
ZUKUNFTSFORUM DEMENZ

Frühformen der Demenz – Früherfassung, Risikofaktoren und Prävention bei MCI

Herausgeber

Professor Dr. med. Ingo Füsgen

Professor Dr. med. Johannes Kornhuber

13. Workshop

des „Zukunftsforum Demenz“

23./24. April 2004 in Bad Schwalbach

Dokumentationsreihe • Band 9



Frühformen der Demenz – Früherfassung, Risikofaktoren und Prävention bei MCI

„Gefahr erkannt, Gefahr gebannt“ lautet eine alte Volksweisheit. Nach diesem Prinzip versuchen auch die neurologischen Forscher zu handeln, indem sie sich mit dem Problem der Früherkennung von Demenzen beschäftigen. Ziel ist, durch frühe Diagnose und entsprechend frühzeitige Maßnahmen eine manifeste Demenzerkrankung zu verhüten oder so früh zu behandeln, dass die schwerwiegenden Folgen wie Pflegebedürftigkeit so lange wie möglich hinausgezögert werden können.

Im Workshop „Frühformen der Demenz – Früherfassung, Risikofaktoren und Prävention bei MCI“ haben Wissenschaftler unter der Leitung von Professor Dr. Johannes Kornhuber, Universität Erlangen, die derzeit verfügbaren Kenntnisse vorgestellt. Besonderes Augenmerk der Neurologen liegt auf dem Mild Cognitive Impairment (MCI), einer Leistungsminderung der Hirnfunktionen, die noch keine Demenz darstellt. Allerdings entwickelt ein gewisser Prozentsatz – hier schwanken die Angaben zwischen 15 und 20 % – dieser älteren Menschen mit MCI nach ein bis zwei Jahren eine manifeste Demenz, wie Dr. Oliver Peters vom Klinikum Benjamin Franklin in Berlin berichtet hat.

Doch wie lässt sich eine solche Entwicklung verhindern? Welche Risikofaktoren bestehen? Und wie kann man diese Faktoren beeinflussen? Sicher ist, dass die Risikofaktoren, die das Herz-Kreislauf-System schädigen, auch die Hirnfunktion beeinträchtigen können. Daher sollten alle älteren Menschen versuchen, Gewicht, Blutdruck und die Blutfettwerte so nah wie möglich an der Norm zu halten.

Ein Risikofaktor, der auch aus der Herz-Kreislauf-Forschung bekannt ist, ist die Aminosäure Homocystein. Übersteigt diese Substanz im Blut den Normwert, werden Gefäße langfristig geschädigt. Relativ neu ist die Erkenntnis, dass

Homocystein auch direkt den Nervenzellen schadet und somit ein eigenständiger Risikofaktor für die Hirnfunktion ist. Wie Dr. Joachim Naurath vom Friedrich-Ebert-Krankenhaus in Neumünster verdeutlichte, sollten daher die Homocystein-Werte im Zaum gehalten werden. Dies ist durch eine erhöhte Zufuhr der Vitamine B₆ und Folsäure möglich. Allerdings lassen sich die benötigten Mengen nicht allein durch die Nahrung aufnehmen – wer kann schon täglich eine Schubkarre voll Spinat essen? Denn diese Menge wäre nötig, um die Folsäure in diesen therapeutischen Bereich zu heben. Entsprechende Vitamin-Präparate stehen da als Nahrungsergänzungsmittel in Tabletten-Form zur Verfügung.

Körperliche Bewegung hält nachgewiesenermaßen den Gesamtorganismus fit, wie Prof. Kornhuber betonte. Auch das Hirn profitiert von Sport. Besonders das Tanzen hat sich als günstig erwiesen, da es als psychomotorische Übung Geist und Körper gleichzeitig fordert, wie Privatdozent Dr. Elmar Gräßel aus Erlangen berichtete. Als Vorbeugemaßnahme gegen eine Altersvergesslichkeit wird auch immer wieder das Hirn-Jogging genannt. Nachgewiesen ist, dass Menschen mit geistig anspruchsvollen Berufen zwar nicht vor Demenz gefeit sind, aber deutlich später hilfsbedürftig werden als Personen, die ihr Hirn zeitlebens nicht so stark beansprucht haben. Daher gilt: Das Hirn in Trab halten! Besonders soziale Kontakte – sei es nun der Schach-Club, die Bridge-Runde oder andere Aktivitäten in Gesellschaft – regen den Geist an, wie Dr. Gräßel darlegte.

Medikamentös ist auch das MCI heute noch nicht zu therapieren. Ob die derzeit verfügbaren Antidementiva verhindern können, dass sich aus einem MCI eine manifeste Demenz entwickelt, wird derzeit untersucht, wie Professor Dr. Rainer Hellweg aus Berlin berichtete. Dass dies ein viel versprechender Ansatz ist, belegen die Erfahrungen und Studienergebnisse mit dem Wirkstoff Memantine, der für die Alzheimer-Demenz ab dem mittleren Stadium zugelassen ist: Vermutlich auf Grund eines neuroprotektiven Effektes verlangsamt Memantine den Krankheitsverlauf und erhält All-

tagsfähigkeiten, wie selbstständiges Waschen, Essen oder auch das Wiedererkennen von Personen, länger aufrecht. Frühzeitiger Beginn dieser Therapie könnte bewirken, dass der Verfall höherer Hirnfunktionen hinausgezögert würde.

Fazit:

Sicher ist noch viel Forschungsbedarf auf dem Feld der Früherkennung von demenziellen Erkrankungen vonnöten, doch langsam lüften sich die Schleier um die Risikofaktoren und wie diese sich beeinflussen lassen. Tanzen, vitaminreiche Ernährung, vor allem Vitamin B₆ und Folsäure, die konsequente Behandlung von Risikofaktoren für die Herz-Kreislauf-Funktionen, Hirnjogging – am besten in Gesellschaft – sind einige Beispiele dafür, wie jeder Einzelne dazu beitragen kann, seinen Geist rege zu erhalten.

Professor Dr. med. Ingo Füsgen



Herausgeber

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

Professor Dr. med. Johannes Kornhuber
Ärztlicher Direktor der
Klinik mit Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen

Referenten des Workshops

Im Rahmen des interdisziplinären 13. Workshops haben Mediziner mit unterschiedlichen Forschungsschwerpunkten über das Thema „Frühformen der Demenz – Früherfassung, Risikofaktoren und Prävention bei MCI“ gesprochen.



*Dr. med. Oliver Peters
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und
Psychotherapie der Charité Campus Benjamin Franklin,
Berlin*



*Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber
Ärztlicher Direktor der Klinik mit Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie,
Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen*



*Privatdozent Dr. med. Joachim Naurath
Chefarzt der Geriatrischen Klinik,
Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster*



*Privatdozent Dr. med. Elmar Gräßel
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen*



*Prof. Dr. med. Rainer Hellweg
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und
Psychotherapie der Charité Campus Benjamin Franklin,
Berlin*

© 2004 Zukunftsforum Demenz
Postfach 11 13 53
60048 Frankfurt am Main
E-Mail: hcr@merz.de
www.zukunftsforum-demenz.de

Redaktion, Gestaltung und Produktion:
Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH
Wiesbaden

Oktober 2004

Printed in Germany
ISBN 3-922264-74-3

DR. MED. OLIVER PETERS

MCI – Was ist das?

Wie wird es festgestellt? 11

PROF. DR. MED. JOHANNES KORNUBER

PROF. DR. MED. JENS WILTFANG

Was nützt Herz und Hirn? –

**Praktische Prävention der
Herz-Kreislauf-Risikofaktoren 21**

PRIVATDOZENT DR. MED. JOACHIM NAURATH

Homocystein – Eigenständiger

Risikofaktor für Demenz 31

PRIVATDOZENT DR. MED. ELMAR GRÄSSEL

DR. PHIL. SIEGFRIED LEHRL

Psychosoziale Risikofaktoren –

Was lässt sich dagegen tun? 39

PROF. DR. MED. RAINER HELLWEG

Therapie des Morbus Alzheimer –

**Medizinische Ansätze für die
Frühphase der Demenz 47**

**Experten fordern Prävention und
frühe therapeutische Intervention 59**

Zukunftsforum Demenz 61

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.

Mild Cognitive Impairment

Was ist das? – Wie wird es festgestellt?

DR. MED. OLIVER PETERS

Mild Cognitive Impairment (MCI), synonym im deutschen Sprachgebrauch als „leichte kognitive Störung“ bezeichnet, ist eine häufig fortschreitende, verminderte Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns. Das MCI kann insbesondere das Gedächtnis, aber auch andere kognitive Funktionen des zentralen Nervensystems betreffen. Die Beeinträchtigung ist typischerweise nicht mit einer Einschränkung der alltagspraktischen Fähigkeiten verbunden. Ein Teil der MCI-Patienten repräsentiert das Vorstadium einer Demenz. Bis dato vorliegende Studien legen nahe, dass etwa 15 bis 20 % der MCI-Patienten im Laufe von ein bis zwei Jahren ein Demenzsyndrom entwickeln. Durch frühzeitiges Erkennen, ätiologische Zuordnung und gegebenenfalls sich anschließende therapeutische Intervention, so die Hoffnung, könnte eine Konversion zur Demenz verhindert oder zumindest hinausgezögert werden.

Das Konzept des „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) als eigenständige gesundheitliche Störung entwickelte sich auf Grund der Überlegung, dass Demenzen, deren Ursache ein chronisch neurodegenerativer Prozess ist, auch ein Vorstadium haben müssen. Dieses gilt insbesondere für die Alzheimer-Demenz, die nicht schlagartig festzustellen ist, sondern sich erst langsam entwickelt.

Der Begriff des MCI wurde u.a. von Ronald C. Petersen mitgeprägt. Nach seinen Kriterien ist ein MCI durch folgende Merkmale charakterisiert:

- Subjektive Gedächtnisstörung (fremdanamnestisch bestätigt)



*Dr. med.
Oliver Peters*

- **Unterdurchschnittliche Gedächtnisleistungen im Test**
- **Sonstige kognitive Funktionen nicht wesentlich eingeschränkt**
- **Keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten**
- **Die Kriterien einer Demenz dürfen nicht erfüllt sein**

Die fehlende Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten ist ein wichtiges Kriterium, um das MCI gegenüber der Demenz abzugrenzen.

In der Festlegung der Diagnosekriterien bestehen Unterschiede zwischen dem nach Petersen definierten „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) und Angaben des DSM IV und ICD-10 für die „leichte kognitive Störung“ (siehe auch Tabel-

Diagnose-Kriterien im Vergleich

Merkmal	Leichte neurokogn. Störung (DSM IV)	Leichte kognitive Störung (ICD-10)	Mild Cognitive Impairment (MCI)
Subjektive Beschwerden	Bericht über kogn. Störungen entweder Pat. oder Bezugsperson	Bericht über kogn. Störungen entweder Pat. oder Bezugsperson	Klagen über Gedächtnisstörungen
Minstdauer	2 Wochen	2 Wochen	Keine Festlegung
Minderung gegenüber bisherigem Leistungsniveau	Ja	Keine Festlegung	Keine Festlegung
Gedächtnisstörungen obligat	Nein	Nein	Ja
Ätiologischer Faktor	Nachweis eines ursächlichen oder med. Krankheitsfaktors	Nachweis oder Anamnese einer zerebralen oder systematischen Krankheit als Ursache	Keine Festlegung
Objektivierung durch psychometrische Tests	Ja	Ja	Nicht vorgeschrieben
Alltagsfunktionen	Kognitive Defizite führen zu deutlichem Leiden oder soz./berufl. Beeinträchtigung	Keine Festlegung	Alltagsbewältigung intakt
Ausschluss	Delir, Demenz, amnestische Störung, andere psychische Störung	Delir, Demenz, amnestisches Syndrom, andere Ursachen	Demenz

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Diagnose-Kriterien der leichten kognitiven Störung in DSM IV und ICD-10 sowie dem Mild Cognitive Impairment. *modifiziert nach Kurz et al. 2004*

le 1). Ein wichtiger Unterschied ist, dass DSM IV und ICD-10 die leichte kognitive Störung als ein potenziell vorübergehendes Epiphänomen einer zu Grunde liegenden Erkrankung betrachten, während MCI eine zeitlich nicht definierte Krankheitsentität darstellt.

