

---

# Die Alzheimer-Krankheit

Alexander Kurz

## *1. Häufigkeit und demographische Entwicklung*

Die Hirnkrankheit, die Alois Alzheimer im Jahr 1906 als Erster beschrieb,<sup>1</sup> galt lange Zeit als seltenes neurologisches Leiden des mittleren Lebensalters und spielte in den Lehrbüchern der Psychiatrie oder Neurologie nur eine Nebenrolle. Der Münchner Forscher war aber schon 1911 zu der Auffassung gelangt, dass die von ihm entdeckte präsenile Erkrankung in klinischer und neuropathologischer Hinsicht mit der viel häufigeren senilen Demenz gleichzusetzen war.<sup>2</sup> Die Bedeutung dieser Erkenntnis offenbarte sich jedoch erst 60 Jahre später.<sup>3</sup> Inzwischen hatte die Lebenserwartung in westlichen Ländern um 20 Jahre zugenommen. Damit einhergehend war die Häufigkeit der senilen Demenz dramatisch angestiegen, sodass sie jetzt als ein erstrangiges soziales und ökonomisches Problem wahrgenommen wurde. Wenn die Geistesschwäche der Hochbetagten nichts anderes war als die spät im Leben auftretende Variante der ursprünglich an einer viel jüngeren Patientin beobachteten Pathologie, musste die Alzheimer-Krankheit als eines der häufigsten Gesundheitsprobleme in der zweiten Lebenshälfte gelten. Sie hatte eine einzigartige Karriere vom exotischen Einzelfall zur Volkskrankheit durchlaufen. Die gegenwärtigen Hochrechnungen gehen davon aus, dass sich die Zahl der Krankheitsfälle in Deutschland aufgrund der weiter steigenden Langlebigkeit von gegenwärtig rund 600.000 auf das Doppelte im Jahr 2050 erhöhen wird.<sup>4</sup> Eine große sozialmedizinische und ge-

sundheitsökonomische Bedeutung erlangt die Alzheimer-Krankheit, weil sie bei einem großen Teil der Altersbevölkerung über lange Zeit zu einer hochgradigen Pflegebedürftigkeit führt. Die wichtigsten Komponenten der durch sie hervorgerufenen Gesundheitskosten entfallen auf die unbezahlten Leistungen der Angehörigen und auf die Aufwendungen für institutionelle Langzeitpflege.

## *2. Pathologische Veränderungen im Gehirn*

Die Alzheimer-Krankheit gehört zu den neurodegenerativen Prozessen, bei denen Fehler bei der Verarbeitung von Proteinen zu abnormen Ablagerungen im Gehirn führen, die auf unterschiedlichen Wegen das Absterben von Nervenzellen hervorrufen. Die pathologischen Vorgänge beginnen viele Jahre, möglicherweise sogar Jahrzehnte vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome. Diese werden erst manifest, wenn der Krankheitsprozess zu einer Schädigung großer Teile der Hirnrinde geführt hat. Betroffen sind zwei Proteine; eines davon ist in der Zellmembran verankert (Amyloid-Vorläuferprotein), das zweite dient im Zellinneren zur Stabilisierung von Transportstrukturen (Tau). Aus dem Amyloid-Vorläuferprotein wird durch zwei nacheinander in Aktion tretende Enzyme ( $\beta$ -Sekretase und  $\gamma$ -Sekretase) die  $\beta$ -Amyloid-Sequenz herausgeschnitten. Dieses Fragment bildet kleine Komplexe (Oligomere), von denen ausgeprägte schädliche Wirkungen auf Nervenzellen ausgehen. Sie beeinträchtigen die Funktionsfähigkeit von Mitochondrien, in denen die Energie erzeugt wird, die unter anderem für die Signalweiterleitung im Gehirn erforderlich ist. Darüber hinaus lösen sie eine entzündliche Reaktion aus, welche die Überlebensfähigkeit von Nervenzellen zusätzlich einschränkt. Aus den kleinen Amyloid-Komplexen entstehen in einem weiteren Schritt ausgedehnt-

