

Fortbildungsveranstaltung

im Rahmen des Programms

„Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe“

der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

zum Thema

Gegen das Vergessen –

**Aktuelles aus der experimentellen
Alzheimerforschung**

16. März 2011

am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig,
Jahnallee 59 , 04109 Leipzig

Amyloid-Pathologie bei der Alzheimerschen Erkrankung – vom Mechanismus zur Therapie

Prof. Dr. Steffen Roßner

Paul Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig
Email: rossn@medizin.uni-leipzig.de

Seit der Identifizierung von Abeta-Peptiden als Hauptkomponente des in senilen Plaques von Alzheimer-Patienten abgelagerten Materials in den 1980er Jahren, wurden die Mechanismen der Abeta-Bildung intensiv untersucht. Dabei zeigte sich, dass Abeta-Peptide auch während des physiologischen Stoffwechsels durch proteolytische Spaltung des Amyloidvorläuferproteins (engl. *amyloid precursor protein* – APP) gebildet werden (s. **Abb. 1**: Bildung von Abeta-Peptiden im beta-Sekretase-Weg). Somit ist nicht die Bildung von Abeta-Peptiden *per se* pathogen, sondern (a) deren vermehrte Bildung, (b) deren verzögerter Abbau oder (c) die Bildung besonderer Formen von Abeta-Peptiden.

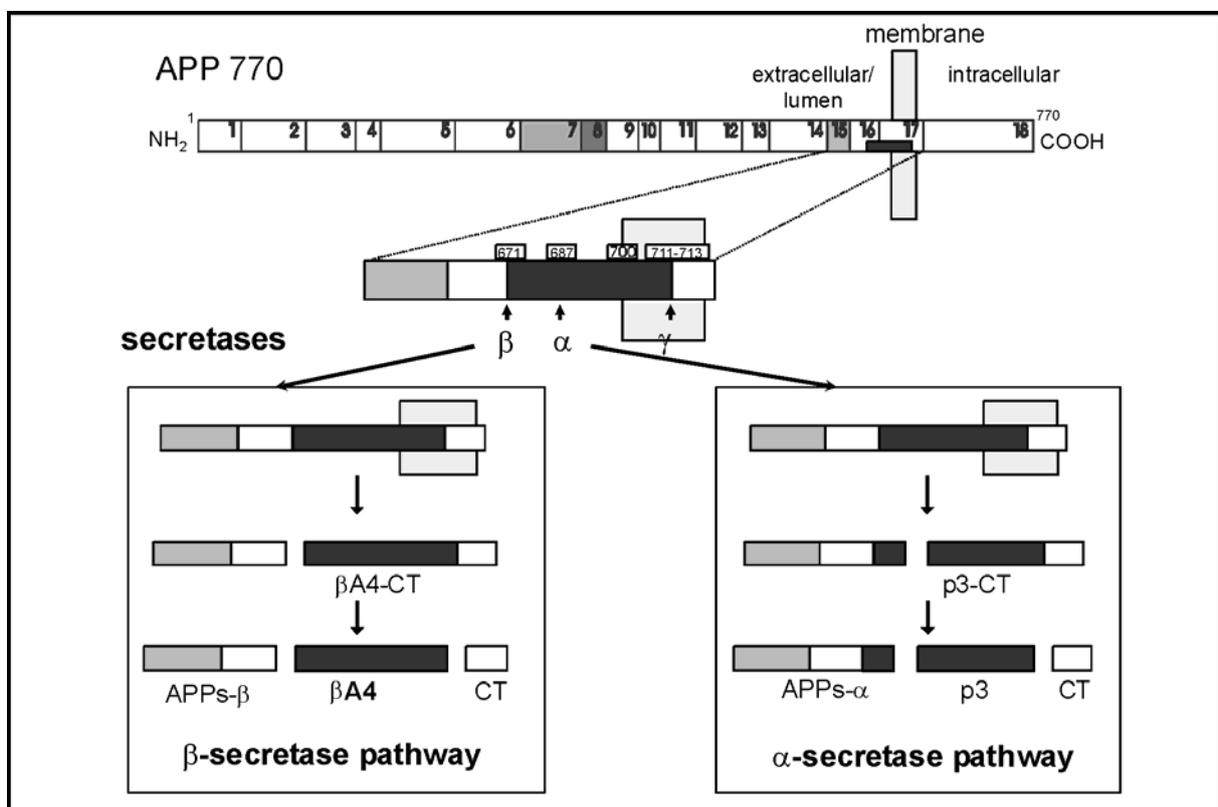


Abb. 1: Bildung von Abeta-Peptiden (βA4) im beta-Sekretase-Weg.

Eine solche pathogene Form von Abeta-Peptiden ist am N-Terminus des Peptids um 2 Aminosäuren verkürzt. Die dann N-terminale Aminosäure Glutaminsäure (E) kann zu Pyroglutamat (pGlu) modifiziert werden (**Abb. 2**: N-terminale Varianten von Abeta-Peptiden). Diese Pyroglutamat-Abeta-Peptide (pGlu-Abeta) weisen im Vergleich zu den unmodifizierten Peptiden deutlich veränderte physikalische und biologische Eigenschaften auf. So aggregiert pGlu-Abeta 100fach schneller, ist schwerer abbaubar, kann die eigentlich leicht abbaubaren „intakten“ Abeta-Moleküle co-aggregieren und ist neurotoxisch. Im Hirn von Alzheimer-Patienten ist pGlu-Abeta angereichert und befindet sich im Zentrum der Plaques.

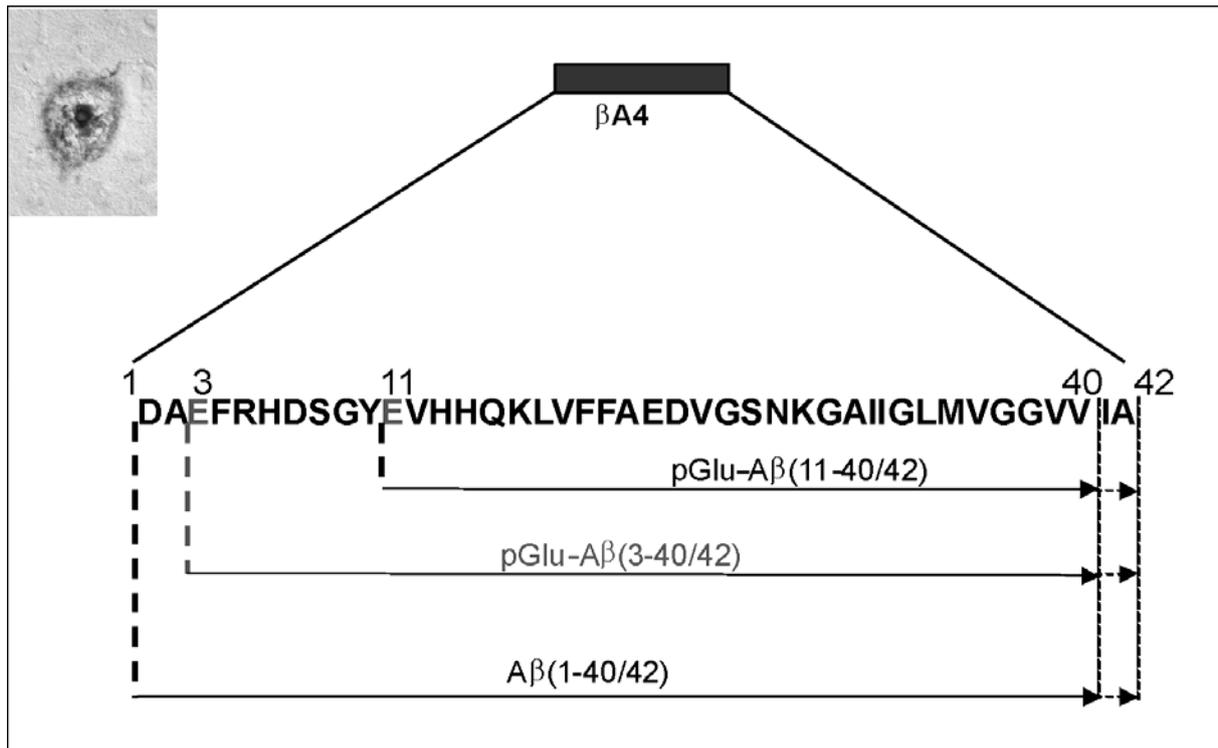


Abb. 2: N-terminale Varianten von Abeta-Peptiden.

