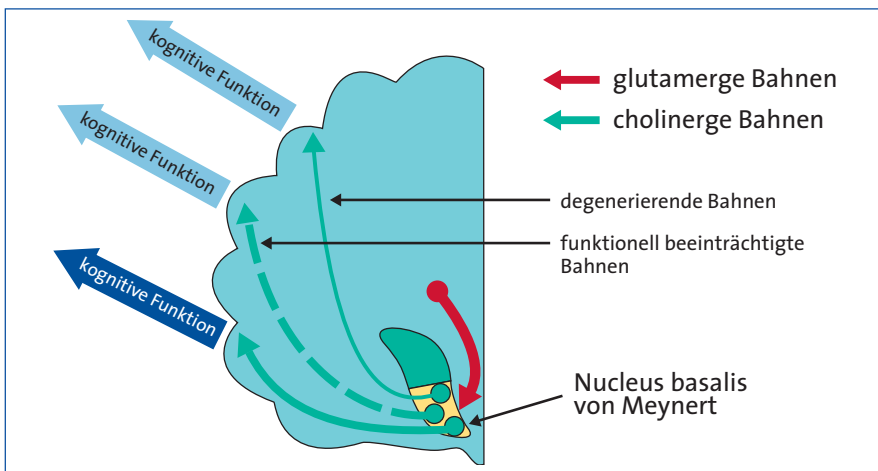


Abbildung 18: Die glutamatergen Bahnen sind vorgeschaltet, was wichtige Konsequenzen für die Therapie hat. nach Erbler & Danysz

Der Ansatzpunkt von Memantine

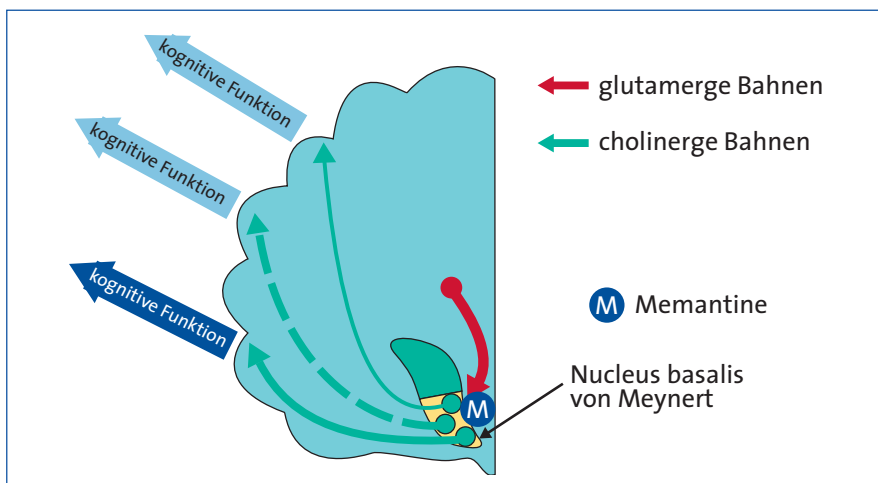


Abbildung 19: Von einer Behandlung mit Memantine profitieren indirekt auch die cholinergen Bahnen. nach Erbler & Danysz

Amyloid zu Stande kommt – am Ende der Insultkette steht immer die Veränderung am NMDA-Rezeptor. Auch cholinerge Bahnen profitieren daher indirekt von der Wirkung von Memantine, denn ihnen sind NMDA-Rezeptoren vorgeschaltet, so dass sich ihre Signalübertragung ebenfalls durch Memantine verbessern lässt. Umgekehrt ist es jedoch nicht so, dass ein therapeutischer Ansatz an den cholinergen Bahnen auch die Situation an den NMDA-Rezeptoren verbessern würde. Hier bleibt der Effekt lediglich auf das cholinerge System beschränkt, denn der pathologisch veränderte NMDA-Rezeptor entzieht sich diesem Einfluss. Wenn es sich also um Defizite infolge pathologisch veränderter NMDA-Rezeptoren handelt, können Interventionen an den cholinergen Bahnen überhaupt keine Verbesserung bewirken (Abbildungen 18 und 19).