te, fleckförmige und unlösliche Ablagerungen, die unter dem Lichtmikroskop sichtbar sind (Plaques). Ob auch diese dauerhaften Amyloid-Ablagerungen noch eine Gefahr für die Nervenzellen darstellen, ist nicht eindeutig geklärt. Das Stützprotein Tau wird aufgrund eines Ungleichgewichts von Enzymen im Übermaß mit Phosphat beladen. Als Folge davon löst es sich von den Transportstrukturen ab und verklebt zu langgestreckten, spiralförmig verdrehten Bündeln. Auch diese intrazellulären Gebilde sind bei ausreichender Vergrößerung für das Auge erkennbar. Zusammen mit den Plaques bilden sie die pathologischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit. In ihrer Summe führen die geschilderten Vorgänge zu einem vorzeitigen Absterben von Nervenzellen in bestimmten Teilen des Gehirns. In der Hirnrinde sind vor allem der Schläfenlappen und der Scheitellappen betroffen. Diese Lokalisation erklärt das klinische Symptomprofil, in dessen Vordergrund Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Sprache und der Orientierungsfähigkeit stehen. Ein hochgradiger Verlust von Nervenzellen ereignet sich aber auch in bestimmten Kerngebieten des Hirnstammes, beispielsweise im Meynertschenschen Basalkern. Von ihm geht die durch Acetylcholin vermittelte Signalübertragung aus, die für die Funktionen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit besonders wichtig ist. Auch noradrenerge und serotonerge Hirnstammkerne können in Mitleidenschaft gezogen werden. Damit hängt die Entstehung der Verhaltensänderungen zusammen, die bei vielen Patienten zur Minderung der geistigen Leistungsfähigkeit und der Alltagsbewältigung hinzukommen. Am häufigsten sind Unruhe, Antriebslosigkeit, aggressive Reaktionen und depressive Verstimmung.

Die charakteristischen Gewebeeränderungen im Gehirn stehen in keinem engen Zusammenhang mit den klinischen Symptomen. In rund 10 % der Fälle tritt trotz stärkster Ausprägung von Plaques und Neurofibrillenbün-

deln zu Lebzeiten keine schwerwiegende Hirnleistungsstörung auf.<sup>5</sup> Bei Patienten mit intensiver Ausbildung oder hoher beruflicher Qualifikation führt dasselbe Maß an Gewebeeränderungen zu geringeren Symptomen.<sup>6</sup> Zusätzlich vorhandene durchblutungsbedingte Schäden dagegen begünstigen das Auftreten klinischer Krankheitszeichen.<sup>7</sup>

### *3. Gegenwärtige Behandlungsmöglichkeiten*

Die Wirksamkeit der gegenwärtigen Medikamente zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit ist nach Intensität und Dauer sehr begrenzt. Das liegt daran, dass sie am falschen Ende der pathologischen Kaskade angreifen. Sie gleichen einen Mangel an Überträgerstoffen aus, der erst dann zustande kommt, wenn weite Bereiche des Gehirns zerstört sind. Unter der Behandlung mit diesen Arzneimitteln bleiben das geistige Leistungsvermögen und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaufgaben der Patienten im Durchschnitt mehrere Monate länger erhalten als ohne Therapie. Es kommt aber weder zu einer spürbaren Verbesserung der Funktionsfähigkeit im täglichen Leben noch zu einer dauerhaften Verlangsamung des Symptomverlaufs.<sup>8</sup> Ebenso wichtig wie der Aufschub des Fortschreitens der Symptome ist es in vielen Fällen, die Verhaltensstörungen zu behandeln, die im Verlauf der Krankheit unweigerlich auftreten. Um sie zu mildern, werden bevorzugt moderne Antidepressiva und Neuroleptika eingesetzt. Dies muss jedoch mit großer Vorsicht geschehen, weil Demenzkranke gegenüber den Nebenwirkungen dieser Arzneimittel besonders empfindlich sind.<sup>9</sup> Nicht-pharmakologische Behandlungsformen sind darüber hinaus geeignet, die Therapie mit Medikamenten zu ergänzen. Regelmäßige Anregung trägt dazu bei, die geistige Leistungsfähigkeit aufrechtzuerhalten,<sup>10</sup> die systematische Vermittlung von nützlichen Informationen unterstützt