Lange Zeit war der Mechanismus der Bildung dieser neurotoxischen, pathogenen pGlu-Abeta-Peptide unbekannt. Erst 2004-2006 konnten Wissenschaftler der Hallenser Biotech-Firma probiodrug nachweisen, dass die pGlu-Abeta-Bildung enzymkatalysiert ist. Somit ist dieses Enzym – die Glutaminylzyklase (QC) – ein neuer pharmakologischer Ansatzpunkt für die ursächliche Alzheimer-Therapie. Sowohl tierexperimentelle Befunde in transgenen Mausmodellen mit Abeta-Pathologie als auch histopathologische Befunde im Hirn von Alzheimer-Patienten erhärten die pathogene Bedeutung der Glutaminylzyklase und das Potential der Glutaminylzyklase-Hemmung zur Alzheimer-Therapie (**Abb. 3:** Reduzierte Abeta-Pathologie im Hirn transgener Mäuse nach Hemmung der Glutaminylzyklase).

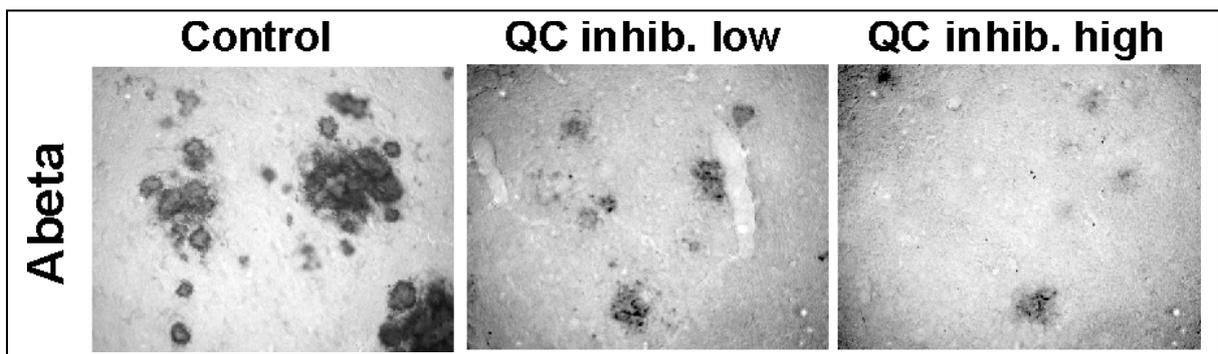


Abb. 3: Reduzierte Abeta-Pathologie im Hirn transgener Mäuse nach Hemmung der Glutaminylzyklase (QC) mit einem Inhibitor in geringer (low) und hoher (high) Dosierung im Vergleich zu Placebo-behandelten Kontrolltieren (Control).

Erste Klinische Studien beginnen im April 2011.

Cholinerges System und Alzheimer-Krankheit: ein therapeutischer Ansatz?

Prof. Dr. Reinhard Schliebs

Paul Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig
Email: schre@medizin.uni-leipzig.de

Schon im Altertum war bekannt, dass Gedächtnisleistungen durch Aufnahme von Pflanzenextrakten aus Nachtschattengewächsen, wie Bilsenkraut, Stechapfel, Tollkirsche, und damit chemischen Stoffen beeinflusst werden kann. Heute wissen wir, dass die Wirkung der Zubereitungen auf die Anwesenheit von Tropanalkaloiden (Scopolamin, Atropin, Hyoscyamin) zurückzuführen sind, die sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem physiologische Funktionen der cholinergen Neurotransmission beeinflussen.

Acetylcholin wurde als eine der ersten Verbindungen beschrieben, die im Nervensystem als Neurotransmitter agieren. Es wird sowohl im Zentralnervensystem in ausgewählten Zellpopulationen exprimiert, aber auch in den Nervenendigungen der präganglionären sympathischen und parasympathischen Fasern sowie in den postganglionären parasympathischen Fasern sezerniert. Darüber hinaus beeinflusst Acetylcholin auch die Ausschüttung von Adrenalin aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Im Hirn wird dem cholinergen System des basalen Vorderhirns u.a. eine besondere Rolle bei der Realisierung von kognitiven Leistungen zugeschrieben.

In den frühen 1970er Jahren beobachtete man bei Obduktionen von Hirngewebe von verstorbenen Alzheimerpatienten einen deutlichen Verlust cholinergischer Neuronen im basalen Vorderhirn. Diese Befunde zusammen mit denen aus tierexperimentellen und klinischen Studien führten zu der Annahme, dass die bei Alzheimerpatienten sich entwickelnde Demenz auf die frühen cholinergen Zellverluste und der Verschlechterung der kortikalen cholinergen Neurotransmission zurückzuführen sein könnte (**Formulierung der cholinergen Hypothese der Demenz bei der Alzheimerscher Erkrankung und in der Seneszenz**).

Die frühere Annahme jedoch, daß die im Verlaufe des normalen Alterns einhergehende Abnahme an kognitiven Fähigkeiten auf einen allmählichen Verlust cholinergischer Neuronen im basalen Vorderhirn zurückzuführen ist, kann aus heutiger Sicht so nicht mehr gehalten werden. Vielmehr sprechen die immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen dafür, daß normales Altern mit dem allmählichen Verlust an cholinergen Funktionen einhergeht, was durch dendritische, synaptische und axonale Degeneration, Abnahme der Bildung und/oder Wirkung des Nervenwachstumsfaktors (NGF) an cholinergen Zellen, Veränderungen der Genexpression, Verschlechterung der intrazellulären Signalweiterleitung und des zytoskeletalen Transports verursacht wird.

Ähnlich ist es bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) sowie beginnender Alzheimerscher Erkrankung (Frühformen), deren kognitive Defizite auf eine stetige Verschlechterung zentralnervöser cholinergischer Funktionen, aber kaum auf cholinergen Neuronenverlust, zurückzuführen sind. Insbesondere sollen Imbalancen in der zellulären Expression von NGF, seinem Vorläufermolekül proNGF, der hoch- und niederaffinen NGR-Rezeptoren, trkA und p75NTR, der synaptischen Acetylcholinfreisetzung und Cholinaufnahme, sowie der Expression der muskarinisch- (mAChR) und nikotinisch-cholinergen Rezeptoren (nAChR) zu den cholinergen Dysfunktionen bei MCI und frühen Formen der Alzheimer-Krankheit beitragen. Es wird angenommen, daß eine zunehmende Verschlechterung der cholinergen Funktion letztlich zur Entwicklung der Alzheimerschen Erkrankung führen kann. Jedoch mit zunehmender Schwere der Erkrankung (Endstadium)

atrophieren die cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns und gehen dann letztlich zugrunde.

Im Gegensatz zu anderen dementiellen Erkrankungen, gehen bei der Alzheimerschen Erkrankung die cholinergen Defizite mit der Bildung und Ablagerung von β -Amyloid-Plaques sowie der intrazellulären Einlagerung von neurobrillären Tangles, bestehend aus hyperphosphorylierten Tau-Aggregationen, einher. Dies hat die Frage provoziert, ob β -Amyloid und Tau-Protein auch eine Rolle bei der Induktion cholinergischer Dysfunktionen spielen. Tatsächlich gibt es eine Reihe von Hinweisen und experimentelle Befunde, wonach β -Amyloid die cholinergen Dysfunktionen über Bindungen an den $\alpha 7$ -Typ des nAChR und den NGF-Rezeptor p75NTR, über die Induktion der Phosphorylierung des Tubulin-assoziierten Tau-Proteins katalysiert durch die Glykogensynthasekinase (GSK)-3 β , über Wechselwirkung mit dem synthetisierendem Enzym des Acetylcholins, der Acetylcholinesterase (AChE), sowie über Beeinflussung des Proteoms in cholinergen Neuronen, vermitteln bzw. beeinflussen kann (siehe Abb 1).