Genauso wie Glutamat die verwirrend erscheinende Doppelrolle im Zentralen Nervensystem als Überträgersubstanz und Neurotoxin spielt, wirkt auch Memantine auf zweifache Weise. Durch die Substitution für das nicht mehr funktionsfähige Magnesium wird die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen wieder möglich und die Funktion wiederhergestellt. Da gleichzeitig der gefährliche, normalerweise erst mit dem Zelluntergang des Neurons endende Einfluss von Glutamat als Neurotoxin gestoppt wird, wirkt die Substanz auch neuroprotektiv. Diese beiden Effekte machen Memantine zu einer der wertvollsten Therapieoptionen gegen die Alzheimer-Demenz, die wir derzeit überhaupt haben. Das wurde auch klinisch belegt: So wurden unter anderem in der Studie von Reisberg et al.* 252 Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Erkrankung mit 20 mg Memantine täglich oder Plazebo behandelt. Nach der sechsmonatigen Behandlungszeit waren die Patienten der Verumgruppe bei den Parametern Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens und Gesamturteil der Untersucher signifikant der Plazebogruppe überlegen.

* Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ „Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer’s Disease“, *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41

Kognitives Training und körperliche Aktivität – ein Präventionsmodell?

PROFESSOR DR. MED. WOLF D. OSWALD

Sowohl körperliches als auch kognitives Training sollen sich positiv auf die Gesundheit und das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, auswirken. Das zu verifizieren, war Thema einer Interventionsstudie der Universität Erlangen. Dabei zeigte sich, dass ein Training der einzelnen Komponenten keinen dauerhaften Effekt in Bezug auf Selbstständigkeit und Demenzen brachte, die Kombination hingegen hochsignifikant präventiv wirkte.

Kognitives Training wirkt sich bei globalen Befunden eindeutig positiv aus. Zunächst einmal ist es hochwirksam in Bezug auf die trainierten Funktionen – sowohl kristallin als auch fluid. Kristalline Intelligenz bezieht sich auf Erfahrungen und Urteilsvermögen, während man unter fluide mehr abstraktes Denken und Schnelligkeit versteht. Im Allgemeinen soll die fluide Intelligenz mit dem Alter eher abnehmen, wohingegen die kristallinen Fertigkeiten gleich bleiben oder – durch die vermehrte Erfahrung – sogar noch zunehmen sollen.

Wichtiger ist im Zusammenhang mit der Prävention von Demenzen sicher der Transfer solcher mentaler Fertigkeiten zu IADL (Instrumental Activities of Daily Living = alltägliche Aktivitäten der Selbstversorgung) und Selbstständigkeit. Allerdings gelingt ein solcher Transfer in Langzeitstudien nur bei regelmäßiger Übung. Der positive Einfluss langfristiger Übung zeigt sich ebenso bei lebenslang erhöhten intellektuellen Anforderungen durch Bildung, Berufstätigkeit usw. So wiesen Robert S. Wilson et al. in einer Studie mit 733 Nonnen, Mönchen und Priestern über 65 Jahre



*Prof. Dr. med.
Wolf D. Oswald*

nach, dass geistige Aktivität den kognitiven Abbau um 47 % reduziert, den des Arbeitsgedächtnisses um 60 % und den der Arbeitsgeschwindigkeit um 30 % (Tabelle 6). Vor allem aber sank das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, um 33 %. Somit dürfte jemand, der noch im hohen Alter geistig anspruchsvoll arbeitet, weniger erkrankungsgefährdet sein als Personen, die sich intellektuell schonen (Abbildung 20).