die Alltagsbewältigung,<sup>11</sup> eine geeignete Beschäftigung fördert die Stimmung der Patienten,<sup>12</sup> der Rückgriff auf persönliche Erinnerungen erhöht ihr Wohlbefinden,<sup>13</sup> und ein maßvolles körperliches Fitnessstraining hat positive Auswirkungen auf ihre Beweglichkeit und Eigenständigkeit.<sup>14</sup>

#### *4. Künftige Therapieformen*

Die gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten sind kein geeignetes Rüstzeug gegen ein Gesundheitsproblem von der Dimension einer Volkskrankheit. Ziel der Therapie muss es sein, die Bürde der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen zu erleichtern, aber auch die Belastung der Gesellschaft zu verringern. Hierfür genügt es nicht, wenn die Behandlung erst dann beginnt, wenn der Krankheitsprozess bereits zu einer schweren Hirnleistungsstörung und zur Pflegebedürftigkeit geführt hat. Auch reicht es nicht aus, das Fortschreiten der Symptome nur für wenige Monate hinauszuzögern. Gegenwärtig wird in klinischen Studien eine Vielzahl von neuartigen pharmakologischen Behandlungsansätzen erprobt, deren Ziel es ist, den fortschreitenden Untergang von Nervenzellen zu verlangsamen.<sup>15</sup> Die meisten dieser Strategien versuchen, die fehlerhaften Stoffwechselfvorgänge zu verhindern oder rückgängig zu machen, die zur Entstehung der Amyloid-Ablagerungen führen. Durch Hemmung der Enzyme  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase könnte es gelingen, die Entstehung der schädlichen Amyloid-Fragmente zu unterbinden. Moleküle werden synthetisiert, die sich an kurzkettige Amyloid-Komplexe heften und dadurch deren Zusammenlagerung zu den Plaques verhindern. Durch Stimulierung der körpereigenen Abwehr mittels aktiver und passiver Impfstoffe versucht man, die bereits entstandenen Ablagerungen aufzulösen und abzuräumen. Darüber hinaus werden Substanzen untersucht, welche der Schädigung von

Mitochondrien oder der Verklumpung von Tau zu den Neurofibrillenbündeln entgegenwirken. Bisher haben die klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit dieser neuartigen Behandlungsformen aber keinen überzeugenden Vorteil gegenüber den bisherigen symptomatischen Therapiemöglichkeiten erkennen lassen. Allerdings zeichnet sich ab, dass sie ein völlig anderes Spektrum von Nebenwirkungen besitzen als die herkömmlichen Alzheimer-Medikamente.

### *5. Vorbeugung*

Die neurodegenerative Kaskade der Alzheimer-Krankheit hat sehr viele Facetten und ist eng mit der Hirnalterung verwoben, sodass für eine primäre Vorbeugung gegenwärtig kein Ansatzpunkt erkennbar ist. Möglich erscheint jedoch eine sekundäre Prävention mit dem Ziel, das Auftreten von klinischen Symptomen so weit hinauszuschieben, dass zu Lebzeiten weder eine schwere Hirnleistungsstörung eintritt noch der Zustand der Pflegebedürftigkeit erreicht wird. Theoretisch könnte dieses Ergebnis auf zwei Wegen erreichbar sein: durch die Verlangsamung des pathologischen Prozesses oder durch Stärkung der Widerstands- und Kompensationsfähigkeit des Gehirns gegenüber diesem Prozess. Die Anwendung von präventiven Strategien setzt die Identifikation von Personen mit sehr hohem Erkrankungsrisiko voraus; die Krankheit muss im symptomfreien oder symptomarmen Stadium zuverlässig erkannt werden. Zu den pharmakologischen Interventionen, die im Hinblick auf eine Verlangsamung der Neurodegeneration erprobt worden sind, zählen Lipidsenker,<sup>16</sup> Vitamine und Antioxidanzien,<sup>17</sup> Entzündungshemmer<sup>18</sup> und Omega-3-Fettsäuren.<sup>19</sup> Für keine dieser Substanzen haben sich Hinweise auf eine potenzielle vorbeugende Wirkung erge-