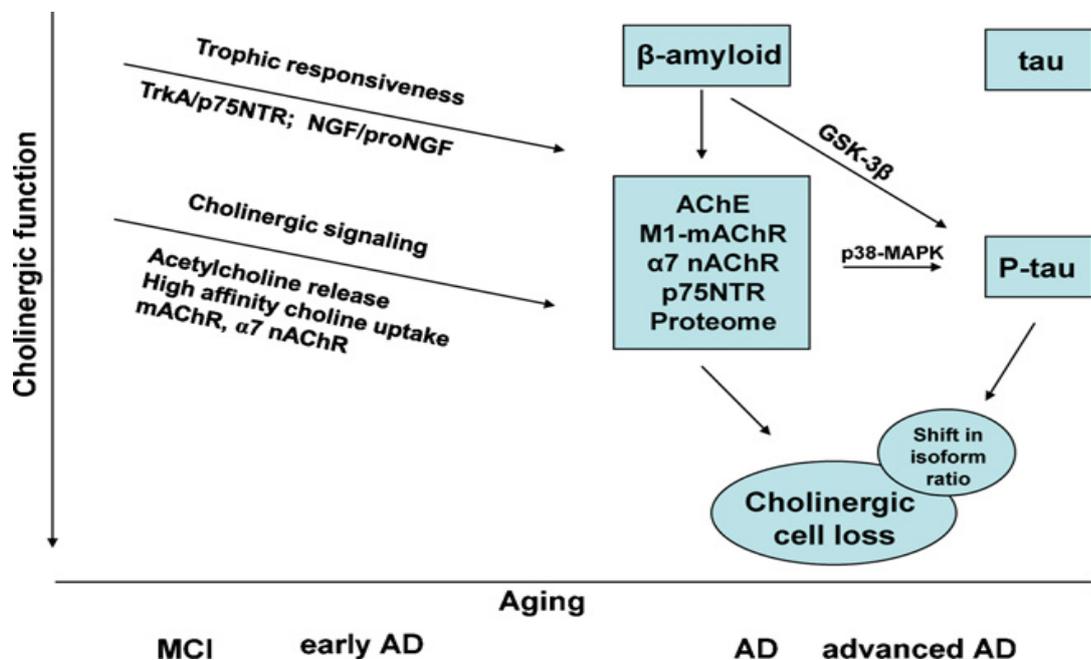


Abb. 1: Veränderungen der cholinergen Funktion im Verlaufe des normalen Alterns, die sich unter pathologischen Bedingungen zur Alzheimerschen Erkrankung (AD) entwickeln können.

Erklärung und Abkürzungen, siehe Text.

Aus: Schliebs und Arendt, Brain and Behaviour Research, 2011, in Druck.

Aufgrund der geschilderten Zusammenhänge sollten cholinotrope Strategien zur Behandlung der Alzheimerschen Erkrankung erfolgreich sein. Neben den schon eingesetzten AChE-Hemmern, werden der Einsatz von Hemmern der β -Amyloid-Toxizität (Dimebon), spezifische NGF-Zufuhr in cholinerge Kerne des basalen Vorderhirns mittels NGF-Gen-Therapie, der Einsatz von M1-mAChR-Agonisten, trkA-Agonisten, sowie Hemmern der NGF-Degradation und Tau-Fibrillierung geprüft bzw. getestet.

Diagnose ohne Therapie

Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung

Nach aktuellem Verständnis ist die Alzheimer-Krankheit (AK) ein histopathologisch definierter neurodegenerativer Prozess, der progredient verlaufende Einschränkungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit sowie Veränderungen des Verhaltens aller Schweregrade hervorrufen kann. Die definierenden feingeweblichen Befunde der AK sind amyloide Plaques mit ihren Subtypen und Alzheimer-Fibrillenveränderungen. Beide Veränderungen werden als ätiologisch angesehen. In welchem Zusammenhang sie mit den pathogenetisch relevanten, topographisch sehr unterschiedlich ausgeprägten Synapsen- und Nervenzellverlusten stehen, ist nicht sicher geklärt. Einige Befunde sprechen dafür, dass nicht die die Plaques konstituierenden Amyloidfibrillen, sondern Amyloidoligomere die eigentlich toxischen Moleküle sind, die zu zellulärer Dysfunktion und zum Zelltod führen [22].

Die molekularbiologischen Zusammenhänge zwischen β -Amyloid und τ -Pathologie warten auf ihre Entschlüsselung. Neuere Befunde lassen vermuten, dass eine dendritische Funktion von τ , bei der die „Fyn-related kinase“ eine Rolle spielt, das Bindeglied zwischen τ - und β -Amyloid-Pathologie sein könnte [29]. Auch eine vaskuläre Auslösung der Amyloidbildung wurde wiederholt diskutiert [25]. Trotz

dieser nach wie vor sehr lebendigen und schwankenden Diskussion um Ätiologie und Pathogenese der AK hat sich der histologische Nachweis von amyloiden Plaques, insbesondere in ihrer neuritischen Variante, sowie von Alzheimer-Fibrillen als verbindliche diagnostische Konvention etabliert [40]. Komorbidität von Alzheimer-Pathologie und vaskulären Hirnveränderungen wie inkompletten Infarkten der weißen Substanz und Lakunen ist besonders bei Hochbetagten häufig [9]. Der relative Anteil der einen oder anderen Pathologie ist weder in neuropathologischen noch in In-vivo-Studien eindeutig zu bestimmen [19].

Die klinischen Manifestationen der AK reichen von einer geringgradigen Minderung der Gedächtnisleistungen bis hin zur schwersten Demenz. Nach den derzeit geltenden Kriterien wie DSM-IV [1] und ICD-10 [65] ist die klinische Diagnose der AK an das Vorliegen eines Demenzsyndroms gebunden. Die ICD-10 spricht sehr korrekt von „Demenz bei Alzheimer-Krankheit“. Diese Kriterien bildeten die Einschlussvoraussetzungen für Patienten bei den klinischen Prüfungen zur Entwicklung der pharmakologischen Behandlungsstrategien, insbesondere der Acetylcholinesterasehemmer (AChEH) und der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptormodulation. Nicht zuletzt aus diesem Grund sind diese Therapieformen für die Behandlung der AK ausschließlich für das Stadium der

Demenz bei AK zugelassen. Die Wiederentdeckung der ursprünglich von Victor Kral als „benigne senile Vergesslichkeit“ beschriebenen [34], vor dem Zustand der Demenz liegenden symptomatischen Stadien der AK, die Identifikation krankheitsauslösender Mutationen [47, 55] sowie die Entwicklung von In-vivo-Indikatoren des neurodegenerativen Prozesses haben es möglich gemacht, die Diagnose der AK in seltenen Fällen im asymptomatischen Stadium, regelhaft jedoch im Stadium relativ isolierter Gedächtnisstörungen, also deutlich vor dem Erreichen der Demenzschwelle, mit hoher Treffsicherheit zu stellen. Seither klaffen diagnostische Möglichkeiten und therapeutische Optionen auseinander.

Die Entkoppelung von Erkennbarkeit und Behandelbarkeit der AK schafft eine Reihe neuer Fragen, deren Beantwortung bislang kaum versucht wurde. Soll eine frühzeitige Diagnostik in jedem Fall angestrebt werden oder nur im Einzelfall auf Wunsch des Patienten und nach vorheriger Aufklärung? Wie sicher ist die frühe Diagnose mit den aktuellen Möglichkeiten? Welchen Nutzen haben Patienten und ihre Angehörigen von einer frühzeitigen Diagnostik? Sind wirksame nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren verfügbar, um die Aufrechterhaltung der Alltagskompetenz zu unterstützen? Gibt es für die Betroffenen Beratungsmöglichkeiten im Hinblick auf die Neuorientierung der Lebensplanung?

Gegenwärtige Möglichkeiten der Diagnostik

Im Verlauf der AK lassen sich 3 Stadien unterscheiden [31]:

1. das vorklinische, asymptomatische Stadium;
2. das Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB; [67]), welches in der englischsprachigen Literatur als „cognitively impaired not demented“ [17], „questionable dementia“ [26] oder „mild cognitive impairment“ (MCI; [46]) bezeichnet wird;
3. das Stadium der Demenz.