Auch bei körperlicher Aktivität finden sich eine ganze Reihe positiver globaler Befunde. So ist Bewegung hochwirksam in Bezug auf das Herz-Kreislauf-System, die Kraft und Ausdauer sowie das Gleichgewicht. Voraussetzung: Es wird regelmäßig und aerob trainiert. Ein Transfer auf spezifische kognitive Funktionen wie das episodische Gedächtnis und den frontalen Kortex gilt als sicher, ein Transfer auf Selbstständigkeit und die Verzögerung demenzieller Veränderungen kann derzeit allerdings nur vermutet werden. Dabei gilt es, die Moderatoren Art, Dauer und Länge der körperlichen Aktivität zu

Schematische Darstellung der Hirnleistung

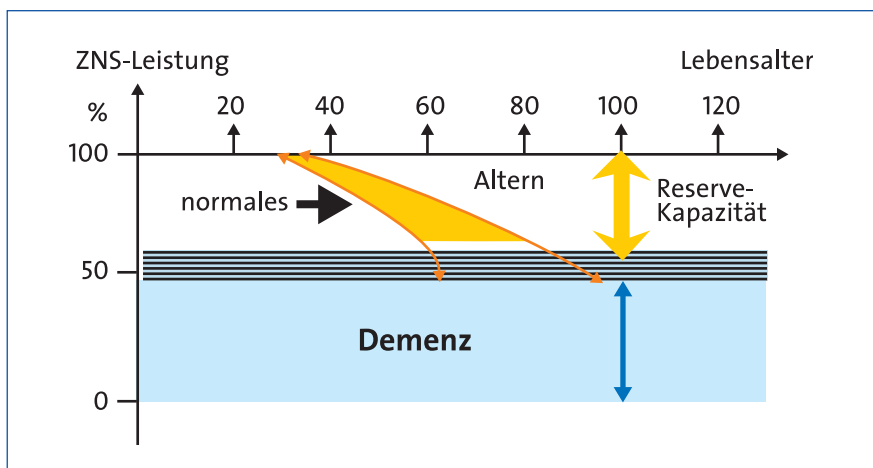


Abbildung 20: Eine Abnahme der Hirnleistung bis zu max. 50 % – entsprechend der Reserve-Kapazität – ist im Alter noch physiologisch und somit nicht krankhaft.

Meier-Ruge, 1985, mod. nach Oswald, 1991

beachten und Faktoren wie Gesundheit, Trainingsgrad, Geschlecht, Alter, Ernährung, Alkohol- und Nikotinkonsum zu kontrollieren, denn diese können ihrerseits das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, beeinflussen und würden womöglich Trainingseffekte wieder zunichte machen.

Unklar ist in diesem Zusammenhang allerdings, ob bereits früheste Zeichen einer beginnenden Demenz zu verminderter Aktivität in frühen Jahren führen oder ob die verminderte Aktivität zur Demenz führt. Alleine aus dem Zusammenhang verminderte Aktivität plus spätere Demenz lässt sich noch keine Kausalität ableiten.

Inwieweit die Verbindung von kognitivem mit körperlichem Training in Hinblick auf eine spätere Entwicklung einer Demenz Vorteile bietet, war Thema des Projekts „Selbstständig im Alter (SimA)“. Tatsächlich war hier ein kombiniertes Training den Einzelmaßnahmen und einer Kontrollgruppe ohne Intervention in den Bereichen kognitive Leistung, Selbstständigkeit, Gesundheitsstatus und demenzielle Symptomatik deutlich überlegen. Interessanterweise galt das aber weder für ein Kompetenztraining alleine noch ein Motoriktraining oder Gedächtnistraining alleine. Offenbar vermochte nur das umfassende Programm, das verschiedene

Studie von Wilson

- n = 733 Nonnen, Brüder, Priester
- 111 entwickelten eine Demenz
- Alter, Sex und Erziehung wurden angepasst, ApoE4, Medikamente und depressive Symptome kontrolliert
- Kognitive Aktivität reduziert AD-Risiko um 33 %
- Kognitive Aktivität reduziert kognitiven Abbau um 47 %, Arbeitsgedächtnis um 60 % und Wahrnehmungsgeschwindigkeit um 30 %

Tabelle 6: Deutlich erkennbar ist der Einfluss kognitiver Aktivität auf das Erkrankungsrisiko. nach Wilson et al., 2002

Bereiche anspricht, die erhoffte Wirkung zu erzielen (Abbildung 21).