Abgrenzung gesundes vs. krankhaftes Altern

Den zeitlichen Verlauf einer neurodegenerativen Demenzerkrankung kann man als ein kognitives Kontinuum beschreiben. Das heißt: Im Falle einer chronisch neurodegenerativen Erkrankung fällt die kognitive Leistungsfähigkeit eines Patienten kontinuierlich vom gesunden Status ab, das MCI-Stadium wird durchlaufen und schließlich das Stadium der Demenz erreicht. Zwar nehmen auch bei einem gesun-

Gesundes Altern vs. krankhaftes Altern

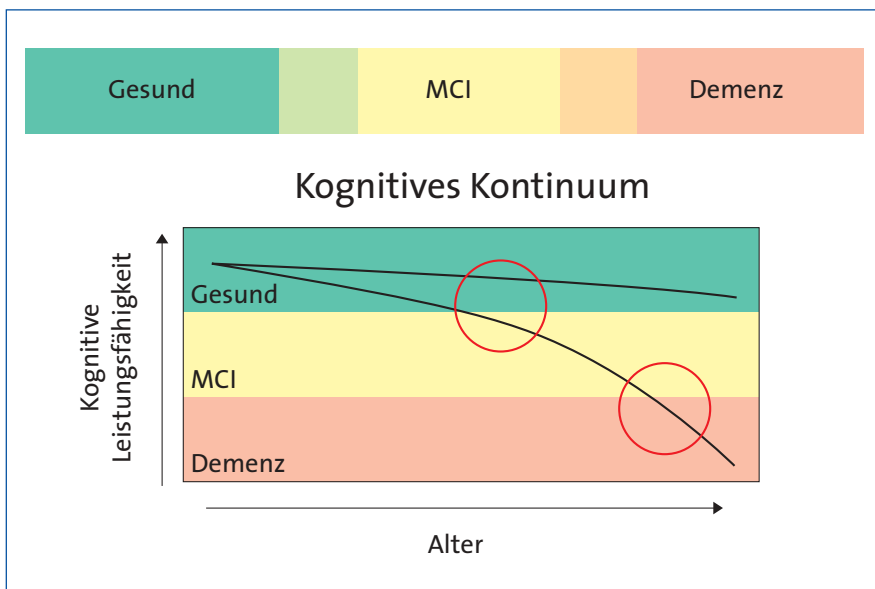


Abbildung 1: Mögliche Verläufe der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter. Obere Linie: „Gesundes Altern“; untere Linie: „Krankhaftes Altern“; Kreise: Differenzialdiagnostisch schwierig abzugrenzende Phasen.

den Alterungsprozess die kognitiven Fähigkeiten ab, sie erreichen aber nicht die neuropsychologischen Testkriterien des MCI (Abbildung 1, obere Linie). Differenzialdiagnostische Abgrenzungen müssen an den Übergängen zwischen „Gesund“ und „MCI“ sowie zwischen „MCI“ und „Demenz“ (Abbildung 1, rote Kreise) vorgenommen werden. Um eine sichere Unterscheidung zu gewährleisten, müssen die kognitive Leistungsfähigkeit und mögliche Veränderungen von Persönlichkeit, Antrieb und Sozialverhalten durch standardisierte Testmethoden und Skalen objektiviert werden – dazu zählen zum Beispiel:

- Der **Wechsler-Logical-Memory-Test**: Dem Patienten werden kurze Geschichten vorgelesen, anschließend muss der Patient diese möglichst detailgetreu nacherzählen.
- Die **CERAD-Testbatterie**, die eine Reihe von unterschiedlichen Tests umfasst (verbale Flüssigkeit, Benennleistung, MMSE, Wortgedächtnis, konstruktive Praxis).
- Der **Uhren-Test** vermag visuell-räumliches Vorstellungsvermögen abzubilden und eignet sich auch als orientierendes Kurzverfahren zur groben Erfassung von Demenzsyndromen: Im Unterschied zum Demenzpatienten kann der MCI-Patient die Uhr im Wesentlichen richtig zeichnen.
- **B-ADL und IQ-CODE** (BAYER Activities of Daily Living Scale und Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly): Bei diesen Verfahren wird die Bezugsperson nach ihren Beobachtungen gefragt und gebeten, eine Einschätzung vorzunehmen, wie der Betroffene sich im Laufe der Zeit verändert hat.
- **Frontal Behavioral Interview** (FBI): Bildet Veränderungen des Verhaltens oder der Persönlichkeit ab und kann Hinweise auf eine primär dem Frontalhirn zuzuordnende Atrophie liefern.
- **Clinical Dementia Rating** (CDR): Die Kategorien Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbys sowie Körperpflege

werden in einer Skala abgebildet, wobei das primäre Kriterium im Entscheidungs-Algorithmus die Gedächtnisfunktion ist, während die anderen sekundäre Kriterien darstellen.

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung des MCI gegenüber der Demenz erfolgt schließlich mittels Auswertung von Testleistungen, B-ADL und IQ-CODE, FBI und CDR bei gleichzeitiger Würdigung des zeitlichen Verlaufs. Die Syndromdiagnose des MCI-Patienten zeichnet sich durch eine beständige, leichte Vergesslichkeit, die eine kognitive Leistungsminderung gegenüber dem prämorbidem Niveau darstellt, bei fehlender Beeinträchtigung einfacher Alltagsaktivitäten aus. Im CDR wird verbindlich ein Wert von 0,5 gefordert (zur Berechnung siehe: <http://www.biostat.wustl.edu/>

Kernspintomographie

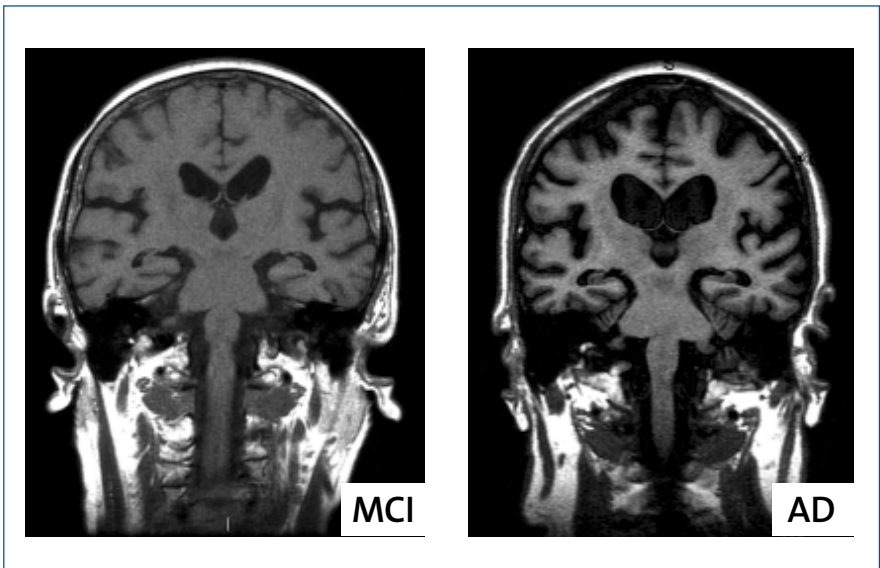


Abbildung 2: Kernspintomographien von verschiedenen Krankheitsstadien. Während beim MCI-Patienten (links) eine mäßige Atrophie nachweisbar ist, finden sich beim Alzheimer-Patienten (rechts) typischerweise bereits ausgeprägte Atrophie-Zeichen.

~adrc/cdrpgm/index.html), welcher einer fraglichen Demenz entspricht.

Allerdings sind neuropsychologische Tests und Einstufungsverfahren nur ein Teil der Diagnostik. Zur weiteren Diagnosesicherung, für die ätiologische Zuordnung und prognostische Beurteilung sind auch bildgebende Verfahren wichtig. So kann mittels Kernspintomographie eine Einschätzung vorgenommen werden, inwieweit kognitive Fehlleistungen mit einer morphologisch nachweisbaren Schädigung des Gehirns korreliert werden können. Bei einem Alzheimer-Patienten finden sich in der Regel deutliche Atrophie-Zeichen, während ein MCI sowohl mit als auch ohne kernspintomographisch nachweisbare Veränderungen des zentralen Nervensystems imponieren kann. Häufig finden

Lernkurven im Vergleich

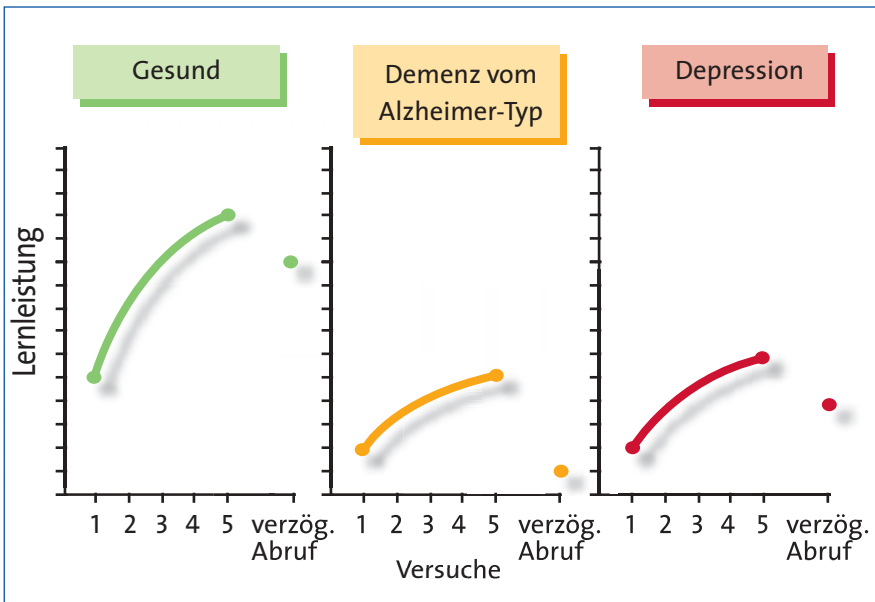


Abbildung 3: Theoretische Lernkurven von Gesunden, Demenzkranken und depressiven Patienten.
modifiziert nach Petersen 2003

sich bei MCI-Patienten jedoch beginnende atrophische Prozesse mit oder ohne Schädigung des zerebralen Gefäßsystems (Abbildung 2). Deutliche morphologische Schäden lassen sich in der Kernspintomographie bei MCI-Patienten insbesondere dann finden, wenn ein hoch überdurchschnittliches kognitives Niveau vor Krankheitsbeginn bestand. MCI-Patienten mit nachweisbarer Gehirnatrophie oder sonstigen Läsionen haben vermutlich ein besonders hohes Risiko, binnen kurzer Zeit die Kriterien für eine Demenz zu erfüllen.

Weitere diagnostische Methoden, die heute von untergeordneter Bedeutung sind, aber in Zukunft vielleicht zusätzliche Marker für die sichere und effiziente Abgrenzung von verschiedenen Krankheitsätiologien und Krankheitsstadien liefern könnten, sind Untersuchungen von Blut und Liquor, Genotypisierungen, EEG und die Magnet-Resonanz-Spektroskopie. Bei Untersuchungen des Blutes stehen derzeit die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure sowie das Homocystein im Vordergrund des Interesses. Als genetischer Marker wird vor allem der Apolipoprotein-E-Genotyp als Risikofaktor für das Erleiden einer Demenz untersucht. Im EEG sind bei MCI-Patienten nur selten mit den Routineverfahren Veränderungen zu finden, während bei Demenzpatienten zum Beispiel eine vermehrte Präsenz von Theta-Wellen diagnostisch im Hinblick auf die Lokalisation wegweisend sein kann. Routinemäßig wird im Liquor nach Entzündungszeichen gesucht. Infektionen des zentralen Nervensystems sollten ursächlich, insbesondere bei kurzen zeitlichen Krankheitsverläufen, durch eine Untersuchung des Hirnwassers ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnostik

Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen des leichten kognitiven Defizits gehört die Depression. Typischerweise bieten depressive Patienten in kognitiven Testverfahren, insbesondere bei den Gedächtnisfunktionen, im Vergleich zu Demenzpatienten ähnliche Lernkurven (siehe Abbildung 3).

Depressive Patienten können sich, ebenso wie Demenzkranke, im Vergleich zu Gesunden weniger Items merken. Annäherungsweise diskriminieren lassen sich die beiden Krankheitsbilder durch Einsatz des Uhrentests: Während bei dem Demenzpatienten hier häufig eine mehr oder minder deutliche visuell-räumliche Desorganisation zu Tage tritt, hat der an einer Depression leidende Patient in diesem Bereich keine Fehlfunktion zu beklagen. Bei Verdacht auf eine der kognitiven Störung zu Grunde liegende affektive Grunderkrankung sollte eine Testung (z.B. Hamilton oder Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) vorgenommen werden. Ein depressiver Patient muss in jedem Fall zuerst antidepressiv behandelt werden, bevor er, bei nach Möglichkeit euthymer Stimmung, im Hinblick auf eine leichte kognitive Störung beurteilt werden kann.

Ätiologische Zuordnung – Prognose

Bereits beim leichten kognitiven Defizit wird heute versucht, eine ätiologische Zuordnung zu treffen. Im Hinblick auf eine frühzeitige therapeutische Intervention kann eine ursächliche Zuordnung ggf. sehr hilfreich sein. Die Frage nach der Prognose gehört für die Patienten zu den wichtigsten Aspekten der Erkrankung. Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit (Kurz et al. 2004) gehen gegenwärtig pro Jahr etwa 10 bis 15 % der MCIs in eine Demenz über. Allerdings waren die Studien, denen diese Aussage zu Grunde liegt, relativ klein und im Follow-up relativ kurz. Letzten Endes lässt sich heute noch nicht mit Bestimmtheit sagen, ob es nur eine Frage der Zeit ist und sich womöglich alle MCIs zu einer Demenz entwickeln. Dies ist allerdings eher unwahrscheinlich: Selbst bei einem Follow-up von sieben Jahren sind die höchsten Prozentsätze für eine Konversion bei 70 % zu finden. Es mag also durchaus sein, dass ein nicht unerheblicher Prozentsatz von Patienten mit MCI niemals eine Demenz entwickelt. Es ist daher ein wichtiges Ziel in der Verbesserung der Diagnostik, gezielt diejenigen herausfinden zu können, die wirklich ein Risiko für die Entwicklung einer Demenz haben.

Perspektiven

Gegenwärtig werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um in den kommenden Jahren aus der Demenzdiagnostik eine Prädemenzdiagnostik zu entwickeln (siehe auch www.kompetenznetz-demenzen.de). Dieses erscheint dringend notwendig, weil nur die frühzeitige Therapie einer kognitiven Störung, welche sich auf dem Boden einer chronisch neurodegenerativen Erkrankung entwickelt hat, den maximalen therapeutischen Effekt verspricht. Offen ist derzeit noch die Frage, welche neuropsychologischen Testverfahren den höchsten Prädiktionwert besitzen und im Sinne einer rationellen Diagnostik Anwendung finden sollten. Darüber hinaus ist es von herausragender Bedeutung, so genannte Biomarker in Blut und Liquor zu identifizieren, die im Idealfall im Zusammenspiel mit einer optimierten Bildgebung, Genetik und weiterer Zusatzdiagnostik eine ätiologische Zuordnung des MCI erlauben, um schließlich den Weg zu einer gezielten – ggf. medikamentösen – Therapie zu ebnen.

Literatur

Kurz et al. 2004: *Mild cognitive disorder. Questions of definition, diagnosis, prognosis and therapy. Nervenarzt* 2004 Jan.; 75(1): 6-15.

Petersen, R.C. 2003: *Disorders of memory. In: Office Practise of Neurology, edited by M. A. Samuels and S. Fenske. New York: Churchill Livingston.*

Was nützt Herz und Hirn?