Asymptomatisches Stadium

Die asymptomatische Phase der AK geht der Manifestation erster klinischer Symptome lange voraus. Die Ablagerung von β -Amyloid in der Hirnrinde sowie die Fibrillierung von Alzheimer-Fibrillen im Gyrus parahippocampalis beginnen Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten erster kognitiver Auffälligkeiten. In diesem Stadium ist die Diagnose des neurodegenerativen Prozesses nur bei den seltenen familiär vererbten Fällen durch den Nachweis einer krankheitsauslösenden Mutation in den Genen für das Amyloidvorläuferprotein, für Präsenilin 1 oder Präsenilin 2 möglich [47, 55]. Diagnostische Verfahren für das asymptomatische Stadium sporadischer Fälle der AK befinden sich in Entwicklung. Es deutet sich an, dass an β -Amyloid eventuell auch an pathologische τ -Konglomerate bindende Markierstoffe (Tracer) in der Positronenemissionstomographie (PET) die Amyloidablagerung bzw. die Alzheimer-Fibrillen als definierte Hauptmerkmale des pathologischen Prozesses bereits in diesem Stadium darstellen können [42]. Sensitivität sowie insbesondere der Vorhersagewert im Hinblick auf die Krankheitsprogression dieser Früherkennungsverfahren sind gegenwärtig noch unbekannt. Ein breiter Einsatz dieser Verfahren in der Indikation Erkennung des asymptomatischen Stadiums der AK sind in nächster Zukunft nicht zu erwarten [49].

Stadium der Demenz

Die Diagnostik der Demenz bei AK ist seit vielen Jahren etabliert und die Grundlage zahlreicher Studien insbesondere zur Therapieentwicklung. Die ICD-10 [65] setzt für die Demenzdiagnose Störungen des Gedächtnisses sowie mindestens einer weiteren kognitiven Domäne voraus wie Agnosie, Aphasie oder Apraxie. Diese Störungen müssen so ausgeprägt sein, dass sie die Alltagsfunktionen der Betroffenen beeinträchtigen. Zur Quantifizierung der kognitiven Defizite eignen sich eine Reihe gut validierter neuropsychologischer Tests bzw. strukturierter Interviews (z. B. das Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease, CERAD [30, 59]). Die häufig hinzukommenden Verhaltensstörungen bei der AK lassen sich z. B. mithilfe des Neuropsychiatrischen Inventars (NPI; [10]) quantifizieren. Darüber hinaus sind intraindividuelle Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit besonders bei Patienten mit hohem intellektuellem Ausgangsniveau in die diagnostische Bewertung mit einzubeziehen [57].

Als Indikatoren für den neurodegenerativen Prozess sind der Nachweis einer Atrophie des medialen Temporallappens in der strukturellen Magnetresonanztomographie (MRT), abnorme Proteinverteilung (erhöhte Gesamt- τ - bzw. Phospho- τ -Konzentration, erniedrigte β -Amyloid-Konzentration) im Liquor, der Nachweis von zerebralen Stoffwechselstörungen in der molekularen Bildgebung durch PET-Untersuchungen mit dem Tracer [^{18}F]-Fluoro-2-desoxy-D-Glucose sowie die Anwendung der nur in wenigen Zentren verfügbaren Pittsburg Compound-B (PIB) bzw. von sich in Entwicklung befindenden Fluorbetaben-PET-Liganden zur Visualisierung von β -Amyloid-Ablagerungen im der Hirnrinde geeignet.

Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung

In diesem Verlaufsabschnitt der AK lässt sich die Diagnose durch den Nachweis progredienter Störungen des episodischen Gedächtnisses in Verbindung mit einem Indikator für den neurodegenerativen Prozess stellen [16]. Zur Anzeige der Gedächtnisstörung scheint der Free-and-

Cued-Selective-Recall-Reminding-Test (FCSRT; [23]) besonders gut geeignet zu sein. Sarazin und Mitarbeiter [50] fanden bei einer Stichprobe, zu deren Einschlusskriterien u. a. ein Wert zwischen 25 und 29 im Mini-Mental-State-Test (MMST; [18]) gehörte, für die gesamte Abrufleistung in diesem Test eine Sensitivität von 79,2% und eine Spezifität von 89,9% in Bezug auf das Fortschreiten zur Demenz innerhalb von 3 Jahren.

Als Indikatoren für eine diesen neuropsychologischen Defiziten zugrunde liegende AK stehen im Stadium der LKB die oben für die Demenz bei AK genannten Untersuchungsverfahren zu Verfügung.

Die weiteste Verbreitung als Indikator des neurodegenerativen Prozesses AK auch in der Routinediagnostik hat die Bestimmung der Atrophie des medialen Temporallappens mithilfe visueller Beurteilung in der MRT. Sensitivität und Spezifität der Atrophie des medialen Temporallappens sind wesentlich von den vorab definierten Schwellenwerten abhängig. Bei hohem vorab festgelegten Schwellenwert, der nur fortgeschrittene Atrophie zulässt, ist die Sensitivität gering (14%) die Spezifität hoch (98%), bei einem niedrigen Schwellenwert, der auch sehr leichte Atrophiegrade einschließt, steigt die Sensitivität auf Kosten der Spezifität [12].

Eine erhöhte Gesamt- τ - bzw. Phospho- τ -Konzentration und eine erniedrigte β -Amyloid-Konzentration im Liquor können Patienten mit Demenz bei AK von Kontrollen und von Patienten mit anderen neurologischen Krankheiten differenzieren [5, 52]. Diese Parameter haben sich auch als geeignet erwiesen für die frühe Diagnose der AK im Stadium der LKB. Mattsson und Mitarbeiter [39] fanden bei Patienten mit LKB in einer multizentrischen Analyse im Liquor cerebrospinalis für die Kombination des $\text{A}\beta\text{-42/Phospho-}\tau$ -Quotienten und des Gesamt- τ eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 72% in Bezug auf die Zuordnung zur AK. Shaw und Mitarbeiter [54] konnten zeigen, dass 90% der Fälle mit LKB vom amnestischen Typ mit erhöhtem τ und niedrigem β -Amyloid im Liquor in Jahresfrist zur Demenz bei AK fortschreiten.

Zu den aufwendigeren diagnostischen Methoden für die AK gehört das ^{18}F -FDG-PET. Der Nachweis einer regi-

onalen Reduktion des Glukosemetabolismus im parietotemporalen und frontalen Kortex sowie im hinteren Gyrus cinguli mithilfe dieses Verfahrens ist ein etablierter diagnostischer Befund bei der AK [41]. Die Reduktion des Glukosemetabolismus im hinteren Anteil des Gyrus cinguli gilt als ein besonders spezifisches und sensitives Verfahren zur Frühdiagnose der AK im Stadium der LKB [15]. Während Bouwman und Mitarbeiter [7] fanden, dass die Kombination von MRT-Morphometrie und den genannten Liquorparametern der diagnostischen Aussagekraft jedes einzelnen Parameters bei LKB noch überlegen ist, konnten Walhovd und Mitarbeiter [64] zeigen, dass MRT und FDG-PET besser geeignet sind, den Verlauf vorauszusagen als die Liquorparameter. Allerdings bediente sich diese Studie sehr elaborierter morphometrischer Verfahren zur Analyse der bildgebenden Befunde.

Ein vielversprechender biologischer Marker der AK dürfte die In-vivo-Darstellung von zerebralen Amyloidablagerungen durch nuklearmedizinische Methoden wie z. B. PIP-PET [33] oder Florbetaben-PET [48] sein. Die modernen PET-Methoden sind zu einer Differenzierung der verschiedenen Plaquetypen (diffuse, neuritische u. a., s. [21]) allerdings noch nicht in der Lage bzw. nur durch die sehr aufwendige kombinierte Anwendung verschiedener Tracer [56]. Erste Befunde mit Tracern, die an Alzheimer-Fibrillen („neurofibrillary tangles“, NFT) binden sowie kombinierte NFT/ β -Amyloid-Tracer-Studien liegen bereits vor [8, 56]. Die Sensitivität der derzeit verfügbaren Amyloid-Tracer ist unterschiedlich und geringer als die histologischer Methoden [27]. Allerdings hat beim Auftreten der frühesten klinischen Symptome die Amyloidablagerung in der Hirnrinde schon einen hohen Stand erreicht, da die Amyloidakkumulation der Manifestation der klinischen Symptomatik vorausgeht [31]. Je höher die PIB-Beladung der Hirnrinde im Stadium der LKB ist, als desto rascher erwies sich die Progression der klinischen Symptome [43]. Es ist davon auszugehen, dass durch die Amyloid-PET die Diagnosesicherheit in den kommenden Jahren erheblich zunehmen wird.