Unter 340 Teilnehmern der SimA-Studie wurden Risikofaktoren der Unselbstständigkeit und der Demenz bestimmt. Mit absteigendem Risiko (Hazard-Ratio) waren dies bei der Unselbstständigkeit die Faktoren Schlaganfall, Depression, schlechte Befindlichkeit, schlechtes visuelles Gedächtnis, Bluthochdruck, schlechter Gesundheitsstatus, wenig SimA-Aktivitäten, viele Krankheiten, schlechte Alltagsbewältigung und wenig geistige und körperliche Fitnessaktivitäten.

Folgende Parameter erhöhen das Risiko einer Demenz (ebenfalls in absteigendem Risiko angeordnet; Hazard-Ratio): langsames Verarbeitungstempo, schlechtes logisches Denken, schlechtes assoziatives Gedächtnis, schlechtes visuelles Gedächtnis, ausgeprägte Frühsymptome, schlechte körperli-

Selbstständigkeit und Gesundheitsstatus

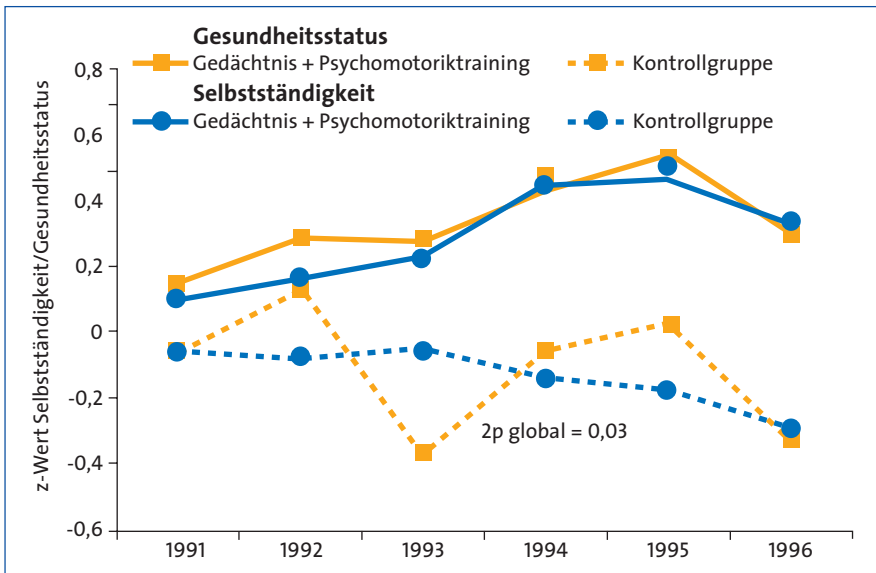


Abbildung 21: Kombinationstraining mit deutlichen Vorteilen hinsichtlich der kognitiven Leistung, der Selbstständigkeit und des Gesundheitsstatus. nach Oswald, 1996

Risikofaktoren der Unselbstständigkeit

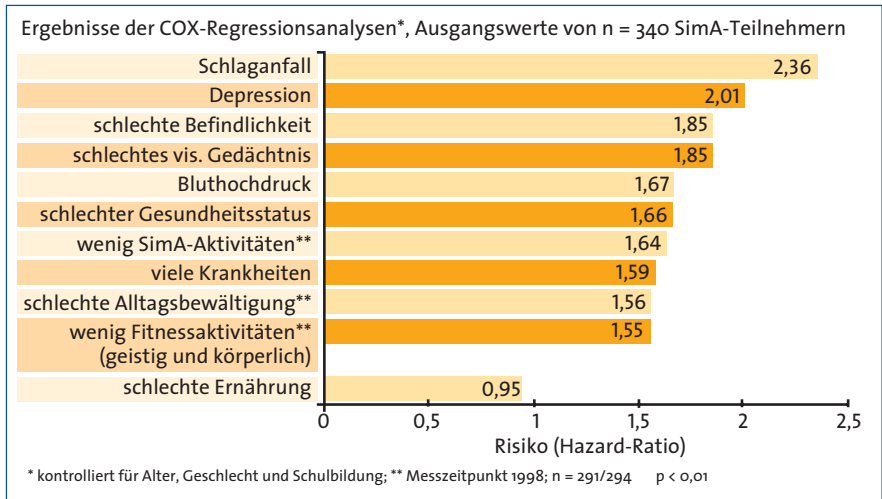


Abbildung 22: Es wirken sich sowohl körperliche als auch geistige Faktoren auf den Eintritt von Unselbstständigkeit aus. nach Oswald, 2002