Praktische Prävention der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren

PROFESSOR DR. MED. JOHANNES KORNHUBER

PROFESSOR DR. MED. JENS WILTFANG

An der Pathogenese der Alzheimer-Demenz sind neben Alter und Genetik auch viele vermeidbare Faktoren, vor allem aus dem Sektor der vaskulären Risikofaktoren, beteiligt. Es ist anzunehmen, dass durch eine veränderte Lebensführung im mittleren Lebensalter das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz reduziert werden kann. Dazu sollten Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie, arterielle Hypertonie und Übergewicht vermieden werden. Weiterhin tragen gesunde Ernährung, geistige Betätigung und eine ausreichende Bewegung zur Risikoreduktion bei. Durch solche Präventionsmaßnahmen könnte das auf unsere Gesellschaft zukommende Demenzproblem zumindest abgeschwächt werden.

Die nicht veränderbaren Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz, wie hohes Lebensalter, weibliches Geschlecht oder genetische Disposition, wurden bislang in der Diskussion der Pathogenese stark betont. Dies führte zu der gängigen Ansicht, dass die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz als schicksalhaft und kaum veränderbar hingenommen werden müsse. Doch in den letzten Jahren gab es zwei wesentliche Änderungen in der Betreuung von Alzheimer-Patienten: Zum einen bewegt sich die Diagnostik weg von der Ausschluss- und hin zu einer Positivdiagnostik. Zum anderen wurde zunehmend klar, dass es in der Pathogenese auch viele vermeidbare Risikofaktoren gibt:

- niedriger Bildungsstand,
- Schädel-Hirn-Trauma,



*Prof. Dr. med.
Johannes Kornhuber*

- Alkoholkonsum,
- Diabetes mellitus,
- Hypercholesterinämie,
- Hyperhomocysteinämie,
- Insulinresistenz (Diabetes II),
- arterielle Hypertonie,
- Aufnahme gesättigter oder trans-gesättigter Fette,
- geringe körperliche Aktivität und
- Übergewicht.

Diese vermeidbaren Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz gehören großenteils zur Gruppe der vaskulären Risikofaktoren. Dies passt zu der Beobachtung, dass vaskuläre Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz sowie Mischformen sehr häufig sind: Von allen Demenzen sind 50 % vom Alzheimer-Typ, 20 % sind vaskuläre Demenzen, und weitere 20 % sind Mischformen zwischen Alzheimer- und vaskulärer Demenz.

Bedeutung von vaskulären Veränderungen

Schon Alzheimer selbst wies in seiner Erstbeschreibung auf vaskuläre Veränderungen im Gehirn betroffener Patienten hin: „Eine Infiltration der Gefäße fehlt völlig. Dagegen sieht man an den Endothelien Wucherungserscheinungen, stellenweise auch eine Gefäßneubildung.“ (Alzheimer, Allg. Zeitschr. für Psychiatrie und psychiatrisch-gerichtliche Medizin 1907; 64: 145-8).

Diese Befunde konnten durch spätere Untersuchungen bestätigt werden. So hat zum Beispiel der amerikanische Neuropathologe Scheibel in elektronenmikroskopischen Untersuchungen an den kleinen Hirngefäßen von Alzheimer-Patienten typische Ausbuchtungen, Verdickungen der Basalmembran und einen Verlust der feinen perivaskulären Innervation nachweisen können.

Wahrscheinlich führen mikroangiopathische Durchblutungsstörungen und Sauerstoffmangel zu den bekannten biochemischen und histopathologischen Veränderungen, nämlich zu extrazellulären Ablagerungen von A β -Peptiden

sowie intrazellulären Ablagerungen von pathologisch hyperphosphoryliertem Tau-Protein.

Einfluss der Ernährung

Verschiedene neuere Studien weisen auf den Einfluss von Ernährungsfaktoren in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz hin. In einer Arbeit von Gustafson und Mitarbeitern wurde bei Seniorinnen der Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und dem kognitiven Status untersucht. Diejenigen, die später eine Demenz entwickelten, hatten zehn Jahre früher durchschnittlich einen höheren BMI als diejenigen, die keine Demenz entwickelten. Am höchsten war der BMI bei denjenigen, die eine Demenz vom Alzheimer-Typ entwickelten (Abbildung 4). Der Einfluss von Fischkonsum sowie von Omega-3-Fettsäuren wurde in einer prospektiven Studie von

Übergewicht als Risikofaktor für Demenz

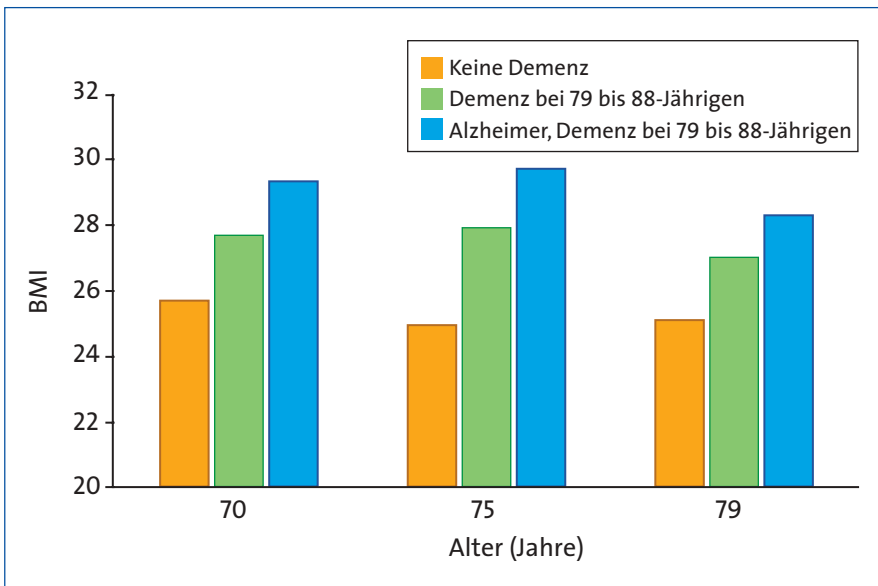


Abbildung 4: Vergleich des durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) bei älteren Frauen, die im weiteren Verlauf eine Demenz bzw. eine Alzheimer-Demenz (AD) entwickelten.

Morris et al. untersucht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren zusammen mit mindestens einmal wöchentlich Fisch auf dem Speiseplan das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung offenbar reduziert.

Dieselbe Arbeitsgruppe fand in ihrem Kollektiv in der Nähe von Chicago auch heraus, dass eine hohe Aufnahme von un-

gesättigten Fetten, wie sie zum Beispiel in Olivenöl vorkommen, ebenfalls vor einer Alzheimer-Erkrankung schützt. Dagegen erhöhten gesättigte oder auch transungesättigte (hydrogenierte) Fette, wie sie zum Beispiel in Margarine vorkommen, das Alzheimer-Risiko.

Milde Hypercholesterinämie als früher Risikofaktor

Alzheimer und Fettstoffwechsel

Eine Hypercholesterinämie ist zunehmend auch als Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz bekannt. Nach einer aktuellen Untersuchung von Pappolla et al. korrelieren Amyloid-Ablagerungen im Gehirn bereits im mittleren Lebensalter mit dem Serum-Cholesterin. Die Autoren konnten in neuropathologischen Untersuchungen an Gehirnen von Personen, die bereits im Alter von 40 bis 55 Jahren verstorben waren, eine klare Korrelation zwischen dem

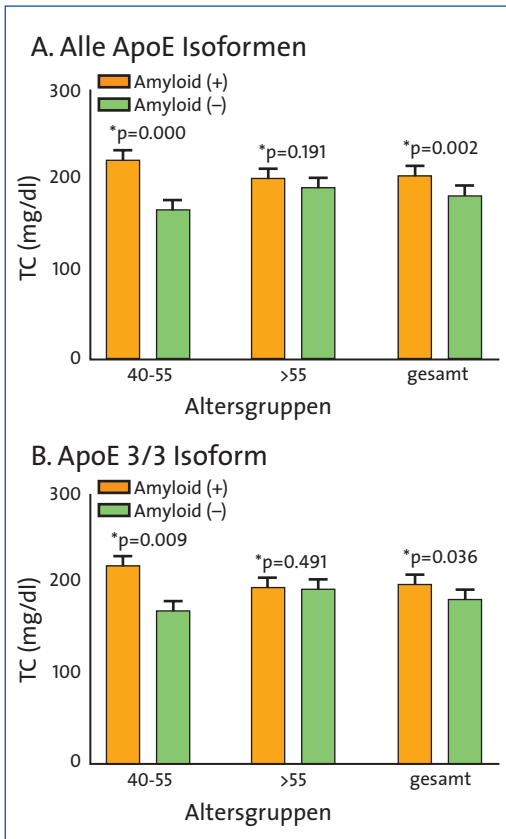


Abbildung 5: Schon im mittleren Lebensalter ist eine Korrelation zwischen Cholesterin-Spiegel und Amyloid-Ablagerung nachweisbar.

Gesamt-Cholesterin und dem Nachweis einer Amyloid-Deposition nachweisen.

Zum Einfluss einer Therapie mit Statinen auf das Demenzrisiko liegen nur retrospektive Auswertungen vor. In einer Metaanalyse dieser Studien von Rockwood und Darvesh konnte eine leichte Protektion vor einer Alzheimer-Demenz in allen Untersuchungen gezeigt werden (Abbildung 6). Zusammen mit den anderen Studien sowie mit experimentellen Hinweisen ist die Protektion durch Statine zumindest nicht unwahrscheinlich.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben den Zusammenhang mit dem Genotyp ApoE4 und der Alzheimer-Demenz untersucht. Apolipoprotein E ist in seinem Genotyp 4 (ApoE4) bereits ein bekannter genetischer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Hier zeigen sich wichtige Gen-Umwelt-Interaktionen: Offensichtlich besteht bei ApoE4-Trä-

Statine mindern Demenzrisiko

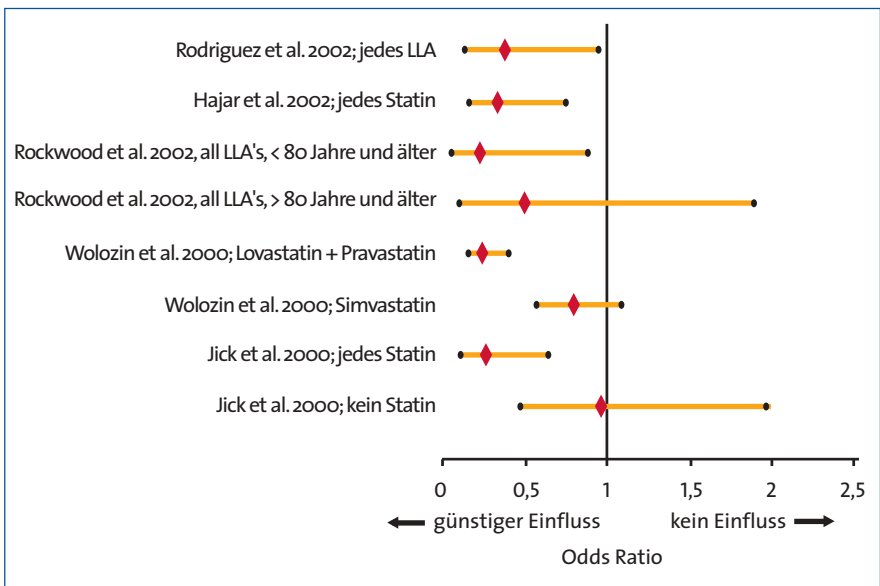


Abbildung 6: In einer Metaanalyse von Rockwood und Darvesh konnte für die Therapie mit Statinen eine leichte Protektion vor einer Alzheimer-Demenz gezeigt werden.

gern eine Interaktion mit der Ernährung. Bei einer Untersuchung von alten, aber kognitiv gesunden ApoE4-Trägern fiel im Unterschied zu anderen Personen auf, dass sie sich im mittleren Lebensalter fettarm ernährt haben. Prospektive Studien zeigten, dass hohe Cholesterin-Serumwerte im mittleren Lebensalter und ApoE4 synergistisch auf das Alzheimer-Risiko wirken. Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass der Zusammenhang zwischen ApoE4 und Demenz in Ländern wie Nigeria, Tansania und Kenia nicht nachweisbar ist, trotz einer hohen Frequenz von ApoE4 in diesen Bevölkerungsgruppen. Dagegen ist die Korrelation zwischen ApoE4 und Alzheimer-Demenz bei Afroamerikanern deutlich. Wenn diese Bevölkerungsgruppen also in Gegenden mit einer cholesterinreichen Ernährung leben, wird die genetische Disposition offensichtlich wieder zum Risikofaktor.

Bedeutung von Homocystein

Der Risikofaktor Homocystein lässt sich ebenfalls über die Ernährung beeinflussen. In einer prospektiven Studie wurden die untersuchten Personen anhand ihrer Homocystein-Werte in vier Quartilen eingeteilt. Die Personen in der höchsten Quartile, also das Viertel mit den höchsten Homocystein-Spiegeln, wiesen in den folgenden Jahren höhere Demenz-Inzidenzen auf als die übrigen Studienteilnehmer (Abbildung 7). Pathophysiologisch geht man davon aus, dass Homocystein als unabhängiger Risikofaktor eine Hirnatrophie verursacht, die Kognition hemmt und so zu einer Demenz führen kann.

Folsäure, die zum Beispiel in Broccoli, Salat und Spinat enthalten ist, senkt den Homocystein-Spiegel. Allerdings ist es kaum möglich, Folsäure in ausreichenden Mengen über die Nahrung aufzunehmen, um Homocystein wirksam zu senken, so dass bei gefährdeten Personen eher an eine orale Supplementierung zu denken ist.

Bedeutung von Vitamin E

Vitamin E kann nach den Daten einer prospektiven Studie im Vergleich zu Plazebo den Verlauf bei dementen Patienten

günstig beeinflussen: Unter Vitamin E kam es zu weniger Todesfällen und weniger Heimeinweisungen. An Probanden ohne Demenz konnte in zwei prospektiven Studien ebenfalls ein protektiver Effekt gezeigt werden. Damit besteht auch hier ein Ansatz, um über die Ernährung das Alzheimer-Risiko zu beeinflussen.