Nervenarzt 2011 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00115-010-3213-3
© Springer-Verlag 2011

H.-J. Gertz · A. Kurz

Diagnose ohne Therapie. Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung

Zusammenfassung

Die Alzheimer-Krankheit (AK) ist ein progredient verlaufender histopathologisch definierter neurodegenerativer Prozess, dessen klinische Manifestation sich in das Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) sowie in das Stadium der Demenz unterteilen lässt. Nach ICD-10 ist die Diagnose der AK an die Manifestation des Demenzsyndroms gebunden. Auch die Indikation medikamentöser Therapien ist auf das Demenzstadium beschränkt. Die diagnostischen Methoden haben sich in den vergangenen Jahren dramatisch verbessert. Dazu gehören die Darstellung der Atrophie des medialen Temporallappens im MRT, die Messung von τ - und β -Amyloid im Liquor, die Visualisierung kortikaler Stoffwechseldefizite in der Positronenemissionstomographie (PET) mit [^{18}F]-Fluoro-2-desoxy-D-Glucose (FDG) sowie die sich abzeichnende Möglichkeit, Amyloidab-

lagerungen im Gehirn mithilfe von PET-Liganden in vivo sichtbar zu machen. Mithilfe dieser Verfahren kann heute die Diagnose AK mit großer Sicherheit bereits im Stadium der LKB gestellt werden. Aus dem damit verbundenen Auseinanderdriften von diagnostischen Möglichkeiten und therapeutischen Optionen ergeben sich zahlreiche neue Fragen bezüglich der möglichen Vor- und Nachteile der Frühdiagnose für den einzelnen Patienten. Wesentlich scheint es zu sein, die Patienten in die Entscheidung zur Frühdiagnostik mit einzubeziehen und die Begrenztheit bzw. das Fehlen therapeutischer Optionen im Stadium der LKB bei AK klarzustellen.

Schlüsselwörter

Alzheimer-Krankheit · Leichte kognitive Beeinträchtigung · Frühdiagnostik · Therapie · Diagnoseeröffnung

Diagnosis without therapy. Early diagnosis of Alzheimer's disease in the stage of mild cognitive impairment

Summary

Alzheimer's disease (AD) is a histopathologically defined progressive neurodegenerative disorder. Its clinical manifestation can be subdivided into the stage of mild cognitive impairment (MCI) and the stage of dementia. According to ICD-10 the diagnosis of AD can only be made in the stage of dementia. The indication for anti-dementia drugs is restricted to the stage of dementia in AD, too. Diagnostic tools to detect AD have improved considerably in recent years. They include the MRI findings of atrophy of the medial temporal lobe, cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers β -amyloid and τ , the visualisation of metabolic deficits on positron emission tomography (PET) using [^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the emerging possibility to demonstrate amyloid deposits in vivo using PET li-

gands. The application of these methods allows the diagnosis of AD to be established already in the stage of MCI. While diagnostic methods improve and enable us to make the diagnosis of AD very early, there is no such progress in the development of treatment options. Early diagnosis of AD appears to have benefits and drawbacks. It is most important to include the patient in the decision on early diagnosis and to make clear that there is a lack of therapeutic options if the diagnosis is positive.

Keywords

Alzheimer's disease · Mild cognitive impairment · Early diagnosis · Therapy · Disclosure of diagnosis

Zeitspanne zwischen LKB und Demenz bei der AK

Bedenkt man, dass insbesondere medikamentöse Behandlungsoptionen erst im Demenzstadium zum Tragen kommen können, dann ist es wichtig, eine Vorstellung vom Zeitraum zu bekommen, der mit der zunehmenden Verfeinerung diagnostischer Möglichkeiten zwischen Stellung der Diagnose leichte kognitive Beeinträchtigung bei AK und der Manifestation des Demenzstadiums bei AK vergeht.

Nur wenige Studien enthalten Informationen über diesen Zeitraum von der frühestmöglichen Zuordnung einer LKB zur AK und dem Eintritt des Demenzsyndroms. Storandt und Mitarbeiter [57] untersuchten Stichproben mit verschiedenen Kriterien für eine LKB (MMST-Mittelwert=26,4 vs. 27,3) und eine „Prä-MCI“-Gruppe (MMST-Mittelwert=27,9). Letztere erfüllten (noch) nicht die definierten Kriterien für eine LKB, hatten aber eine nachvollziehbare, durch Auskünfte von Angehörigen belegte, intraindividuelle kognitive Verschlechterung erlebt, die die Autoren für ein besonders sensitives Maß für die Entdeckung sehr diskreter kognitiver Störungen halten. Die Fälle mit LKB benötigten im Median etwa 4 Jahre bis zum Erreichen der Demenz, die Fälle mit Prä-MCI benötigten im Schnitt 7,8 [sic] Jahre. Bei beiden Gruppen erfolgte die Verschlechterung stetig. Tabert und Mitarbeiter [58] fanden bei Fällen von LKB vom amnestische Typ und Fällen, die neben den mnestischen Störungen noch andere kognitive Auffälligkeiten aufwiesen (MMST ≥ 22) eine positive Vorhersagegenauigkeit von 76% und eine negative von 90% bezogen auf eine Zeitraum von 3 Jahren bis zur Manifestation der Demenz. Andere Studien kommen mit den oben erwähnte biologischen Markern zu vergleichbaren Zeiträumen [39, 43].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich aufgrund der Verfeinerung der diagnostischen Verfahren im vergangenen Jahrzehnt die LKB bei AK mehrere Jahre vor der Manifestation des Demenzstadiums diagnostizieren lässt.

Wann möchten Patienten die Diagnose erfahren?

Empirische Befunde darüber, wie früh Menschen von ihrer AK und einer damit verbundenen ungünstigen Prognose wissen wollen, liegen kaum vor. Die Literatur zur Eröffnung der Diagnose bei den Demenzstadien bei AK ist sehr umfangreich und vielfältig. Zwischen 33% und 96% der Demenzkranken haben sich in Studien für eine Eröffnung der Diagnose ausgesprochen [3]. Entsprechende Daten bei sehr frühen Fällen von kognitiven Störungen, die der AK zugeordnet werden können, fehlen derzeit noch. An klinischen Stichproben wurde gefunden, dass Patienten mit leichter Demenz ihre Diagnose erfahren möchten [28]. Bei den Patienten, die in Spezialambulanzen für kognitive Störungen erscheinen und die nicht den Schweregrad einer Demenz erreicht haben, kann unterstellt werden, dass sie ihre Diagnose erfahren möchten. Schließlich ist das der Grund, warum sie eine Untersuchung wünschen. Ob dies auch auf die Allgemeinbevölkerung zutrifft, ist nicht bekannt [28]. Die zitierten Studien geben keine Auskunft darüber, ob die Patienten, die ihre Diagnose erfahren möchten, die Vorstellung haben, dass sich aus der Diagnosestellung unmittelbar eine Behandlungsoption ergibt. Letzteres dürfte aber einen wesentlichen Einfluss auf den Wunsch nach diagnostischen Anstrengungen haben.

Nutzen der Frühdiagnostik

Die im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung gestellte Diagnose ermöglicht die zeitige Auseinandersetzung mit einer Zukunft mit der AK. Das kann bedeuten: Die Unsicherheit bezüglich der veränderten kognitiven Leistungsfähigkeit wird durch die Zuordnung zu einer Krankheit verstehbar. Die realistische Bewertung der durch die Defizite auftretenden Probleme im sozialen und insbesondere im familiären zwischenmenschlichen Bereich wird möglich ebenso wie Entwicklung von Bewältigungsstrategien. Weiterhin sind zu nennen: Möglichkeiten einer veränderten Lebensplanung und Anpassung an die Krankheit. Bedeutsam ist auch die Option zur Regelung notwen-

diger Angelegenheiten, die Geschäftsfähigkeit voraussetzen wie Errichtung von Vorsorgevollmacht und Patientenverfügung. Potenziell kann es ein Anliegen therapeutischer Unterstützung im Sinne einer Psychoedukation sein, solche Planung mit dem Patienten und seiner Familie zu optimieren. Es ist unbekannt, ob und in welchen Lebensbereichen Patienten, denen die Diagnose AK im klinischen Frühstadium eröffnet wird, tatsächlich Entscheidungen treffen, die auf eine Veränderung in der Lebensgestaltung abzielen. Die häufig bereits im Stadium der LKB bei AK nachweisbare Anosognosie mag hier komplizierend wirksam werden [37].