ben. Eine vielversprechende Möglichkeit, die Widerstandsfähigkeit des Gehirns gegen neurodegenerative Veränderungen zu stärken, ist die Reduktion von Komorbidität. Besonders naheliegend ist es, dem Auftreten von zerebrovaskulären Schäden entgegenzuwirken, die bei älteren Patienten sehr häufig gleichzeitig neben der Alzheimer-typischen Pathologie anzutreffen sind. Bisher konnte aber nicht nachgewiesen werden, dass die Behandlung von vaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes die Inzidenz von Hirnleistungsstörungen senken kann.<sup>20</sup> Ob Faktoren der Lebensführung wie körperliche Aktivität eine präventive Wirkung haben, ist schwer nachzuweisen. Positive Belege für diese Annahme gibt es bisher nicht.<sup>21</sup>

## *6. Versorgung*

Es ist zu befürchten, dass die gegenwärtig verfügbaren und in Erprobung befindlichen therapeutischen Möglichkeiten der dramatischen Zunahme der Krankheitsfälle in den kommenden Jahren nichts entgegensetzen können. Auch werden sie nicht verhindern, dass die Betroffenen das Stadium der Pflegebedürftigkeit erreichen und in die völlige Abhängigkeit von ihren Nächsten geraten. Aus diesem Grund ist es zwar unumgänglich, die Entwicklung von Medikamenten voranzutreiben, gleichzeitig müssen aber die Versorgungsstrukturen für Patienten und Angehörige ausgebaut werden. Das wichtigste soziale Stützsystem für ältere Menschen mit Hirnleistungsstörungen ist bisher die Familie. Diese traditionelle Versorgungsstruktur gelangt aber an die Grenzen ihrer Tragfähigkeit, weil die Zahl der Personen, die für die Pflege der Kranken in der Familie zur Verfügung stehen, aufgrund der verstärkten berufsbedingten Mobilität und der zunehmenden Berufstätigkeit von Frauen abnehmen wird. Darüber hinaus ist damit zu rechnen, dass ein

wachsender Anteil von älteren Menschen mit schweren Hirnleistungsstörungen allein leben wird und nicht über den Rückhalt einer partnerschaftlichen Bindung oder eines Familienverbandes verfügen kann. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, pflegende Familienmitglieder bei ihrer schweren Aufgabe zu unterstützen und zu entlasten und geeignete Versorgungsstrukturen für alleinstehende Patienten zu schaffen. Es bedarf einer den individuellen Bedürfnissen und den stadienabhängigen Erfordernissen entsprechenden Kette von ambulanten, teilstationären und stationären Einrichtungen. Dazu zählen Beratungsmöglichkeiten für Patienten und Angehörige, betreutes Einzelwohnen, ambulante Ergotherapie, Physiotherapie und Psychotherapie für Patienten im frühen klinischen Krankheitsstadium, Institutionen der Tagespflege, Wohngemeinschaften für Patienten und spezialisierte Pflegeheime. Die Schaffung derartiger Versorgungsstrukturen muss begleitet werden von der Entwicklung umsichtiger Koordinations- und Steuerungsmechanismen.

### *Literatur*

- Alzheimer, A.*: Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. In: *Neurologisches Centralblatt* 25 (1906), 1134.
- Alzheimer, A.*: Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. In: *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4 (1911), 356–385.
- Bickel, H.*: Demenzen im höheren Lebensalter. Schätzungen des Vorkommens und der Versorgungskosten. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 34 (2001), 108–115.
- Farlow, M. R. / Pejovic, M. L. M. V.*: Treatment options in Alzheimer's disease: Maximizing benefit, managing expectations. In: *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 25 (2008), 408–422.
- Fotuhi, M. / Mohassel, P. / Yaffe, K.*: Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. In: *Nature Clinical Practice Neurology* 5 (2009), 140–152.