Einfluss der Lebensführung

Eine regelmäßige körperliche Aktivität wirkt sich ebenfalls protektiv in Bezug auf das Alzheimer-Risiko aus. Aber auch kognitive Aktivitäten können offenbar einer Alzheimer-Demenz vorbeugen. Bei einer Langzeituntersuchung der Auswirkungen von Freizeitaktivitäten älterer Patienten auf ihr Demenzrisiko kam heraus, dass kognitive

Homocystein und Demenz

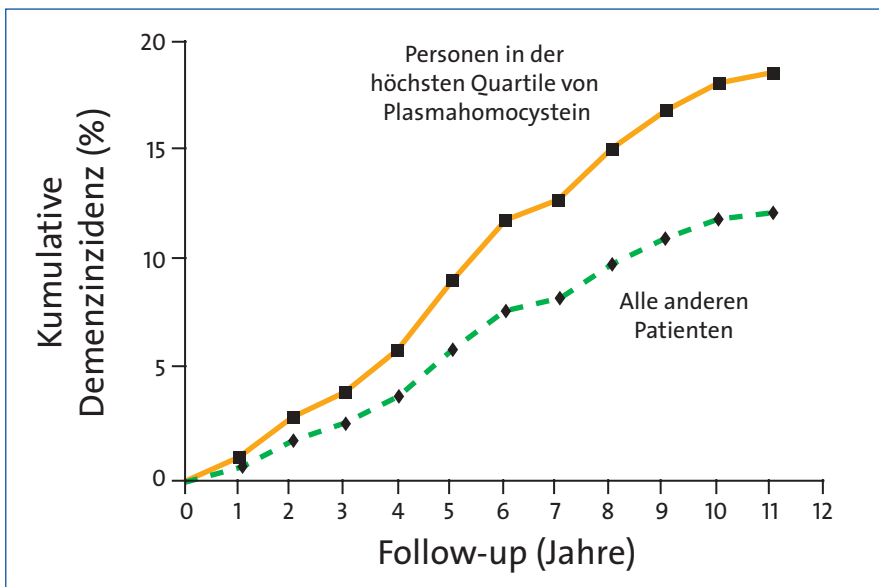


Abbildung 7: In dieser prospektiven Studie wiesen die Patienten mit den höchsten Homocystein-Spiegeln in den folgenden Jahren höhere Demenz-Inzidenzen auf als die übrigen Studienteilnehmer. nach Seshadri et al., 2002

Aktivitäten in Gemeinschaft, zum Beispiel Brettspiele oder Kartenspiele, protektiv gegen die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz wirken. Möglicherweise spielt hier nicht nur die kognitive, sondern auch die soziale Interaktion eine Rolle. In einer anderen Studie konnte ein protektiver Effekt des Tanzens belegt werden. Ein höheres Risiko, später eine Demenz zu entwickeln, haben nach den Daten einer weiteren Studie solche Personen, die Stress schlechter verarbeiten können.

Prävention sollte im mittleren Lebensalter beginnen

Die Alzheimer-Erkrankung entwickelt sich im Gehirn zunächst unbemerkt und langsam schleichend über viele Jahre. Der Gesamtverlauf von den ersten histopathologischen Veränderungen bis zur beginnenden Alzheimer-Demenz beträgt im Durchschnitt 30 Jahre, denn eine beginnende klinische Symptomatik zeigt sich erst im Stadium III der Braak-Klassifikation.

Dies passt gut zu epidemiologischen Studien, aus denen deutlich wird, dass vaskuläre Risikofaktoren im mittleren Lebensalter entscheidend für die Entwicklung einer später auftretenden Alzheimer-Demenz sind.

Prospektive Interventionsstudien, die zeigen könnten, ob eine Modifikation vaskulärer Risikofaktoren im mittleren Lebensalter das Risiko einer späteren Alzheimer-Demenz reduzieren kann, liegen derzeit nicht vor. Allerdings sollten wir nicht 30 Jahre auf das Ergebnis derartiger Studien warten, sondern auf Grund der vorliegenden Daten schon jetzt durch eine veränderte Lebensführung im mittleren Lebensalter vaskuläre Risikofaktoren minimieren. Dazu gehört das Vermeiden von Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie, arterieller Hypertonie und von Übergewicht.

Auf dem Speiseplan sollten regelmäßig Fisch, Obst und Gemüse stehen. Auch ausreichende Bewegung und geistige Aktivität minimieren das Alzheimer-Risiko. Diese Empfeh-

Folsäure senkt Homocysteinspiegel

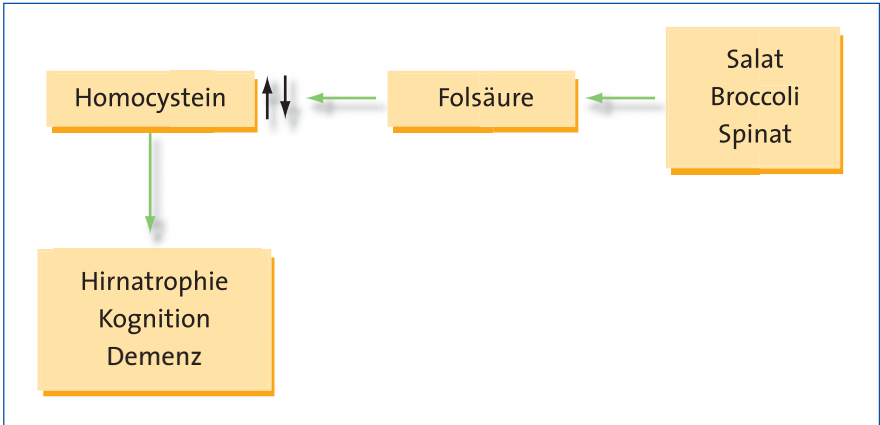


Abbildung 8: Die in verschiedenen Lebensmitteln enthaltene Folsäure senkt den Homocysteinspiegel, bei gefährdeten Personen sollte allerdings eine orale Supplementierung erfolgen.

Wann sollte Prävention beginnen?

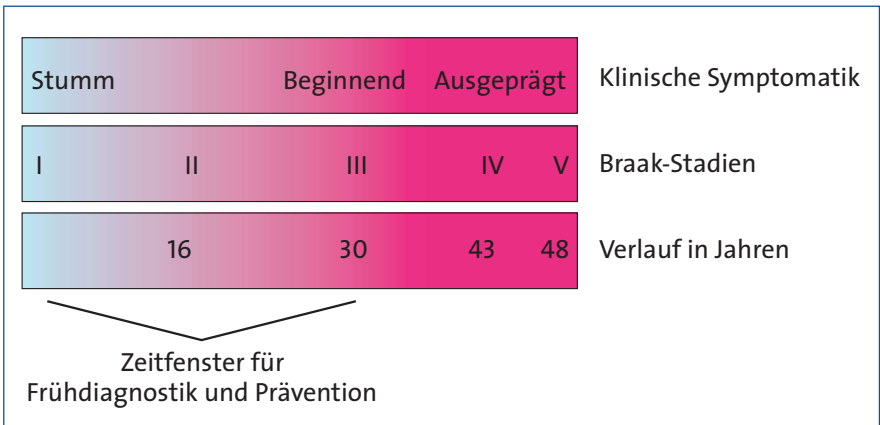


Abbildung 9: Da sich die Alzheimer-Demenz langsam schleichend über viele Jahre entwickelt, sollte eine sinnvolle Prävention bereits im mittleren Lebensalter beginnen.

lungen sind preiswert, risikoarm und schützen gleichzeitig vor kardiovaskulären Erkrankungen.

Es bleibt zu hoffen, dass wir durch Prävention und neue Therapieformen einer schon entwickelten Alzheimer-Demenz das auf unsere Gesellschaft zukommende Demenz-Problem zumindest abschwächen können.

Homocystein

Eigenständiger Risikofaktor für Demenz

PRIVATDOZENT DR. MED. JOACHIM NAURATH

Homocystein konnte in einer Vielzahl qualitativ hochwertiger prospektiver und retrospektiver Studien als unabhängiger Risikofaktor für Arteriosklerose und damit für Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall verifiziert werden. Die aktuelle Datenlage weist Homocystein aber auch als Risikofaktor für kognitive Funktionseinschränkungen und Demenz aus. Dabei finden sich keine Unterschiede in der Risikoerhöhung für vaskuläre Demenzen oder Morbus Alzheimer. Da die Beeinflussung von Homocystein kostengünstig möglich ist, bietet sich hier eine interessante zusätzliche Option für die Prävention und Therapie degenerativer und vaskulärer Demenzformen.

Häufigkeit und verbesserte therapeutische Optionen haben dem Morbus Alzheimer zu einem Logenplatz unter den bekannten Demenzformen verholfen. Während in unseren Breiten der Morbus Alzheimer die häufigste Demenzform überhaupt darstellt, darf nicht vergessen werden, dass in vielen Ländern außerhalb der westlichen Industrienationen vaskuläre Demenzformen eindeutig überwiegen. Weltweit ist die vaskuläre Demenz vermutlich sogar die häufigste Demenzform. Epidemiologische Daten sprechen außerdem für eine schlechtere Prognose und eine höhere Mortalität vaskulärer Demenzen.

Gleichzeitig finden sich fließende pathophysiologische Grenzen zwischen der Alzheimer-Demenz und den vaskulären Demenzformen. So gibt es zwar sehr enge Zusammenhänge zwischen der allgemeinen Gefäßsklerose



*Privatdozent Dr. med.
Joachim Naurath*

und der vaskulären Demenz, aber auch mit degenerativen Demenzformen, insbesondere der Alzheimer-Demenz.

Bereits Mitte der neunziger Jahre hat die Rotterdam-Studie gezeigt, dass das Ausmaß der allgemeinen Gefäßsklerose sowohl als Prädiktor für die vaskuläre Demenz als auch für die Alzheimer-Demenz zu betrachten ist. Es finden sich übereinstimmende Pathomechanismen, die bei beiden Demenzformen anzutreffen sind, wie etwa die Amyloid-Angiopathie. Darüber hinaus wird der Apolipoprotein-E-Genotyp nicht nur bei der genetischen Betrachtung der Häufigkeit der Alzheimer-Demenz diskutiert, sondern insbesondere auch unter dem Gesichtspunkt der inflammatorischen Komponente bei der allgemeinen Gefäßsklerose.

Auf Grund dieser Erkenntnisse verwundert es nicht, dass sowohl die Gefäßsklerose als auch der Schlaganfall in der Risikofaktor-Konstellation Übereinstimmungen zeigen und diese Übereinstimmungen sich auch auf die Alzheimer-Demenz übertragen lassen. Das bedeutet: Klassische Risikofaktoren, wie sie aus dem kardiovaskulären Bereich bekannt sind (z.B. Hyperlipidämie und Hypertonie), erhöhen auch das Risiko für die Entstehung der Alzheimer-Demenz.

Therapeutische Parallelen

Ein weiterer Hinweis, dass die Trennung zwischen vaskulären und degenerativen Demenzformen klinisch von geringerer Relevanz ist, ergibt sich aus der Analyse medikamentöser Behandlungsergebnisse. So zeigen Studien, dass nicht nur Alzheimer-Patienten, sondern auch Patienten mit vaskulärer Demenz von einer Therapie mit Cholinesterasehemmern profitieren. Mittlerweile mehren sich Hinweise, dass sich vergleichbare Ergebnisse auch mit Memantine erzielen lassen.

Möglichkeiten der Prävention

Der vaskuläre Aspekt der Demenz bietet präventive Ansatzmöglichkeiten, die bei degenerativen Demenzformen zumindest gegenwärtig noch nicht zur Verfügung stehen. Aktuelle Interventionsmöglichkeiten bei Alzheimer-Demenz verfolgen

Ziele der Tertiärprävention – also die Verzögerung beziehungsweise Vermeidung einer Krankheitsprogression. Selbst wenn die Entwicklung der so genannten „Alzheimer-Impfung“, also der Möglichkeit zum Abbau von Amyloid im ZNS, erfolgreich sein sollte, dann wäre dies unter dem Gesichtspunkt einer Frühintervention bei bereits bestehendem krankhaftem Prozess im Ergebnis lediglich Sekundärprävention. Gegenwärtig scheitert dieser viel versprechende Ansatz jedoch an erheblichen Nebenwirkungen.

Die Gefäßsklerose, insbesondere auch die vaskuläre Komponente demenzieller Erkrankungen, bietet hingegen auch Chancen der Primärprävention.

Dass auf dem vaskulären Sektor allgemein eine effektive Primärprävention möglich ist, konnte bereits an eindrucksvollen Beispielen gezeigt werden:

- In Finnland wurde innerhalb von 25 Jahren die kardiovaskuläre Mortalität um 65 % gesenkt. Das Präventionsprogramm umfasste individuelle Beratung, Gesundheitserziehung in Schulen, Screening- und Behandlungsprogramme für Hypertoniker, Anbau und Verwendung cholesterinsenkender Rapspflanzen sowie gesetzliche Regelungen zur Förderung des Nichtrauchens (Puska et al., Bull WHO 1998; 76: 419-25).
- Die Ergebnisse der Nurses' Health Study haben gezeigt, dass bei konsequenter Beeinflussung von nur drei Faktoren 91 % aller Diabetesfälle bei Frauen vermieden werden könnten. Diese drei Faktoren sind: Normgewichtigkeit (BMI < 25), Nikotinverzicht und ausreichende körperliche Aktivität (Hu et al., Nurses' Health Study. N Engl J Med 2001; 334: 1785-91).

Es ist offenkundig, dass unser Gesundheitssystem erheblich profitieren würde, wenn es gelänge, solche Präventionsmaßnahmen auch nur halbwegs umzusetzen.

Killer Nummer 1: Hypertonie

Eine unzureichende Blutdruckeinstellung ist für 65 % aller zerebrovaskulären Erkrankungen und für 50 % aller koro-

naren Herzerkrankungen verantwortlich (WHO: World Health Report 2002). Das heißt, allein eine adäquate Blutdruckeinstellung würde das Fortschreiten arteriosklerotischer Gefäßveränderungen erheblich verzögern. Darüber hinaus ist bekannt, dass eine blutdrucksenkende Behandlung einen erheblichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat, und zwar durch Verringerung sowohl der Mikro- als auch der Makroangiopathie. Eine intensive Blutdruckkontrolle reduziert nicht nur die Behandlungskosten, sondern verbessert auch das Behandlungsergebnis (CDC Diabetes Cost-effectiveness Group, JAMA 2002).