Risiken der Frühdiagnostik

Die Mitteilung der Diagnose AK ist für den Patienten und seine Angehörigen in jedem Schweregrad, aber auch bei noch sehr gering ausgeprägten Defiziten eine folgenschwere Information. So gehört es zu den Nachteilen der Frühdiagnostik mit ihrer jetzigen Möglichkeiten, dass sie im Einzelfall mit einer gewissen Unsicherheit behaftet bleibt. Wissenschaftliche Studien, aus denen wir unsere Einblicke in die Möglichkeiten der Frühdiagnostik der AK beziehen, sind Untersuchungen an relativ kleinen, hochselektierten Patientenpopulationen und Kontrollkollektiven mit sehr geringer somatischer Komorbidität. Selbst die Zusammenführung mehrerer dieser nach unterschiedlichen Einschlusskriterien selektierten Fallserien reduziert bereits die Sensitivität und Spezifität deutlich [39]. Es ist möglich, dass die prädiktiven und damit frühdiagnostischen Eigenschaften der genannten Verfahren bei den nicht selektierten Patienten der allgemeinärztlichen oder nervenärztlichen Praxis ungünstiger ausfallen. Eine Feldstudie von Saxton und Mitarbeitern [51] ergab eine geringe Vorhersagesicherheit des weiteren Verlaufs einer LKB als dies Studien an selektierten Stichproben erwarten lassen.

Die wissenschaftliche Literatur stellt Ergebnisse in Form von Gruppenvergleichen zur Verfügung. Diagnostische Einschätzungen müssen in der klinischen Realität für den einzelnen Patienten vorgenommen werden. Eine Übertragung der Ergebnisse aus Gruppenvergleichen

auf den Einzelfall ist nicht ohne weiteres möglich. Bei allen derzeit verfügbaren diagnostischen Verfahren besteht die Möglichkeit falsch-positiver und falsch-negativer Befunde. Selbst bei der β -Amyloid-Darstellung mithilfe der PET, die einen Teil des Gewebssyndroms abbildet, welches die AK definiert, ist die Kopplung an klinische Symptome nicht immer zwingend [43]. Neben der Diagnosestellung selbst, ist die Vorhersage der Progressionsgeschwindigkeit für den Patienten und seine Angehörigen von besonderer Bedeutung. Die Progressionsgeschwindigkeit ist auch bei gesicherter Diagnose sehr variabel. Plateaubildungen über mehrere Jahre sind auch in relativ fortgeschrittenen Krankheitsphasen möglich [6]. Zuverlässige Angaben sind hier im Einzelfall nicht möglich.

Therapeutische Konsequenzen der Frühdiagnose

Internationale Empfehlungen favorisieren die frühe Diagnosestellung und einen frühen Beginn der Behandlung der AK [63]. Dabei ist nicht immer klar, ob von der Frühdiagnostik im Stadium der Demenz oder der LKB gesprochen wird. In der Tat könnte ein theoretischer Vorteil der Früherkennung die frühzeitige Interventionsmöglichkeit sein. Allerdings gilt für die LKB bei AK, dass trotz einer Vielzahl von Versuchen, Interventionen sowohl im medikamentösen als auch im nichtpharmakologischen Bereich zu entwickeln, die über die oben skizzierten Möglichkeiten sich frühzeitig mit der Diagnose auseinandersetzen zu können, hinausgehen, anwendbare therapeutische Optionen im engeren Sinn fehlen bzw. erst in Ansätzen entwickelt sind.

Medikamentöse Therapie

Die Behandlung mit Antidementiva ist nach den gültigen Zulassungsgegebenheiten bei der AK an das Vorliegen eines Demenzsyndroms gebunden [2, 14]. Kognitive Störungen, die nicht den Schweregrad einer Demenz erreichen, sind daher keine Indikation für AChEH oder Memantine, also für Substanzen, die bei Demenz bei AK zugelassen sind, auch dann nicht, wenn als Ursache der LKB eine AK

gesichert ist. Obwohl Therapieansätze wie die Transmitteranreicherung durch die AChEH aufgrund grundsätzlicher Überlegungen stadienunabhängig einsetzbar sein sollten, schlugen Studien an Fällen mit LKB allein für alle zugelassenen AChEH fehl. Dafür könnten eine unpräzise Fallselektion ebenso mitverantwortlich sein wie mögliche hirneigene Kompensationsmechanismen, etwa eine Hochregulierung der cholinergen Aktivität im Stadium der LKB bei AK [13]. Bezüglich der medikamentösen Therapie entsteht bei Diagnosestellung z. B. bei einer frühen LKB daher eine Lücke von mehreren Jahren, in welcher wirksame Medikamenten nicht zur Verfügung stehen, obwohl die zugrunde liegende Krankheit, nämlich die AK, bereits diagnostiziert worden sein kann. Die Diagnose LKB bei AK hat damit derzeit keine therapeutischen Konsequenzen bezüglich einer medikamentösen Intervention [2].

Für zukünftige Therapiestrategien könnte dies anders sein. Nach den bislang eher eingeschränkten Möglichkeiten von Interventionen auf der Transmitterebene mit AChEH oder Memantin fokussieren die in Entwicklung befindlichen Behandlungsstrategien auf Ätiologienähe. Dazu gehören Versuche der Protektion von Membranen und mitochondrialen Funktionen ebenso wie die Stimulierung zellulärer Regeneration [36]. Die Problematik der Frühdiagnostik lässt sich besonders gut an Strategien verdeutlichen, die auf die Verhinderung bzw. die Reduktion der Akkumulation von β -Amyloid-Beladung (z. B. [53]) und von Alzheimer-Fibrillen [66] im Gehirn abzielen. Es wird davon ausgegangen, dass die Akkumulation von β -Amyloid-Ablagerungen in Plaques, wie bei anderen Amyloidosen, die Zerstörung von Gewebe bedingt. Im Laufe der Entwicklung der AK schreitet die Plaquebildung und mehr noch die NFT-Akkumulation in einer relativ systematischen Art und Weise fort [20]. Inzwischen sind detaillierte Vorstellungen zur zeitlichen Abfolge der pathologischen Schritte entwickelt worden [31]. Die Amyloidakkumulation ist dabei ein früher Schritt (asymptomatische Phase der AK) und ist beim Beginn der klinischen Symptome bereits relativ weit fortgeschritten. Die NFT-Akkumulation geht in höherem Maße mit

der Manifestation klinischer Symptome einher [21, 31]. Daher ist es naheliegend, dieser fortschreitenden Konglomeratbildung möglichst früh entgegenzuwirken. Dies wiederum ist nur möglich, wenn die AK möglichst früh erkennbar ist, jedenfalls bevor massive Schäden irreversibel eingetreten sind. Für amyloide Plaques wäre der ideale Interventionszeitpunkt in der vorklinischen, asymptomatischen Phase der Erkrankung, bei NFT nach derzeitigem Kenntnisstand der Zeitpunkt früher kognitiver Symptome [31]. Kurzfristige Erfolge dieser Ansätze sind aber nicht in Sicht: Bisher ließ sich bei entsprechenden Interventionen z. B. eine Reduktion der Amyloidbeladung des Gehirns auch autoptisch belegen, allerdings ohne eine überzeugende klinische Besserung der kognitiven Beeinträchtigung zu bewirken [53].

Nichtmedikamentöse Therapie

Nichtmedikamentöse Therapie im engeren Sinne im Stadium der LKB bei AK meint Behandlungsverfahren, die das Fortschreiten von Einschränkungen der kognitiven Leistungen oder Alltagskompetenz verzögern oder aufhalten, sodass es nicht zur Ausbildung eines Demenzsyndroms kommt. Die angewendeten Behandlungsmethoden lassen sich den Begriffen kognitive Stimulation (KS), kognitives Training (KT) oder kognitive Rehabilitation (KR) zuordnen [35]. Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen an kleinen Patientengruppen zur Wirksamkeit dieser Verfahren bei LKB. Dabei ist einschränkend zu sagen, dass die diagnostische Zuordnung der LKB zur AK in der psychotherapeutischen Literatur nicht immer eindeutig ist.