Risikofaktoren einer Demenz

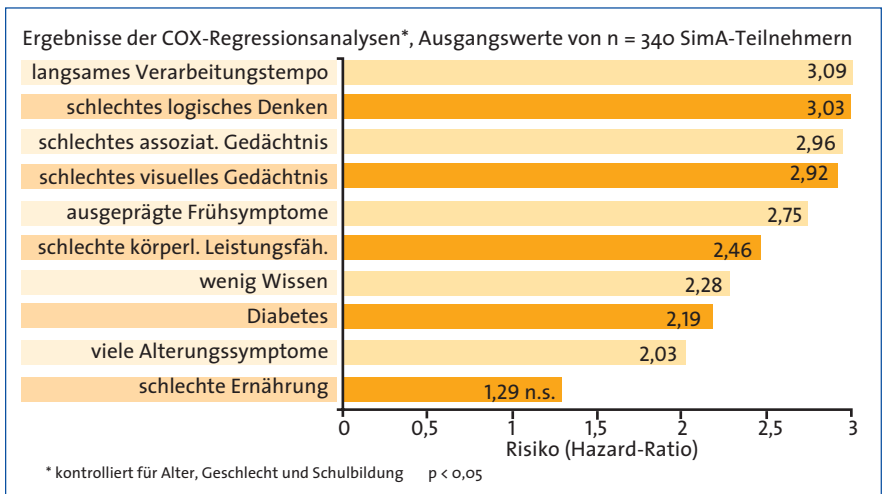


Abbildung 23: Mentale Faktoren spielen für das Erkrankungsrisiko eine mindestens gleich wichtige Rolle wie körperliche Einflüsse. nach Oswald, 2002

Risiko- und Schutzfaktoren für Demenz in der Literatur

Merkmal	Risiko	Autoren
ApoE4-Trägerschaft	bis zu 7,0	Aksari & Stoppe, 1998
Alter	bis zu 5,3	Aksari & Stoppe, 1998; Small et al., 1996
geringes Bildungsniveau	bis zu 4,9	van Duijn et al., 1991; Small et al., 1996; Snowdon et al., 1996
familiäre Belastung	bis zu 3,5	Jorm, 1994
weibliches Geschlecht	bis zu 3,0	Stähelin, 1997
Raucher	bis zu 2,3	Launer et al., 1999; Ott et al., 1995
moderater Alkoholkonsum	bis zu 0,41	Leibovici et al., 1997; Orgogozo et al., 1997
anspruchsvolle Berufstätigkeit	bis zu 0,40	Bickel & Cooper, 1994

Tabelle 7: Ausgehend von einem durchschnittlichen Risiko an Demenz zu erkranken von 1,0 wird hier deutlich, dass Menschen, die Träger des Gens für ApoE4 sind, ein siebenfach erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Menschen mit anspruchsvoller Berufstätigkeit haben im Vergleich dazu ein um 60 % vermindertes Risiko, eine Demenz zu entwickeln.

nach Oswald, 2001

che Leistungsfähigkeit, wenig Wissen, Diabetes, viele Alterungssymptome (Abbildungen 22 und 23).

In der Literatur findet man weitere Risiko- und Schutzfaktoren einer Demenzerkrankung. So erhöht der Faktor ApoE4-Trägerschaft das Risiko bis auf 7,0. Das Alter schlägt mit einem Risiko von 5,3 zu Buche, geringes Bildungsniveau bis zu 4,9. Eine familiäre Belastung führt zu einer Erhöhung um bis zu 3,5, und auch das weibliche Geschlecht gilt mit 3,0 als ein höheres Risiko. Raucher haben ein Risiko von 2,3, wohingegen moderater Alkoholkonsum das Risiko ebenso zu senken scheint wie eine anspruchsvolle Berufstätigkeit (0,41 bzw. 0,4; Tabelle 7).