Allerdings muss man, wenn man den Präventionsgesichtspunkt ernst nimmt, noch weitere Faktoren berücksichtigen.

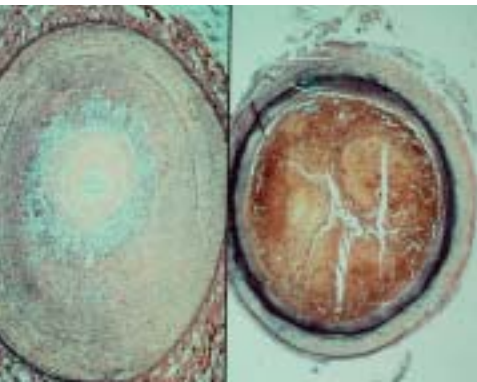
Bedeutung von Homocystein

Die Bedeutung von Homocystein als kardiovaskulärem Risikofaktor wird vor allem bei Betrachtung von Patienten mit Homocystinurie deutlich. Die Betroffenen weisen von Geburt an extrem hohe Homocysteinspiegel auf und sterben in der Regel spätestens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Abbildung 10). 35-Jährige haben mindestens einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder eine tiefe Beinvenenthrombose mit anschließender Lungenembolie erlitten.

Informationen darüber, wie sich insbesondere im fortgeschrittenen Lebensalter auch mäßiggradig erhöhte Homocysteinwerte auswirken, lieferte die US Physicians' Health Study (Stampfer MJ et al., JAMA 1992; 268: 877-81). In dieser

Studie wurden 14 916 Ärzte im Alter von 40 bis 89 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Hier konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine mäßiggradige chronische Homocysteinämie mit Durchschnittswerten von $14 \mu\text{mol/l}$ mit einem deutlich erhöhten Risiko für Myokardinfarkte assoziiert ist. Es handelte sich bei dieser Form der Homocy-

Abbildung 10: Querschnitt der Arterie (links) und Vene (rechts) eines im Alter von 38 Jahren verstorbenen Patienten mit Homocystinurie.



steinämie um einen eigenständigen Risikofaktor ohne Korrelation mit den übrigen bekannten Risikofaktoren wie Übergewicht, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie oder Nikotinkonsum.

Mittlerweile liegt eine Vielzahl von epidemiologischen Daten vor, welche die Bedeutung von Homocystein als Risikofaktor für Myokardinfarkte nicht nur bestätigen, sondern generell als Risikofaktor für Gefäßerkrankungen ausgeweitet haben. Man geht heute davon aus, dass Homocystein für mindestens 10 % des arteriosklerotischen Gesamtrisikos verantwortlich ist. Die Wertigkeit dieses Risikofaktors entspricht damit derjenigen von Rauchen oder Hyperlipidämie. Wenn auch Präventionsstudien bislang fehlen, so ist auf Grund epidemiologischer Daten davon auszugehen, dass allein über die Beeinflussung von Homocystein die Senkung von Inzidenz und Mortalität kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse um etwa 25 % möglich wäre (Wald DS et al., *BMJ* 2002; 325: 1202-8).

Auch für den Schlaganfall stellt Homocystein einen eigenständigen Risikofaktor dar. Gegenüber Gefäßgesunden sind bei Patienten mit allgemeiner und zerebraler Gefäßsklerose höhere Homocysteinspiegel nachweisbar. Die meisten Studien zeigen eine signifikante Korrelation zwischen mäßig erhöhten Homocysteinspiegeln und Schlaganfall. Mäßig erhöhte Homocysteinspiegel sind darüber hinaus auch ein Risikofaktor für wiederholte Schlaganfälle.

Bezüglich der Bedeutung von Homocystein als Risikofaktor für Demenz gibt es mittlerweile ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen. Die Auswertung der Framingham-Daten von 1092 älteren Männern und Frauen ohne Demenz über einen Beobachtungszeitraum von acht Jahren hat ergeben, dass Homocystein nicht nur ein Risikofaktor für Gefäßsklerose, sondern auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Demenz ist: Jeder Anstieg von Homocystein um 5 $\mu\text{mol/l}$ erhöhte das Demenzrisiko um 40 %. Es zeigten sich dabei keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Demenzform (vaskulär oder degenerativ) (Framingham Study Cohort, *N Engl J Med* 2002).

In einer eigenen Untersuchung wurden insgesamt 151 hochbetagte Patienten im Alter von 79 bis 83 Jahren untersucht. 52 hatten eine nachgewiesene Alzheimer-Demenz, 50 waren multimorbide Krankenhauspatienten ohne Demenz, und 49 Kontrollpatienten lebten selbstständig in der häuslichen Umgebung. Es wurde deutlich, dass geriatrische Patienten mit Demenz die höchsten gemessenen Homocysteinspiegel im Vergleich mit geriatrischen Patienten ohne Demenz bzw. gesunden Älteren aufwiesen (Tabelle 3). Insgesamt hatten 77 % aller Alzheimer-Patienten erhöhte Homocysteinspiegel.

Zu klären bleibt hierbei die Frage nach Ursache und Wirkung. Schließlich sind die Demenzpatienten häufig schlechter

Bedeutung von Homocystein im Stoffwechsel

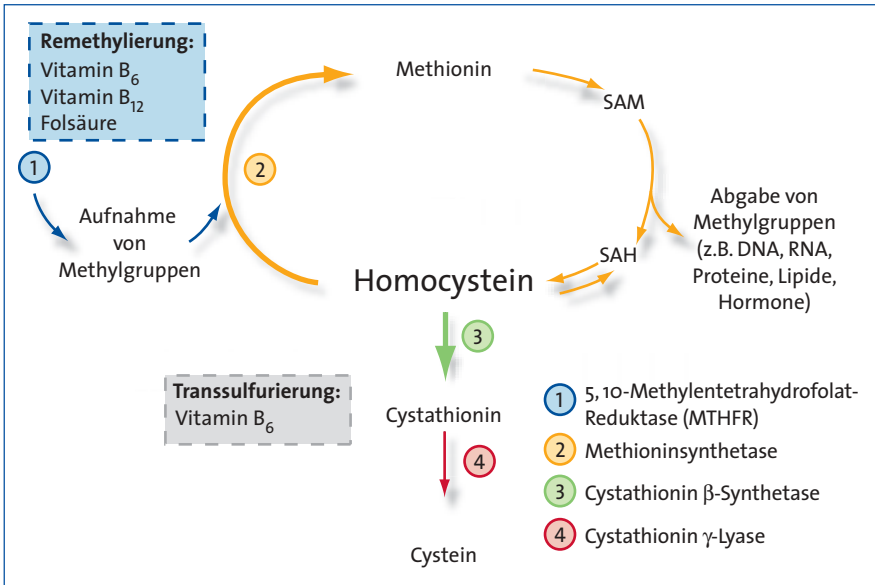


Abbildung 11: Homocystein ist eine hochreaktive Aminosäure, deren einzige physiologische, aber wichtige Aufgabe in der Remethylierung und der Übertragung von Methylgruppen besteht. Da es sich um eine für den Körper toxische Substanz handelt, besteht zusätzlich die Abbaumöglichkeit zu Cystein. Dieser Abbauweg ist ausschließlich Vitamin-B₆-abhängig.

ernährt als gleichaltrige Gesunde, so dass eine unzureichende Ernährung und damit eine unzureichende Vitaminzufuhr möglicherweise einen nachteiligen Effekt auf die Höhe der Homocysteinspiegel haben könnten.

Doch wie lassen sich erhöhte Homocysteinspiegel senken? In einer eigenen plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 300 geriatrische Patienten mit Homocysteinämie mit insgesamt acht intramuskulären Injektionen (jeweils 5 mg B₆, 1 mg B₁₂ und 1,1 mg Folsäure) behandelt. Mit diesem relativ geringen Behandlungsaufwand ließ sich innerhalb von 21 Tagen eine signifikante Absenkung der Homocystein-Serumkonzentrationen, für die Mehrzahl sogar unter den heute etablierten Grenzwert von 10 µmol/l, erzielen.

Verlaufsuntersuchungen bei Patienten nach Koronarinterventionen können mittlerweile ebenfalls klinische Effekte einer therapeutischen Homocysteinsenkung mit B-Vitaminen belegen. Die Homocysteinsenkung von 11,1 auf 7,2 µmol/l verringerte nach sechs Monaten die Restenose-rate um 48 % und die Notwendigkeit einer Revaskularisation um 52 % (Schnyder et al., N Engl J Med 2001). Auch nach einem Jahr zeigte sich eine deutliche Verringerung des Komplikationsrisikos (Swiss Heart Study; JAMA 2002).

Fazit

Die Beeinflussung vaskulärer Schädigungsmechanismen bietet interessante Ansätze zur Prävention und Therapie degenerativer und vaskulärer Demenzformen. Die bestehende epidemiologische Datenlage weist Homocystein als unab-

Folsäure: Supplementierung oder Ernährungsumstellung?

Um den von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlenen Bedarf an Folsäure von 400 µg pro Tag über die Nahrung aufzunehmen, müsste man etwa drei Kilogramm Spinat essen. Eine Unterversorgung ist somit auch für breitere Bevölkerungsschichten denkbar.

Tabelle 2: Probleme einer ausreichenden Bedarfsdeckung am Beispiel der Folsäure.

Homocystein, Vitamin-B-Mangel und Demenz

	Patienten mit Demenz	hospitalisierte Kontrollen	p-Wert	gesunde Kontrollen	p-Wert (vs. Demenz)
n (m/f)	52 (19/33)	50 (21/19)		49 (16/33)	
Alter [y]	82,8	81,1		79,0	
BMI [kg/m ²]	22,9	25,6		25,1	
S-B ₆ [nmol/l]	58	64	0,24	95	< 0,001
S-B ₁₂ [ng/l]	284	281	0,93	284	0,99
S-Folat [µg/l]	3,5	4,0	0,22	3,8	0,43
Cys [nmol/l]	436	289	< 0,001	232	< 0,001
MMA [nmol/l]	316	261	0,19	184	< 0,001
tHcy [µmol/l]	18,3	14,1	< 0,001	12,3	< 0,001

Tabelle 3: Bei Patienten mit Demenz sind deutlich erhöhte Homocysteinspiegel nachweisbar. nach Naurath, Joosten, Riezler 2003

hängigen Risikofaktor von Gefäßsklerose und Demenz aus. Ähnlich wie bei den Risikofaktoren Nikotinabusus und Bewegungsmangel ist eine Risikoreduktion bei Homocysteinämie mit preiswerten Maßnahmen möglich (Substitution der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure).

Psychosoziale Risikofaktoren

Was lässt sich dagegen tun?

PRIVATDOZENT DR. MED. ELMAR GRÄSSEL

DR. PHIL. SIEGFRIED LEHRL

Das Risiko der Entwicklung einer degenerativen Demenz wird vom kognitiven Ausgangsniveau sowie von der kognitiven Aktivität mitbestimmt. Eine erste publizierte Interventionsstudie deutet darauf hin, dass sich das Demenzrisiko am besten durch eine Kombination aus kognitivem und psychomotorischem Training senken lässt. Eine kognitive Überforderung sollte allerdings vermieden werden.

Schon in der ersten Generation der Studien zu Risikofaktoren für Demenzen wurde unter dem retrospektiven Blickwinkel der Verdacht geäußert, dass ein geringes Bildungsniveau ein Risikofaktor für Demenzen sein könnte. Aus methodischen Gründen sind umfangreiche prospektive epidemiologische Studien aussagefähiger.

Die bisher größte repräsentative Stichprobe wurde in der Canadian Study of Health and Aging untersucht (Lindsay et al., 2002). Diese landesweite Kohortenstudie der über 64-jährigen Bevölkerung Kanadas schloss Personen ohne Demenzerkrankung und ohne kognitive Beeinträchtigung ein. Nach fünf Jahren konnten 4615 Personen nachuntersucht werden. Dabei wurden 194 Alzheimer-Fälle diagnostiziert. Nach statistischer Kontrolle von Lebensalter, Geschlecht und Schulbildung erwiesen sich das zunehmende Lebensalter und das Vorhandensein mindestens eines $\epsilon 4$ -Allels des Apolipoprotein-E-Gens sowie eine geringe Zahl an Bildungsjahren als Risikofaktoren für die Alzheimer-Demenz. Regelmäßige körperliche Aktivität



*Privatdozent Dr. med.
Elmar Gräßel*

war mit einem verminderten Risiko für Alzheimer-Demenz assoziiert.

Risiko in Abhängigkeit vom kognitiven Ausgangsniveau

Das Problem dieser Art von Studien liegt darin, das kognitive Leistungsniveau vor Beginn der klinischen Demenz-Phase nicht zu berücksichtigen. Personen mit einem höheren Ausgangsniveau benötigen üblicherweise einen längeren klinischen Verlauf, um die Schwelle der diagnostizierbaren Demenz zu erreichen (Abbildung 12). Deshalb sollten elaborierte epidemiologische Verlaufsuntersuchungen diesen Aspekt mitberücksichtigen und die Ergebnisse auf das kognitive Ausgangsniveau adjustieren.