Unter KS werden Verfahren verstanden, die Übungen und Aufgaben einbeziehen, die aktiv oder passiv geübt werden, ohne dass Strategien oder Fertigkeiten unterrichtet werden. Zwei Studien evaluierten diesen Ansatz bei LKB [4, 49]. Die Interventionen bestanden aus individuell applizierten computerassistierten Stimulationsprogrammen. Beide Studien legen nahe, dass KS möglicherweise günstige Einflüsse auf Verhalten, Stimmung und selektive Gedächtnisleistungen bewirkt, nicht aber auf allgemeine

kognitive Leistungsfähigkeit oder auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens. In einer weiteren Studie, die aber auch Patienten mit Demenz einschloss [44], besserte sich trotz eines hohen therapeutischen Aufwandes lediglich der Depressionsscore.

Unter KT werden Methoden zusammengefasst, die die Verbesserung kognitiver Funktionen durch Unterrichten und Üben geeigneter Strategien anstreben. Solche Ansätze wurden häufiger bei LKB untersucht. Es wurden Verfahren zur Ausbildung von Erinnerungsstrategien („metamemory education“), zur Nutzung von Merkhilfen bzw. Mnemotechniken, zum Training des induktiven Schlussfolgerns („inductive reasoning“), zum computerunterstützten Training der Denkgeschwindigkeit, zum frustrationsfreien Lernen durch Fehlervermeidung („errorless learning“), zur Erleichterung des Abrufs expliziter Gedächtnisinhalte durch schrittweise Ausdehnung von Behaltensintervallen („spaced retrieval“), zur kognitiven Restrukturierung und zur Entspannung eingesetzt [35]. In einer Studie verbesserten sich die Patienten in der Fertigkeit und Schnelligkeit zum Schlussfolgern („reasoning abilities and speed“), nicht aber in den Gedächtnisleistungen [62]. Eine andere Studie ergab dagegen negative Ergebnisse [11]. Es ergaben sich keine sicheren Hinweise, dass KT bei Demenz wirksamer ist als unspezifische Gruppenaktivitäten im Hinblick auf eine Verbesserung oder Erhaltung von kognitiven Leistungen. Es ist wichtig festzustellen, dass offensichtlich KT bei Patienten mit LKB nicht wirksamer ist als bei solchen mit Demenz [35].

KR subsumiert Interventionen, deren Schwerpunkt auf der Bewältigung von Alltagsaktivitäten unter Zuhilfenahme von externen Gedächtnishilfen und dem Einüben von Routinen beruht. Die vorhandenen Studien berichten von subjektiven Angaben der Patienten über verbesserte Gedächtnisstrategien [32, 61]. Nur in einer der Studien konnte eine Verbesserung der Fähigkeit, sich an zukünftige Alltagsaufgaben wie z. B. Erledigungen oder Termine („everyday-based prospective memory tasks“) zu erinnern, objektiviert werden, allerdings mit einem nicht validierten Instrumentarium [32].

Zusammengefasst zeigen verschiedene Studien zwar geringfügige Effekte auf bestimmte kognitive Leistungen oder affektive Symptome. Die Bedeutung dieser Verbesserungen für das tägliche Leben und die Nachhaltigkeit der ggf. vorhandenen Wirksamkeit wurden bisher nicht bewiesen bzw. nicht untersucht. Studien zu der Frage, ob nichtpharmakologische Interventionen das Fortschreiten geringgradiger kognitiver Störungen zur Demenz hinauszögern können, wurden bisher ebenfalls nicht durchgeführt. Eine progressionsverzögernde Wirksamkeit ist keinesfalls bewiesen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Anhaltspunkte für die Annahme, dass Frühdiagnostik bei LKB bei AK deswegen sinnvoll und notwendig ist, weil durch pharmakologische oder nichtpharmakologische Therapieoptionen ein Fortschreiten der Defizite verhindert werden und eine Verzögerung des Krankheitsverlaufs erreicht werden kann.

Ein interessanter Aspekt ist in diesem Zusammenhang das sogenannte *Schönungsgebot* in der deutschen Rechtsprechung: Ein Arzt darf einem Patienten nicht über unsichere, nicht erwiesene oder unbestätigte Verdachtsdiagnosen informieren, wenn es sich für den Patienten um eine schwere Erkrankung handelt und er psychisch instabil ist (s. Urteil des Oberlandesgerichts Köln [45]). Als Ausnahme kann der Fall gelten, in dem die umfassende Diagnosemitteilung geboten ist, weil nur mit ihrer Hilfe der Patient sich zu einer Therapie bereiterklärt. Für die LKB bei AK trifft auch dieser Fall mit den aktuellen therapeutischen Optionen wohl eher nicht zu.

Einbeziehung des Patienten in die diagnostische Entscheidung

Weder zu den ethischen Implikationen der Frühdiagnostik der AK noch zum praktischen Umgang mit dem Patienten im Vorfeld der Frühdiagnostik ist bislang ein wissenschaftlicher Diskurs entstanden. Aus dem Vorgesagten wird deutlich, dass jede Entscheidung zur Frühdiagnostik eine individuelle Entscheidung nach Abwägen von Vor- und Nachteilen sein muss. Breit und unkritisch eingesetzte Screeningverfahren z. B. durch einfache, aber relativ sensitive und spezifische neuro-

psychologische Tests (wie z. B. der FCS-RT; [23]), wie sie zum Teil im Internet angeboten werden, aber auch in der wissenschaftlichen Literatur [24] in Aussicht gestellt werden, sind aus ärztlicher Sicht problematisch. Dies gilt um so mehr, wenn in Zukunft eventuell durch die Verbreitung des Amyloid-PET oder auch durch die Entwicklung von Plasmaindikatoren wie Clustrin die Diagnose der AK im präklinischen Stadium näher rückt [60]. Anders als z. B. bei der seltenen, aber genetisch mit äußerster Sicherheit präklinisch zu diagnostizierenden Chorea Huntington (CH), ist für die Frühdiagnostik der AK keine Systematik entwickelt worden, wie der Patient in diese Entscheidung mit einzubeziehen ist, wie er über die Möglichkeiten und Risiken des Wissens bzw. des Nichtwissens der Diagnose in Kenntnis zu setzen ist und wie viel Zeit ihm zu lassen ist, zu einer selbständigen Entscheidung zu kommen. Kompliziert wird die Situation durch die Tatsache, dass auch Patienten mit LKB bei AK nicht unbedingt ihre subjektive kognitive Beeinträchtigung wahrnehmen [38]. Auch aus diesem Grund kommen Patienten häufig nicht aus eigenem Bedürfnis zur Diagnostik, sondern auf Wunsch oder auf Drängen von Angehörigen.

Informationen, die der Patient und ggf. bei dessen Wunsch auch seine Angehörigen erhalten sollen, wenn die Entscheidung zur Frühdiagnostik ansteht, sollten die folgenden sein:

- Welche Möglichkeiten der Frühdiagnose sind vorhanden?
- Welche Risiken haben die Methoden, die angewendet werden z. B. Blutabnahme, Lumbalpunktion, MRT und PET?
- Welche Unsicherheiten bestehen bezüglich der diagnostischen Aussage, einschließlich einer differenzierte Darstellung der Möglichkeit falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse sowie der Probleme der Vorhersage der Progressionsgeschwindigkeit?
- Hinweis auf fehlende Therapieoptionen bei positivem Ergebnis im Frühstadium.
- Hinweis auf optimale Wirkung der medikamentösen Therapie mit

ACHEH bei leichter bis mittelschwerer Demenz.

Ob nach einer entsprechenden Information eine Bedenkzeit eingeräumt werden sollte, wie dies bei CH vorgeschrieben ist, könnte man von den Umständen abhängig machen. Patienten, die ausschließlich zum Zwecke der Frühdiagnostik entsprechend spezialisierte Einrichtungen aufsuchen, mögen sich der Problematik zumindest z. T. bewusst sein. Allerdings ist hier zu unterscheiden, ob der Patient aus eigener Motivation erscheint oder von Angehörigen ohne sicheres Einverständnis gebracht wird.