- Graff, M. J. L. / Vernooij-Dassen, M. J. M. / Thijssen, M. / Dekker, J. / Hoefnagels, W. H. L. / Olde-Rikkert, M. G. M.*: Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: A randomized controlled trial. In: *Journal of Gerontology* 62A (2007), 1002–1009.
- Kandish N. / Feldman H. H.*: Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. In: *Journal of the Neurological Sciences* 2009 (in press).
- Katzman, R.*: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. In: *Archives of Neurology* 33 (1976), 217–218.
- Onder, G. / Zanetti, O. / Giacobini, E. / Frisoni, G. B. / Bartorelli, L. / Carbone, G. / Lambertucci, P. / Siveri, M. C. / Bernabei, R.*: Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. In: *British Journal of Psychiatry* 187 (2005), 450–455.
- Orrell, M. / Spector, A. / Thorgrimsen, L. / Woods, B.*: A pilot study examining the effectiveness of maintenance cognitive stimulation therapy (MCST) for people with dementia. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 20 (2005), 446–451.
- Pope, S. K. / Shue, V. M. / Beck, C.*: Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? In: *Annual Review of Public Health* 24 (2003), 111–132.
- Riley, K. P. / Snowden, D. A. / Markesbery, W. R.*: Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: Findings from the Nun Study. In: *Annals of Neurology* 51 (2002), 567–577.
- Salloway, S. / Mintzer, J. / Weiner, M. F. / Cummings, J. L.*: Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & Dementia* 4 (2008), 65–79.
- Santana-Sosa, E. / Berriopedro, M. I. / López-Mojares, L. M. / Pérez, M. / Lucia, A.*: Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients. In: *International Journal of Sports Medicine* 29 (2008), 1–6.
- Schneider, J. A. / Wilson, R. S. / Bienias, J. L. / Evans, D. A. / Bennett, D. A.*: Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. In: *Neurology* 62 (2004), 1148–1155.
- Sink, K. M. / Holden, K. F. / Yaffe, K.*: Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. In: *Journal of the American Medical Association* 293 (2005), 596–608.

- Stephan, B. C. M. / Brayne, C.:* Vascular factors and prevention of dementia. In: *International Review of Psychiatry* 20 (2008), 344–356.
- Stern, Y.:* The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. In: *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 25 (2003), 589–593.
- Szekely, C. A. / Town, T. / Zandi, P. P.:* NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. In: *Subcellular Biochemistry* 42 (2007), 229–248.
- Wang, J. J.:* Group reminiscence therapy for cognitive and affective function of demented elderly in Taiwan. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22 (2007), 1235–1240.

### *Anmerkungen*

- <sup>1</sup> Alzheimer 1911.
- <sup>2</sup> Alzheimer 1906.
- <sup>3</sup> Katzman 1976.
- <sup>4</sup> Bickel 2001.
- <sup>5</sup> Riley et al. 2002.
- <sup>6</sup> Stern 2003.
- <sup>7</sup> Schneider et al. 2004.
- <sup>8</sup> Farlow / Pejovic 2008.
- <sup>9</sup> Sink et al. 2005.
- <sup>10</sup> Orrell et al. 2005.
- <sup>11</sup> Onder et al. 2005.
- <sup>12</sup> Graff et al. 2007.
- <sup>13</sup> Wang 2007.
- <sup>14</sup> Santana-Sosa et al. 2008.
- <sup>15</sup> Salloway et al. 2008.
- <sup>16</sup> Kandish / Feldman 2009.
- <sup>17</sup> Szekely et al. 2007.
- <sup>18</sup> Szekely et al. 2007.
- <sup>19</sup> Fotuhi et al. 2009.
- <sup>20</sup> Stephan / Brayne 2008.
- <sup>21</sup> Pope et al. 2003.