Eine derartige Studie, die psychosoziale Risikofaktoren analysierte, veröffentlichten Verghese und Mitarbeiter im Jahr 2003 im *New England Journal of Medicine*. Es handelt sich dabei um eine US-amerikanische Stichprobe von 469 Per-

Klinische Feststellung eines Demenzsyndroms

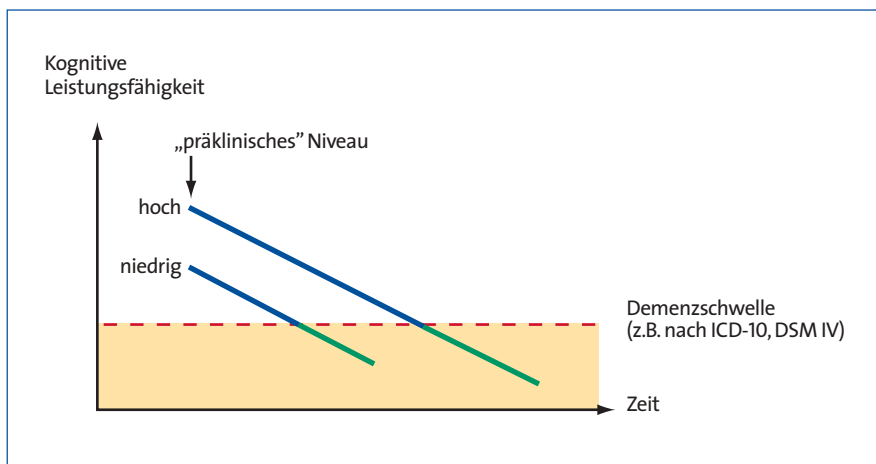


Abbildung 12: Personen mit einem höheren kognitiven Ausgangsniveau benötigen üblicherweise länger, um die Schwelle der klinisch diagnostizierbaren Demenz zu erreichen.

sonen im Alter zwischen 75 und 85 Jahren, die zu Hause lebten und nicht an einer Demenz erkrankt waren. Sie wurden in Intervallen von ein bis eineinhalb Jahren nachuntersucht. Der gesamte Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 5,1 Jahre. Dabei wurden 124 neue Demenzfälle festgestellt (davon 61 Alzheimer-Demenzen).

Das Besondere dieser Studie ist, dass ein kognitiver Aktivitätswert bei der Erstuntersuchung erhoben wurde, der aus sechs Einzelaktivitäten bestand. Die Intensität kognitiver Aktivität wurde durch Aktivitätstage pro Woche operationalisiert. Die Adjustierung der Ergebnisse bezog Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, chronische Erkrankungen und

Weitere prospektive Verlaufsuntersuchungen

Autoren	Jahr	Land	Fallzahl (Ausgangswert)	Beobachtungszeitraum in Jahren (m)	Geringes Demenzrisiko
Scarmeas et al.	2001	USA (New York)	> 1772	2,9	bei insgesamt mehr Freizeitaktivitäten* (intellektuell > körperlich > sozial)
Wang et al.	2002	Schweden (Stockholm)	776	3	bei regelmäßigen kognitiven, sozialen und „gestalterischen“ Freizeitaktivitäten* (kein Zusammenhang mit regelmäßiger körperlicher Aktivität)
Wilson et al.	2002	USA	801	4,5	um 33 % bei Zunahme des kognitiven Aktivitätswertes um 1 Punkt
Zhang et al.	1999	China (Shanghai)	> 1203	10	Risikofaktoren**: niedrige Schulbildung, keine Berufstätigkeit, weder lesen noch schreiben

* bei umfangreicher Adjustierung – insbes. bezüglich des kognitiven Ausgangsniveaus
 ** ohne Adjustierung

Tabelle 4: Übereinstimmend zeigen mehrere Studien aus unterschiedlichen Kulturkreisen, dass bei niedriger kognitiver Aktivität und bei einem niedrigen kognitiven Ausgangsniveau das Demenzrisiko erhöht ist.

Vulnerabilitäts-Ressourcen-Adaptionsmodell

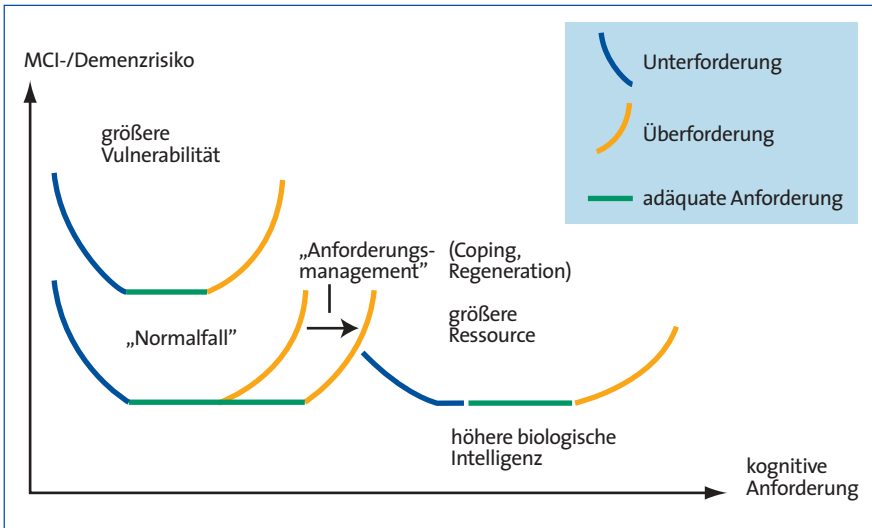


Abbildung 13: Der „Normalbereich“ der kognitiven Anforderung für das geringste Demenzrisiko zeigt interindividuelle Unterschiede.

vor allem das kognitive Ausgangsniveau ein. Der Unterschied von einem Punkt im kognitiven Aktivitätswert bei der Erstuntersuchung reduzierte das Demenzrisiko um 7 %.

Von den Einzelaktivitäten waren „Brett- oder Kartenspiele spielen“, „ein Musikinstrument spielen“ und „Buch oder Zeitung lesen“ mit einem signifikant reduzierten Demenzrisiko verbunden. Keinen Einfluss hatten dagegen die Einzelaktivitäten „Kreuzworträtsel lösen“, „zum Vergnügen schreiben“ und „an organisierten Gruppendiskussionen teilnehmen“. Unter den körperlichen Aktivitäten war nur die Einzelaktivität „Tanzen“ mit einem signifikant reduzierten Demenzrisiko assoziiert.

Aus diesen und weiteren prospektiven Studien (Tabelle 4) lässt sich folgern, dass bei einem niedrigen kognitiven Ausgangsniveau und bei niedriger kognitiver (Alltags-)Aktivität ein erhöhtes Risiko für Demenzen besteht. Dies gilt offenbar auch für andere Kulturkreise und ethnische Gruppen, wie zum Bei-

spiel die chinesische Studie von Zhang et al. (1999) zeigt: Auch hier war eine geringere kognitive Ausgangs-Aktivität (Bildungsniveau) mit einem höheren Demenzrisiko verbunden.

Die neueren epidemiologischen Studien fordern zur Absicherung ihrer Aussagen **Interventionsstudien**, die eine direkte Beeinflussung der kognitiven Anforderungen beinhalten. In einer Literaturrecherche in nationalen und internationalen Datenbanken konnte eine einzige Studie gefunden werden, die diesen Ansatz verfolgt. Es handelt sich dabei um die **SIMA-Studie** (z.B. Rupprecht et al., 2003), in die 375 Personen aus Erlangen und Umgebung eingeschlossen wurden, die älter als 74 Jahre waren und zu Hause lebten, ohne an einer Demenz erkrankt zu sein. In diese Stichprobe gingen allerdings bevorzugt Personen mit gehobener Ausbildung ein. Mehrere Interventionsgruppen wurden mit 30 Trainingseinheiten à 90 Minuten im wöchentlichen Turnus kognitiv „stimuliert“.

Bei jährlichen Nachuntersuchungen und einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 6,2 Jahren wurden 46 neue Demenzfälle (davon 25 Alzheimer-Demenzen) festgestellt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte nur die Interventionsgruppe, die ein kombiniertes Gedächtnis- und Psychomotoriktraining absolvierte, eine nominal niedrigere Inzidenz an Demenzfällen (6,7 % versus 15,7 %). Wegen der geringen Fallzahlen ist die Odds-Ratio von 2,6 allerdings nicht statistisch signifikant.

Aus dieser Studie können vorläufig folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Das Demenzrisiko lässt sich möglicherweise durch kognitives Training (auch noch im höheren Alter) senken.
2. Die Kombination mit psychomotorischen Trainingselementen scheint dem kognitiven Training allein überlegen zu sein.

Kognitive Überforderung kann Neurone schädigen

Alle bisherigen Demenzstudien behandelten nur den Aspekt der Auswirkung niedriger kognitiver Aktivität bzw. sei-

ner Stimulierung. Wie sieht es aber mit dem Einfluss einer sehr hohen kognitiven Aktivität aus? Könnte nicht die Annahme von Clarke (2000) zutreffen, wonach psychosoziale Stressoren, die zu einer kognitiven Überforderung führen, das Demenzrisiko erhöhen? Schon lange ist bekannt, dass Distress verminderte kognitive Funktionen, insbesondere Beeinträchtigungen des Gedächtnisses zur Folge haben kann. Neuere Untersuchungen zeigen (Miller und O'Callaghan, 2003), dass kumulativer Stress eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und damit einen Anstieg des Blutglukokortikoid-Spiegels auslösen kann, der wiederum die Funktion der Neurone im Hippokampus beeinträchtigt und eventuell zum Zelluntergang führt. Außerdem stellten deBruin und Mitarbeiter (2002) bei Alzheimer-Demenz-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen gleichen Alters einen höheren Plasma-Kortisol-Spiegel fest.

Fazit

Insgesamt betrachtet, scheint das Demenzrisiko in zweierlei Hinsicht vom Ausmaß der kognitiven Anforderungen abzuhängen (Abbildung 13). Sowohl ein zu geringes (Unterforderung) als auch ein zu hohes Ausmaß kognitiver Anforderungen (Überforderung) ist mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden. Der „Normalbereich“ für das geringste interindividuelle Demenzrisiko differiert im interindividuellen Vergleich stark, weil die Personen über unterschiedliche individuelle Ressourcen verfügen. Eine generell größere Vulnerabilität ist zum Beispiel bei Personen mit mindestens einem $\epsilon 4$ -Allel des ApoE-Gens gegeben.

Menschen mit Unterforderung können prinzipiell trainiert werden. Menschen mit kognitiver Überforderung benötigen dagegen Kompetenz im Stress-Management, bei dem kognitive Entspannung im Vordergrund steht (Bewältigungsstrategien oder Lebensstiländerung). In beiden Fällen kommt es darauf an, die Risikopersonen zu identifizieren und dann vor allem zu motivieren, Maßnahmen zur Senkung

des eigenen Demenzrisikos durchzuführen. Weitere Forschung ist dringend notwendig, um Interventionsmaßnahmen zu entwickeln und zu evaluieren.

Literatur

Clarke, RP 2000: Does long-term memory storage never become overloaded, and would such overload cause Alzheimer's disease and other dementia? Medical Hypotheses 55: 419-428

deBruin VM, Vieira MC, Rocha MN, Viana GS 2002: Cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate plasma levels and their relationship to aging, cognitive function, and dementia. Brain and Cognition 50: 316-323

Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill G, McDowell I 2002: Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. American Journal of Epidemiology 156: 445-453

Miller DB, O'Callaghan JP 2003: Effects of aging and stress on hippocampal structure and function. Metabolism 52 (Suppl. 2): 17-21

Rupprecht R, Oswald WD, Hagen B, Steinwachs KC 2003: Bedingungen der Erhaltung und Förderung von Selbstständigkeit im höheren Lebensalter (SIMA). Teil XX: Demenzrisiken. Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie 16: 9-27

Vergheze J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H 2003: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. New England Journal of Medicine 348: 2508-2516

Zhang X, Li S, Zhang M 1999: Psychosocial risk factors of Alzheimer's disease. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 79: 335-338

Therapie des Morbus Alzheimer

Medizinische Ansätze für die Frühphase der Demenz

PROF. DR. MED. RAINER HELLWEG

Demenz und Gehirnalterung können als eine gestörte Balance zwischen neuronaler Schädigung einerseits und Reparaturvorgängen andererseits angesehen werden. Bei der Alzheimer-Demenz als häufigster neurodegenerativer Demenz geht man davon aus, dass der symptomatischen Phase eine 15 bis 30 Jahre dauernde präklinische Phase vorausgeht. Somit bestünde ein breites Zeitfenster für präventive Maßnahmen. Die Therapiestudien zur manifesten Alzheimer-Demenz legen den Schluss nahe, dass eine noch frühzeitigere therapeutische Intervention die Progression der Erkrankung auch zu einem früheren Zeitpunkt hemmen oder verzögern könnte. Wissenschaftlich valide Studiendaten zur präventiven Therapie stehen allerdings bislang aus.

Die Therapieziele bei demenziellen Erkrankungen sind heutzutage vielfältig – dazu zählen:

- Stillstand oder Verlangsamung der Progression,
- Verbesserung der Symptomatik (sowohl kognitiv als auch nichtkognitiv),
- möglichst langer Erhalt der noch vorhandenen Funktionen,
- Erleichterung der Pflege und
- möglichst langer Verbleib in der vertrauten Umgebung.

Zumindest für die Alzheimer-Demenz als häufigste Demenzerkrankung besteht allgemeiner Konsens, dass eine frühe medikamentöse Intervention von Vorteil ist. Es wäre wünschenswert, präventive Maßnahmen anzubieten, die den Ausbruch der Erkrankung tatsächlich ver-



*Prof. Dr. med.
Rainer Hellweg*

hindern könnten. Dazu gibt es zwar verschiedene denkbare Möglichkeiten, die allerdings noch Gegenstand der Forschung sind. Der tatsächliche Langzeiteffekt einer präventiven Therapie ist nach dem bisherigen Wissensstand noch offen, da entsprechende Studien bis jetzt nicht vorliegen bzw. nur über mehrjährige Untersuchungszeiträume durchführbar sind.