Somit verdichten sich immer mehr die Hinweise, dass im Sinne eines Präventionsmodells in Bezug auf Selbstständig-

Trainingsergebnisse in Bezug auf demenzielle Symptomatik

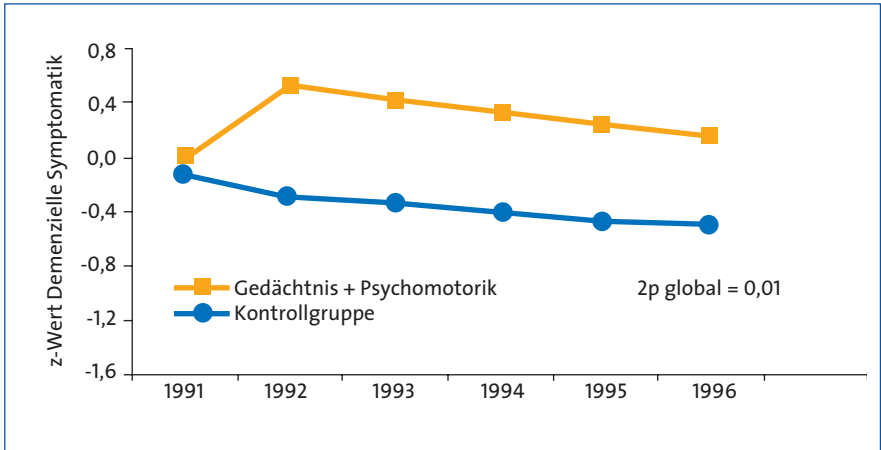


Abbildung 24: In der SimA-Studie stellte sich heraus, dass Menschen mit regelmäßigem Gedächtnis- und psychomotorischem Training eine deutlich geringere Symptomatik entwickelten als altersentsprechende Menschen in der Kontrollgruppe. nach Oswald, 2002

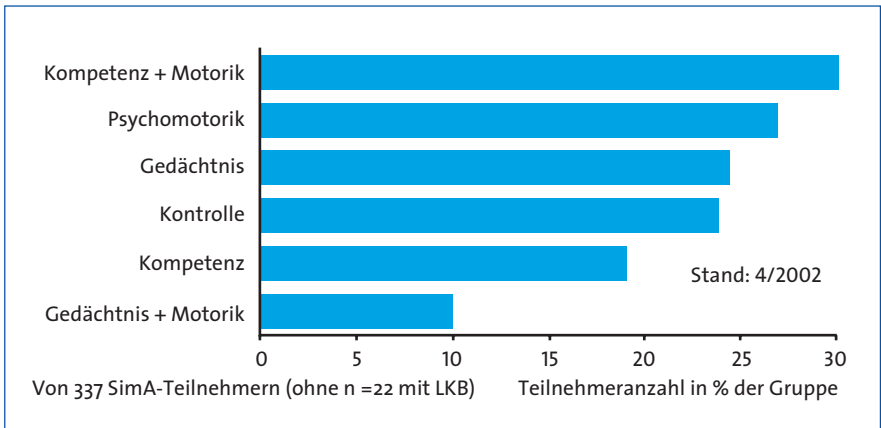


Abbildung 25: Zu Beginn der SimA-Studien wurden die Teilnehmer verschiedenen Trainingsmethoden unterzogen. Nach zehn Jahren stellte sich heraus, dass in der Gruppe mit motorischem und Gedächtnistraining die wenigsten Probanden eine Demenz entwickelt hatten. Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (LKB) wurden nicht in die Berechnung einbezogen. nach Oswald, 2002

Beispiele für SimA-Übungen

Farb-Wort-Übung						Gedächtnis-Training
grün	rot	gelb	grün	blau	rot	<ul style="list-style-type: none"> ■ So schnell wie möglich alle „a“ und „n“ eines Artikels anstreichen! ■ Nach der Lektüre das Wichtigste in Stichworten notieren! ■ Am Abend Übung 2 wiederholen.
blau	gelb	grün	blau	grün	gelb	
rot	gelb	blau	gelb	blau	grün	
rot	grün	gelb	rot	gelb	blau	
grün	blau	rot	grün	rot	blau	
gelb	rot	blau	rot	grün	gelb	

Abbildung 26: Dieser Test ist ein Beispiel für die Übungen des Gedächtnistrainings. Die Aufgabe besteht darin, die Farben der Worte so rasch wie möglich laut auszusprechen. Die dafür benötigte Zeit ist ein Maß der aktuellen Konzentrationsfähigkeit.

nach Oswald und Fleischmann, 1995

Tabelle 8: Drei Gedächtnis-Grundübungen mit Hilfe der Tageszeitung. nach Oswald, 1994

keit im höheren Lebensalter und Verlangsamung demenzieller Prozesse kognitives mit psychomotorischem Training kombiniert werden muss, um ein optimales Ergebnis zu erzielen, die Einzeltrainings jedoch keine überdauernden Effekte aufweisen. Die Ergebnisse von SimA zeigen auch, dass sich durch theoriegeleitetes Training nicht nur kurzfristige Erfolge erzielen lassen, sondern dass sich diese Trainingseffekte im Kontrollgruppen-Design über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren nach Trainingsende noch nachweisen lassen und effektiv zu einer Reduktion der Inzidenz demenzieller Erkrankungen führen (Abbildungen 24 bis 26; Tabelle 8).

Resümee

Fasst man die in diesem Band gesammelten Workshop-Beiträge zusammen, so kommt man zu diesen Schlussfolgerungen:

- Präventive Maßnahmen empfehlen sich vor allem im Jugendalter und zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr.
- Der Erziehung im Vorschulalter kommt zunehmende Bedeutung für die Hirnreifung als Prävention gegen eine Demenz im späteren Lebensalter zu.
- Die Bedeutung und Rolle des Extrazellulärraums im Zentralen Nervensystem sollten weiter erforscht werden.
- Die Potenziale einer interdisziplinären Zusammenarbeit zur wirksameren Bekämpfung der Alzheimer-Demenz müssen noch stärker erschlossen werden.
- Bei der Prävention der Alzheimer-Demenz gilt es, die bisher bekannten Risikofaktoren konsequent zu beeinflussen – ähnlich wie bei den kardiovaskulären Risikofaktoren.
- Die Möglichkeiten der Neuroprotektion bei der Behandlung der Alzheimer-Demenz werden noch nicht ausreichend ausgeschöpft.
- Kognitives Training ist bei der Alzheimer-Demenz sowohl zum Erhalt von Restfunktionen als auch in der Prävention sinnvoll.
- Eine besonders wirkungsvolle Prävention stellt ein längerfristiges Übungsprogramm dar, bei dem kognitives mit psychomotorischem Training verbunden wird.
- Die Alzheimer-Demenz ist eine gewaltige medizinische, gesundheitspolitische und soziale Herausforderung für unsere Gesellschaft. Um ihr wirksam zu begegnen, gilt es, sämtliche Kräfte zu bündeln und die Aufmerksamkeit noch mehr auf die Prävention zu richten. Denn hier gibt es noch ein großes, weitgehend unerschlossenes Potenzial zu nutzen.

Zukunftsforum Demenz

Das Zukunftsforum Demenz hat sich zum Ziel gesetzt, die Versorgung der Demenzkranken in Deutschland zu verbessern, um ihnen möglichst lange ein würdevolles und – entsprechend ihren noch vorhandenen Fähigkeiten – erfülltes Leben zu ermöglichen.

Dass die Versorgung der Demenzkranken verbesserungswürdig ist, ist unter den an der Versorgung Beteiligten unstrittig. Das Spektrum dieser Beteiligten reicht von den Ärzten der verschiedenen Fachrichtungen über Pflegepersonal bis zu Krankenkassen, Selbsthilfegruppen und Sozialbehörden. Leider ist es häufig so, dass diese Personen nur wenig voneinander wissen – vor allem zu wenig, um Synergismen zu erzeugen oder fehlerhafte Versorgungsstrukturen zu verbessern. Hier will das Zukunftsforum Hilfestellung leisten und den interdisziplinären Dialog fördern.