Man weiß jedoch, dass man nach Stellung einer Alzheimer-Diagnose durch die derzeit zur Verfügung stehenden Antidementiva den klinischen Verlauf günstig beeinflussen kann (Abbildung 14). Es ist daher vorstellbar, dass man durch eine noch frühere Intervention tatsächlich einen weiteren Zugewinn erzielen könnte. Denn je später die Therapie beginnt, desto weiter fortgeschritten ist die Erkrankung bereits und desto schneller werden die kogniti-

Frühzeitige Therapie bringt mehr Zugewinn

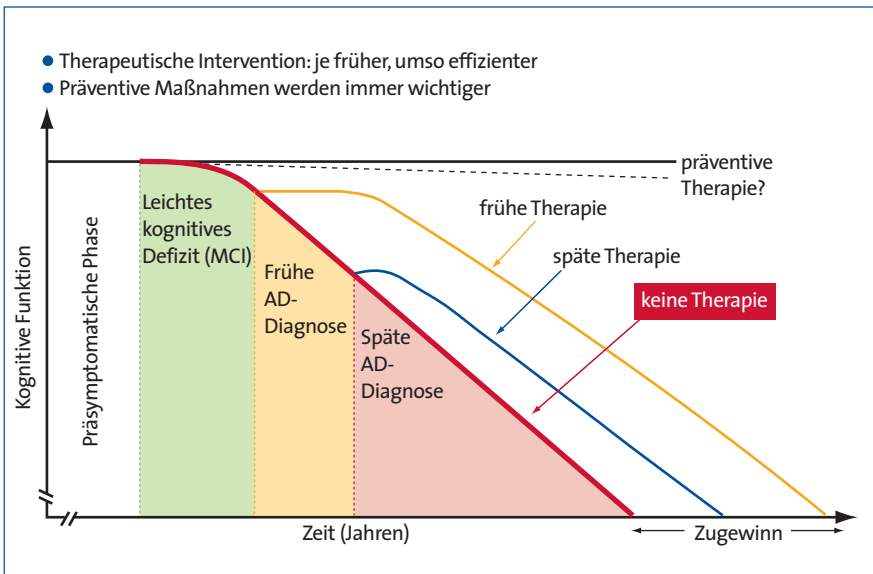


Abbildung 14: Für die manifeste Alzheimer-Demenz gilt: Therapie je früher, desto besser. Der Langzeiteffekt einer präventiven Therapie ist dagegen noch offen.

modifiziert nach Tumani, Neurologie, Universität Ulm

ven Funktionen und Alltagsaktivitäten in dem Ausmaß beeinträchtigt sein, dass der Patient pflegebedürftig wird und damit meist nicht mehr in seinem häuslichen Umfeld bleiben kann. Auf der anderen Seite kann man wahrscheinlich durch eine frühzeitige Intervention die kognitiven und funktionalen Fähigkeiten und damit auch die Lebensqualität des Patienten länger erhalten. Das heißt, dass die therapeutische Prävention möglichst frühzeitig erfolgen sollte und präventive Maßnahmen durchaus wichtig sind.

Vielfältige Therapieansätze

Bei Betrachtung der Pathogenese der Alzheimer-Demenz erscheint es sinnvoll, bereits dann eingreifen zu können, bevor es überhaupt zu pathologischen Veränderungen

Therapieansätze bei Alzheimer-Demenz

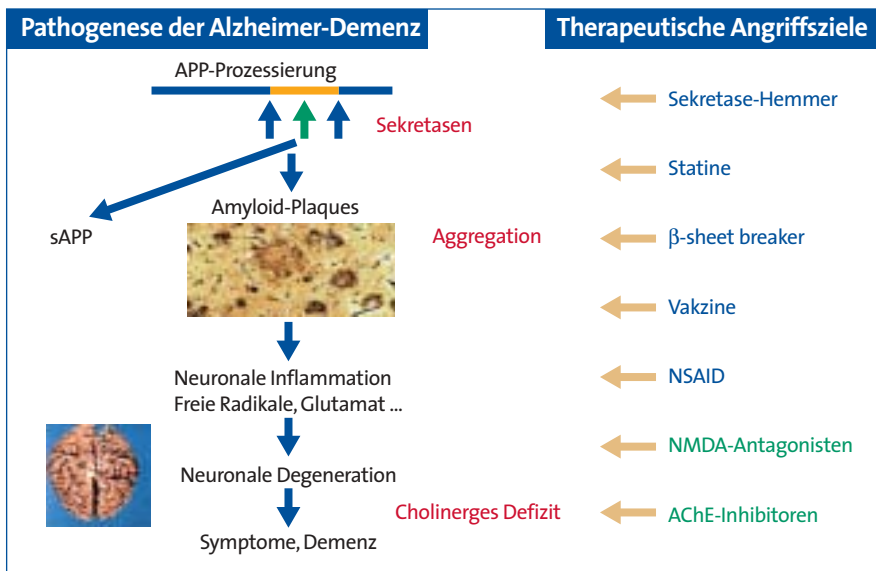


Abbildung 15: Trotz vielfältiger denkbarer Therapieansätze sind derzeit nur für zwei Substanzgruppen (grün) eine antidementive Wirksamkeit und Verträglichkeit belegt.

modifiziert nach Tumani, Neurologie, Universität Ulm

wie den Amyloid-Ablagerungen (Plaques) kommt (Abbildung 15). Davon sind wir weit entfernt. Letztlich werden heute erst nach der klinischen Diagnose der Erkrankung die kognitiven und alltäglichen Beeinträchtigungen symptomatisch beeinflusst. Dennoch gibt es aus der Grundlagenforschung und auch aus der Epidemiologie abgeleitete therapeutische Angriffsziele, die Gegenstand der aktuellen Forschung sind.

Dazu zählen die **Sekretase-Hemmer**, die in pathologische Amyloid-Bildungsprozesse eingreifen und so verhindern sollen, dass es zu den pathologischen Amyloid-Ablagerungen kommt. Darüber hinaus gibt es zumindest aus retrospektiven Studienauswertungen Hinweise, dass die Bildung von Amyloid-Plaques durch die Gabe von **Statinen** gehemmt werden könnte. In der vorklinischen Entwicklung befinden sich auch so genannte „**beta-sheet-breaker**“: Mit diesen wird versucht, diese pathologischen Amyloid-Plaques wieder aufzubrechen und das Amyloid wieder löslich zu machen. Auch an der **Vakzinierung** wird weiter geforscht, die klinischen Studien dazu sind aber vorübergehend ausgesetzt worden. Ein weiterer Ansatz ist der Versuch, die neuronalen Entzündungsreaktionen durch die Gabe von **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (NSAD) zu hemmen.

Die derzeit für die Alzheimer-Therapie zugelassenen Medikamente sind die **NMDA-Rezeptorantagonisten** – speziell Memantine – und die **Acetylcholinesterase-(AChE)-Inhibitoren**. Hier stellt sich die Frage, ob der Einsatz dieser in der Therapie der manifesten Erkrankung etablierten Medikamente auch schon im Stadium des Mild Cognitive Impairment (MCI) von Vorteil sein könnte.

AChE-Inhibitoren

Durch eine Vielzahl von neuropathologischen Arbeiten ist belegt, dass die kognitiven Einbußen mit dem Ausmaß des cholinergen Defizits im basalen Vorderhirn korrelieren (Abbildung 16). Es ist daher allgemein akzeptiert, dass kognitive

Leistungen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis sich sehr gut auf Störungen des cholinergen Systems im basalen Vorderhirn zurückführen lassen. Diese Beobachtungen führten zur Entwicklung von Substanzen, die den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt verhindern sollen. Die so entwickelten AChE-Inhibitoren können das cholinerge Defizit an den geschädigten Nervenzellen teilweise ausgleichen. Diese eher symptomatisch ausgerichtete Therapiestrategie führte in zahlreichen Studien insbesondere zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen.

NMDA-Rezeptorantagonisten

Als häufigster erregender Neurotransmitter im ZNS ist das Glutamat bei Alzheimer-Patienten von entscheidender Bedeutung. Diese Substanz ist in den anatomischen Regionen, die bei Morbus Alzheimer besonders betroffen sind, wie Neokortex und Hippokampus, zahlreich vorhanden. Die physiologische glutamaterge Neurotransmission am NMDA-(N-

Neurotransmitter-Systeme

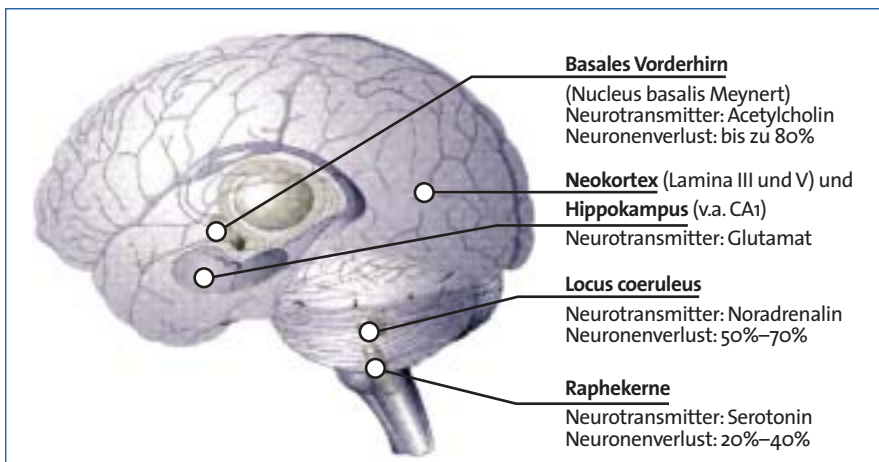


Abbildung 16: Von den degenerativen Veränderungen bei Alzheimer-Demenz sind sowohl cholinerge als auch glutamaterge Transmitter-Systeme in verschiedenen Gehirnbereichen betroffen. modifiziert nach T. Arendt, aus: Demenzen, K. Beyreuther et al., Thieme 2002

Methyl-D-Aspartat-)Rezeptor bildet darüber hinaus die Grundlage für das Lernen und die Gedächtnisbildung.

Bedeutung von Glutamat

Im Ruhezustand befindet sich Glutamat im präsynaptischen Neuron, der NMDA-Rezeptor des postsynaptischen Neurons ist durch Magnesium blockiert. Trifft infolge eines Lernvorganges ein Lernsignal ein, wird Glutamat in den synaptischen Spalt freigesetzt, und die Konzentration im synaptischen Spalt steigt kurzfristig an. Magnesium verlässt auf Grund seiner Bindungseigenschaften den mit dem NMDA-Rezeptor assoziierten Ionenkanal, Kalziumionen können in das postsynaptische Neuron einströmen und führen durch nachgeschaltete Second-Messenger-Vorgänge zur Lernsignalwahrnehmung (Abbildung 17).

Bedeutung des NMDA-Rezeptors bei der glutamatergen Transmission

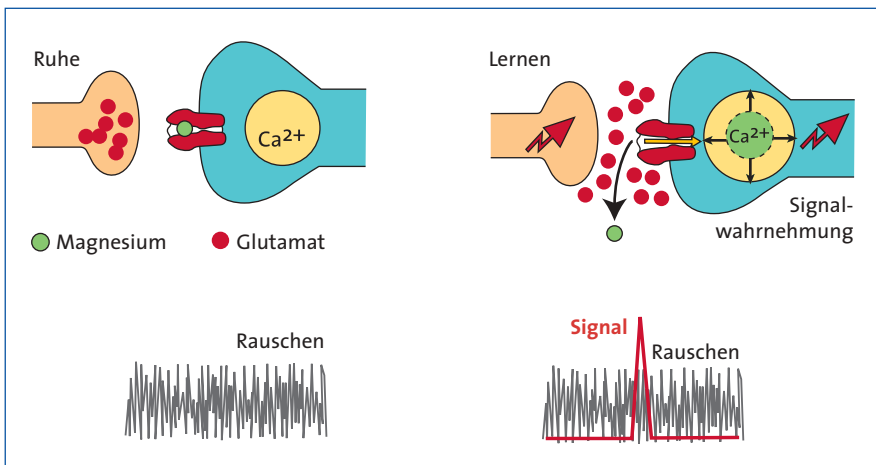


Abbildung 17: Eine Depolarisation führt am NMDA-Rezeptor zur Lösung des Magnesiumions und damit zum Einstrom von Kalzium. Über die Erhöhung des intrazellulären Kalziums erfolgt die Weiterleitung des Nervensignals am postsynaptischen Neuron.

nach Danysz et al., 2000 Neurotox Res 2, 85-97

Bei neurodegenerativen Zuständen wie z.B. bei Hypoxie oder Amyloid-Überlagerungen ist tierexperimentell übereinstimmend gezeigt worden, dass die glutamaterge Neurotransmission chronisch überstimuliert ist (Abbildung 18). Diese chronische Überstimulation des glutamatergen Systems hat zur Folge, dass der endogene Verschluss des NMDA-Rezeptors nicht mehr wirksam ist und es damit zu einer Überladung der nachgeschalteten Neurone durch Kalzium kommt. Das hat wiederum zur Folge, dass das ursprünglich niedrige „Hintergrundrauschen“ erhöht wird und eingehende Signale darunter gar nicht mehr als spezifische Signale erkannt werden können. Längerfristig kommt es durch die permanente Kalziumüberlagerung zu einer Degeneration der nachgeschalteten Neurone. Zusammengefasst führt also eine Überaktivie-

Neurodegenerative Demenz

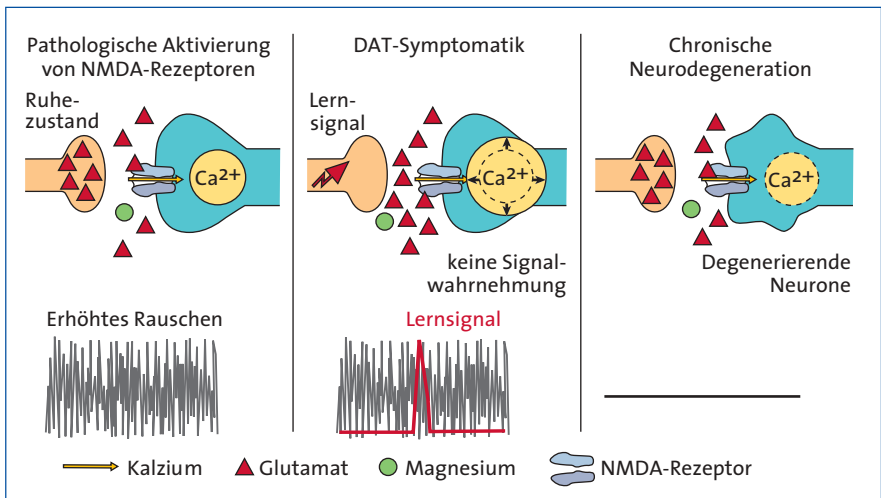


Abbildung 18: Eine chronische Überstimulation des glutamatergen Systems hat zur Folge, dass der Magnesium-„Verschluss“ des NMDA-Rezeptors nicht mehr wirksam ist. Dies erhöht das „Hintergrundrauschen“ und führt letztlich zur Nervendegeneration.

nach Danysz et al., 2000 Neurotox Res 2, 85-97

Neurodegenerative Demenz und Memantine

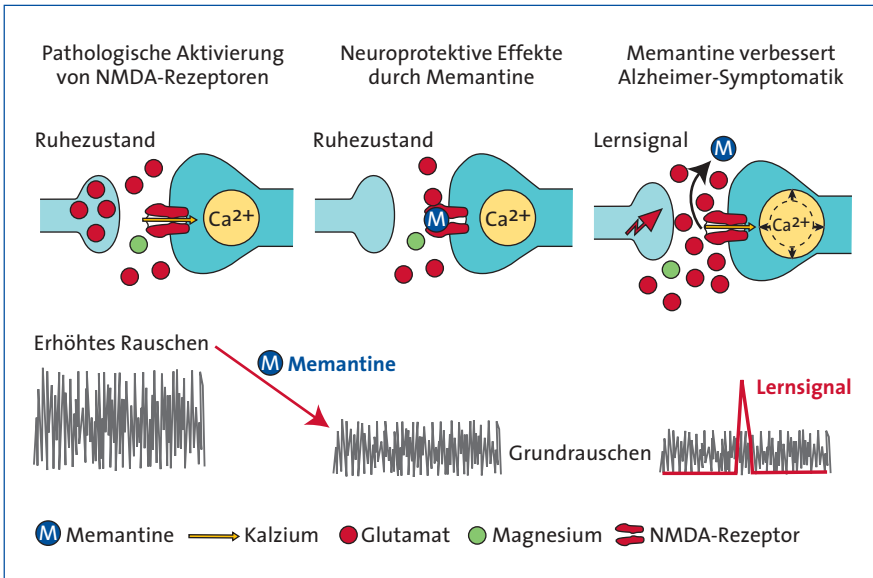


Abbildung 19: Wirkmechanismus des NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine.
nach Danysz et al., 2000 *Neurotox Res* 2, 85-97

zung des glutamatergen Systems zu einer Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung und letztlich zur Neuronendeneration.