Dazu wurden verschiedene Aktivitätsfelder entwickelt:

- Workshops für verschiedene Fachgruppen
- Informationsveranstaltungen für Angehörige und Pflegedienstleistende
- Informationsmaterialien wie Broschüren, Ratgeber oder Newsletter
- Kongressbeteiligungen

Bei den Workshops des „Zukunftsforum Demenz“ werden wichtige Aspekte des Versorgungsproblems bei Demenz thematisiert und von Vertretern der verschiedenen mit der Versorgung betrauten Gruppen diskutiert. Das Zukunftsforum versteht sich bei diesen Workshops allerdings nicht nur als Diskussionsplattform. Es wird vielmehr angestrebt, auf den Workshops Konzepte zur Versorgung der Demenzkranken zu erarbeiten bzw. weiterzuentwickeln durch Verabschiedung eines Thesenpapiers. Diese Informationen und Konzepte sollen dann – je nach den Möglichkeiten – in die Arbeit der einzelnen Teilnehmer einfließen und so dazu beitragen, die Versorgung der Demenzkranken letztlich zu verbessern.

Workshops fanden bisher zu den folgenden Themenbereichen statt:

- „Geriatrisches Assessment“
- „Die Arzneimittelversorgung des Demenzkranken unter den Gesichtspunkten der aktuellen Gesetzgebung“
- „Probleme bei der Pflege Demenzkranker“
- „Betreuungsrecht – Wer wahrt die Rechte des Demenzkranken?“
- „Demenz – auf dem Weg zu einem Disease-Management-Programm?“
- „Demenzkranke – im Leistungsstreit zwischen Kranken- und Pflegeversicherung“
- „Neues aus der Demenzforschung“
- „Prävention und Erkennung von Risikofaktoren bei Demenz“

Bei den Informationsveranstaltungen für das Publikum werden die Zuhörer über Verlauf und Therapie der Demenz und insbesondere der Alzheimer-Erkrankung aufgeklärt und bekommen praktische Tipps im Umgang mit den Demenzkranken.

Dieses Informationsangebot richtet sich primär an die betreuenden Angehörigen, aber auch an Interessierte aus dem Pflegebereich. Vor allem für diese Zielgruppe wurden Broschüren vom Zukunftsforum Demenz entwickelt (Seite 56). Weiterführende Informationen sind erhältlich bei:

Günter Sauerbrey
Angelika Ramm-Fischer
Zukunftsforum Demenz
Eckenheimer Landstr. 100
60318 Frankfurt am Main
e-Mail: hcr@merz.de

Folgende Broschüren können über das „Zukunftsforum Demenz“ angefordert werden:

- „Umgang mit dem Demenzkranken“
soll helfen, den Alltag mit einem Alzheimer-Patienten zu bewältigen
- „Das schleichende Vergessen“
gibt Hintergrundinformationen zum Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz und erläutert Therapiemöglichkeiten
- „Die Rechte der Kranken- und Pflegeversicherten“
erläutert, was Versicherten zusteht und wie das zu erreichen ist

Dokumentationsbände zu unterschiedlichen Workshops des „Zukunftsforum Demenz“:

- „Demenz – auf dem Weg zu einem Disease-Management-Programm?“
Der Dokumentationsband zum 5. Workshop wendet sich an alle, die sich für Dementenversorgung im Rahmen von Netzwerken engagieren.
- „Demenzkranken – im Leistungsstreit zwischen Kranken- und Pflegeversicherung“
Dokumentationsband zum 6. Workshop
- „Neues aus der Demenzforschung“
Dokumentationsband zum 7. Workshop
- „Demenz – Prävention und Erkennung von Risikofaktoren“
Dokumentationsband zum 8. Workshop

All diese Informationen sind auch auf der Homepage des „Zukunftsforum Demenz“ nachzulesen:

www.zukunftsforum-demenz.de

Zukunftsforum Demenz
Eckenheimer Landstr. 100
60318 Frankfurt am Main
E-Mail: hcr@merz.de