Wirkungsmechanismus von Memantine

Der NMDA-Rezeptorantagonist Memantine ist, im Vergleich zu Magnesium, in der Lage, auch bei pathologisch erhöhten Glutamat-Konzentrationen an den NMDA-Rezeptor zu binden. Damit wird das „Hintergrundrauschen“ einer ansonsten pathologischen Stimulation wieder auf ein normales Maß reduziert. Da es sich um eine reversible Blockade des Rezeptors handelt, wird der Rezeptor bei einer eingehenden physiologischen Stimulation (z.B. Lernsignal) wieder freige-

Kognitive Veränderungen

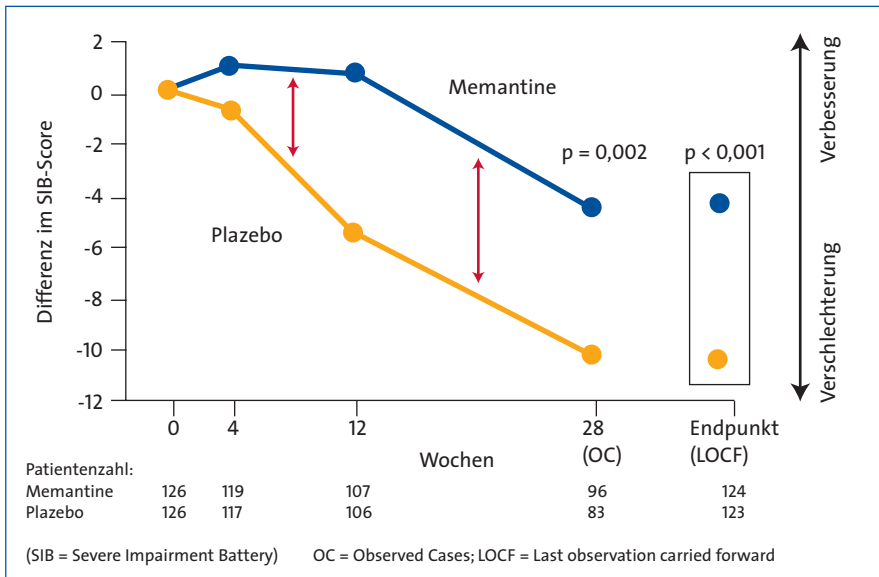


Abbildung 20: Die kognitive Leistung kann durch Memantine länger erhalten werden.

Reisberg et al., 2003

geben, um den für die Weiterleitung des spezifischen Signals notwendigen Kalziumeinstrom zu ermöglichen (Abbildung 19).

Klinische Studien mit Memantine

Es gibt zwei wichtige klinische Studien, die bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Alzheimer-Demenz belegen konnten, dass Memantine eine wirksame und gut verträgliche antidementive Therapie ist. Beide Studien wurden multizentrisch, doppelblind und plazebokontrolliert durchgeführt. In der US-Studie (Reisberg B et al., N Engl J Med 2003; 348: 1333-1341) führte die Gabe von Memantine im Vergleich zu Plazebo zu einer signifikanten Verzögerung

der kognitiven funktionalen und globalen Einbußen (Abbildung 20). Dadurch wurden auch notwendige Heimeinweisungen verzögert und die pro Patient benötigte Betreuungszeit reduziert.

Kombination zweier Wirkprinzipien

Da auch die cholinergen Zellkörper im basalen Vorderhirn glutamaterg stimuliert werden, ist die Annahme nahe liegend, dass eine glutamaterge Übererregung auch zur Schädigung der cholinergen Neurone führt. Hierin könnte der besondere Nutzen einer Kombinationstherapie mit AChE-Inhibitoren und dem NMDA-Antagonisten Memantine liegen.

Besserer Erhalt der Kognition unter Kombinationstherapie

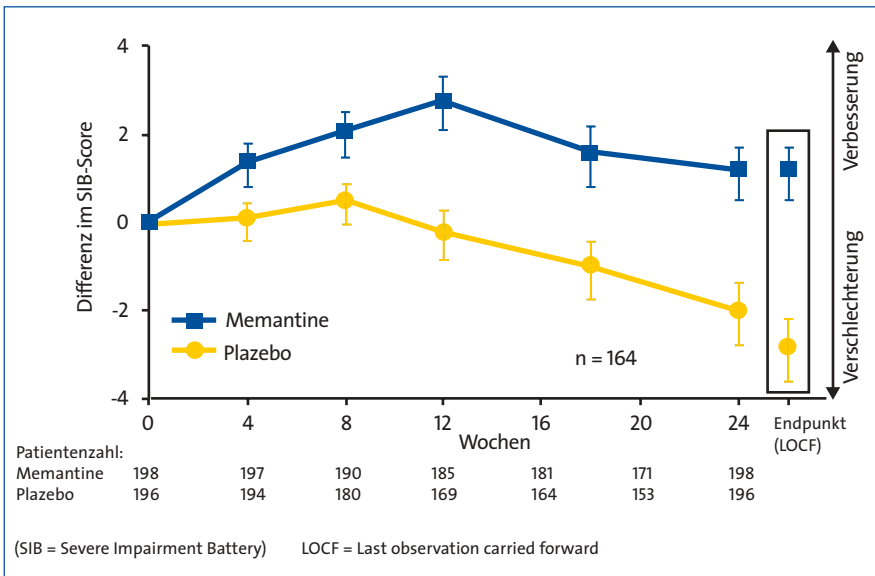


Abbildung 21: Auch Patienten, die bereits auf eine fixe Dosis Donepezil eingestellt sind, profitieren von einer Memantine-Therapie. nach Tariot et al., 2003

Darauf deutet auch das Ergebnis einer aktuellen Therapiestudie hin, in der die Kombination des AChE-Inhibitors Donepezil mit Memantine bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Alzheimer-Demenz geprüft wurde (Tariot et al., JAMA 2004; 291: 317-324). Alle Studienteilnehmer waren bereits auf eine stabile Dosis Donepezil eingestellt und erhielten über 24 Wochen randomisiert und doppelblind entweder Memantine (20 mg/Tag) oder Plazebo (Abbildung 21).

Gegenüber der Monotherapie mit dem AChE-Hemmer konnte für die kombinierte Gabe mit Memantine eine signifikante Überlegenheit belegt werden. Die Kombinationstherapie zeigte eine klinisch relevante Wirksamkeit in den Bereichen Kognition, Alltagskompetenz, klinischer Gesamteindruck und Verhalten verglichen zur AChE-Hemmer-Monotherapie. Die kognitive Leistung wurde durch die zusätzliche Gabe von Memantine verbessert, während sie sich unter Donepezil-Monotherapie weiter verschlechterte. Gleichzeitig erwies sich Memantine als sicher und gut verträglich.

Fazit für die Praxis

Zu den Möglichkeiten der pharmakologischen Prävention der manifesten Demenz ist die Studienlage bisher dürftig. Grundsätzlich besteht jedoch ein breites Zeitfenster für präventive Maßnahmen. Wenn auch die präventive Einnahme von Medikamenten bei MCI-Patienten derzeit noch nicht empfohlen werden kann, werden bereits erste Behandlungsstudien bei diesen Patienten durchgeführt. Bis die Ergebnisse vorliegen, ist jedem, der einer degenerativen Demenzerkrankung vorbeugen will, zumindest ein gesunder Lebensstil schon im mittleren Lebensalter anzuraten – dazu zählen fettarme und vitaminreiche Ernährung sowie anregende soziale und körperliche Aktivität.

Der Demenz Paroli bieten:

Experten fordern Prävention und frühe therapeutische Intervention

Vorbeugen ist besser als heilen – dies dürfte nach Einschätzung aller Experten auch für die Alzheimer-Demenz gelten. Nach heutiger Vorstellung geht der manifesten Demenzerkrankung ein 15 bis 30 Jahre dauerndes präklinisches Stadium voraus, das bereits verschiedene Ansatzmöglichkeiten zur Prävention bietet. Über den heutigen Kenntnisstand zu Diagnostik und Intervention in präklinischen Stadien der Alzheimer-Demenz lässt sich Folgendes festhalten:

- Unter einem Mild Cognitive Impairment (MCI) versteht man eine subjektiv wahrnehmbare Gedächtnisstörung, die sich auch in Tests objektivieren lässt. Im Unterschied zur Demenz sind aber die Alltagsaktivitäten noch nicht beeinträchtigt.
- Innerhalb von zwei Jahren entwickeln 15 bis 20 % der MCI-Patienten eine manifeste Demenz.
- Mit einer frühzeitigen Diagnose und therapeutischen Intervention könnte möglicherweise eine Konversion vom MCI zur Demenz verhindert oder zumindest hinausgezögert werden.
- Viele vaskuläre Risikofaktoren erhöhen auch das Demenzrisiko. Daher sollten zur Demenzprävention Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie, arterielle Hypertonie und Übergewicht vermieden werden.
- Ein unabhängiger Risikofaktor sowohl für vaskuläre als auch für degenerative Demenzformen ist nach der aktuellen Datenlage der erhöhte Homocystein-Spiegel. Mit preiswerten Maßnahmen in Form der Substitution der Vitamine B₆ und B₁₂ sowie von Folsäure ist eine Beeinflussung dieses Risikofaktors möglich.
- Die Demenzprävention kann bereits im mittleren Lebensalter durch eine veränderte Lebensführung beginnen. Eine

gesunde Ernährung, geistige Betätigung und eine ausreichende Bewegung tragen dabei zur Risikoreduktion bei.

- Das Risiko der Entwicklung einer degenerativen Demenzerkrankung wird vom kognitiven Ausgangsniveau sowie von der kognitiven Aktivität bestimmt.
- Durch eine Kombination aus kognitivem und psychomotorischem Training lässt sich das Demenzrisiko offenbar am besten senken.
- Die Therapiestudien zur manifesten Alzheimer-Demenz legen den Schluss nahe, dass eine noch frühzeitigere therapeutische Intervention die Progression der Erkrankung auch zu einem früheren Zeitpunkt hemmen könnte. Wissenschaftlich fundierte Studiendaten zur präventiven Therapie stehen allerdings bislang aus.

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 und Institutionen nur wenig voneinander wissen – vor allem zu wenig, um Synergismen zu erzeugen oder fehlerhafte Versorgungsstrukturen zu verbessern. Hier will das Zukunftsforum Hilfeleistung 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 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.

Zu den folgenden Themenbereichen haben bisher Workshops stattgefunden:

- „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“
- „Demenz – Prävention und Erkennung von Risikofaktoren“
- „Sprech- und Schluckstörungen – Problemfeld in der Demenztherapie“
- „Demenz – Die Rolle des Apothekers in der Demenzberatung“
- „Versorgung von Demenzkranken – Chancen und Risiken nach der Gesundheitsreform 2004“
- „Qualitätsgesicherte Heimbetreuung für Demente – Wohin geht der Weg?“
- „Frühformen der Demenz – Früherfassung, Risikofaktoren und Prävention bei MCI“

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 vor allem an die betreuenden Angehörigen, aber auch an Interessierte aus dem Pflegebereich. Vor allem für diese Zielgruppe wurden Broschüren vom Zukunftsforum Demenz entwickelt. Weiterführende Informationen sind erhältlich unter:

Günter Sauerbrey – Angelika Ramm-Fischer
 Zukunftsforum Demenz
 Eckenheimer Landstr. 100, 60318 Frankfurt am Main

Dokumentationsbände zu unterschiedlichen Workshops des „Zukunftsforum Demenz“:

- „Demenz – auf dem Weg zu einem Disease-Management-Programm?“
- „Demenzkranke – 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
- „Sprech- und Schluckstörungen – Problemfeld in der Demenztherapie“
Dokumentationsband zum 9. Workshop
- „Demenz – Die Rolle des Apothekers in der Demenzberatung“
Dokumentationsband zum 10. Workshop
- „Versorgung von Demenzkranken – Chancen und Risiken nach der Gesundheitsreform 2004“
Dokumentationsband zum 11. Workshop
- „Qualitätsgesicherte Heimbetreuung für Demente – Wohin geht der Weg?“
Dokumentationsband zum 12. Workshop
- „Frühformen der Demenz – Früherfassung, Risikofaktoren und Prävention bei MCI“
Dokumentationsband zum 13. 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

**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