Fazit für die Praxis

Die Diagnosestellung der AK im Stadium der LKB ist heute möglich. Therapeutische Optionen in diesem Stadium der AK sind kaum in Ansätzen vorhanden und bedürfen dringend der Entwicklung und Validierung. Es sind keine Interventionen erkennbar, die über unspezifische Effekte hinausgehen und die eine progressionsverzögernde Wirkung erkennen lassen. Die Fortschritte im diagnostischen Prozess sind dramatisch, weitere Verbesserungen sind in den kommenden Jahren zu erwarten. Die Entwicklung sowohl medikamentöser als auch nichtmedikamentöser Therapieverfahren zur Behandlung sehr früher Symptome der AK im Stadium der LKB erweist sich als sehr schwierig. Ein kritischer Umgang mit der Frühdiagnostik der LKB bei AK ist zwingend notwendig. Frühdiagnostik sollte nur nach vorheriger sorgfältiger Information des Patienten und ggf. seiner Angehörigen und auf ausdrücklichen Wunsch durchgeführt werden. Eine Beratung und ggf. therapeutische Begleitung sollte nach positiver Diagnosestellung möglich sein und angeboten werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.-J. Gertz

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Leipzig Semmelweisstraße 10, 04103 Leipzig
Hermann-Josef.Gertz@medizin.uni-leipzig.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Aufl. Washington D.C.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2004) Empfehlungen zur Therapie der Demenz <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Demenz.pdf> (Zugriff am 05.05.2010)
3. Bamford C, Lamont S, Eccles M et al (2004) Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 19:151–169
4. Barnes DE, Yaffe K, Belfor N et al (2009) Computer-based cognitive training for mild cognitive impairment: results from a pilot randomized, controlled trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23:205–210
5. Blennow K, Hampel H (2003) CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2:605–613
6. Botwinick J, Storandt M, Berg L (1986) A longitudinal, behavioral study of senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 43:1124–1127
7. Bouwman FH, Schoonenboom SN, Flier WM van der et al (2007) CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 28:1070–1074
8. Braskie MN, Klunder AD, Hayashi KM et al (2008) Plaque and tangle imaging and cognition in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*
9. Brayne C, Richardson K, Matthews FE et al (2009) Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75 s cohort (CC75C) study. *J Alzheimer Dis* 18:645–658
10. Cummings JL, Mega M, Gray K et al (1994) The neuropsychiatric inventory – comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44:2308–2314
11. Davis RN, Massman PJ, Doody RS (2001) Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 15:1–9
12. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM et al (2007) Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 64:108–115
13. Dekosky ST, Ikonomic MD, Styren SD et al (2002) Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 51:145–155
14. Deutsche Gesellschaft für Psychotherapie und Nervenheilkunde (2009) S3-Leitlinie „Demenzen“ (Kurzversion) <http://media.dgppn.de/mediadb/media/dgppn/pdf/leitlinien/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf>
15. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H et al (2003) Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:1104–1113
16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6:734–746
17. Eby EM, Hogan DB, Parhad IM (1995) Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol* 52:612–619
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-Mental State – practical method for grading cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
19. Gertz HJ, Wolf H, Arendt T (2002) Vascular dementia. *Nervenarzt* 73:393–404
20. Gertz HJ, Xuereb J, Huppert F et al (1998) Examination of the validity of the hierarchical model of neuropathological staging in normal aging and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 95:154–158
21. Gertz HJ, Xuereb JH, Huppert FA et al (1996) The relationship between clinical dementia and neuropathological staging (Braak) in a very elderly community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246:132–136
22. Glabe CG (2006) Common mechanisms of amyloid oligomer pathogenesis in degenerative disease. *Neurobiol Aging* 27:570–575
23. Grober E, Hall C, McGinn M et al (2008) Neuropsychological strategies for detecting early dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 14:130–142
24. Grober E, Sanders AE, Hall C, Lipton RB (2010) Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Dis Assoc Disord*
25. Hardy J (2009) The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem* 110:1129–1134
26. Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140:566–572
27. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE et al (2008) Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 131:1630–1645
28. Iliffe S, Robinson L, Brayne C et al (2009) Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry* 24:895–901
29. Ittner LM, Ke YD, Delerue F et al (2010) Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 142:387–397
30. Ivemeyer D, Zerfaß R (2002) Demenztests in der Praxis: Ein Wegweiser. Urban & Fischer, München Jena
31. Jack CR Jr., Knopman DS, Jagust WJ et al (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9:119–128
32. Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E et al (2009) Early intervention for mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:730–736
33. Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al (2003) Imaging the pathology of Alzheimer's disease: amyloid-imaging with positron emission tomography. *Neuroimaging Clin N Am* 13:781–789, ix
34. KRAL VA (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 86:257–260
35. Kurz A, Lautenschlager NT (2010) Cognitive interventions for cognitively impaired elderly individuals in a clinical perspective (eingereicht)
36. Kurz AF, Lautenschlager NT (2010) The concept of dementia: retain, reframe, rename or replace? *Int Psychogeriatr* 22:37–42
37. Leicht H, Gertz HJ (2009) Methods for assessing impaired insight in Alzheimer's disease – a critical review. 58–66
38. Luck T, Busse A, Hensel A et al (2008) Mild cognitive impairment and development of dementia. *Psychiatr Prax* 35:331–336
39. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O et al (2009) CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 302:385–393

40. Mirra SS, Heyman A, McKeel D et al (1991) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41:479–486
41. Mosconi L, De SS, Li Y et al (2006) Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:210–221
42. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Langstrom B (2010) The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 6:78–87
43. Okello A, Koivunen J, Edison P et al (2009) Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 73:754–760
44. Olazaran J, Muniz R, Reisberg B et al (2004) Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 63:2348–2353
45. OLG Köln (1988) Unzulässigkeit einer Diagnoseaufklärung. *Medizinrecht*, S 184–185
46. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al (2001) Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56:1133–1142
47. Rogaeve EI, Sherrington R, Rogaeve EA et al (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376:775–778
48. Rowe CC, Ackerman U, Browne W et al (2008) Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94–9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 7:129–135
49. Rozzini L, Chilovi BV, Bertolotti E et al (2006) Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors modulate the rate of progression of amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 21:550–555
50. Sarazin M, Berr C, De RJ et al (2007) Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 69:1859–1867
51. Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G et al (2004) Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* 63:2341–2347
52. Schonknecht P, Pantel J, Kaiser E et al (2007) Increased tau protein differentiates mild cognitive impairment from geriatric depression and predicts conversion to dementia. *Neurosci Lett* 416:39–42
53. Serrano-Pozo A, William CM, Ferrer I et al (2010) Beneficial effect of human anti-amyloid-beta active immunization on neurite morphology and tau pathology. *Brain* 133:1312–1327
54. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M et al (2009) Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 65:403–413
55. Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Yet al (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754–760
56. Shin J, Lee SY, Kim SH et al (2008) Multitracer PET imaging of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 43:236–244
57. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC (2006) Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology* 67:467–473
58. Tabert MH, Manly JJ, Liu X et al (2006) Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 63:916–924
59. Thalmann B, Monsch AU, Schnetter M et al (2007) Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie: Ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. *Memory Clinic, Universitätsspital Basel*
60. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L et al (2010) Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 67:739–748
61. Troyer AK, Murphy KJ, Anderson ND et al (2008) Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *Neuropsychol Rehabil* 18:65–88
62. Unverzagt FW, Kasten L, Johnson KE et al (2007) Effect of memory impairment on training outcomes in ACTIVE. *J Int Neuropsychol Soc* 13:953–960
63. Waldemar G, Phung KT, Burns A et al (2007) Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry* 22:47–54
64. Walhovd KB, Fjell AM, Brewer J et al (2010) Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* 31:347–354
65. WHO (2007) International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10). <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
66. Wischik C, Staff R (2009) Challenges in the conduct of disease-modifying trials in AD: practical experience from a phase 2 trial of Tau-aggregation inhibitor therapy. *J Nutr Health Aging* 13:367–369
67. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W et al (1991) SIDAM – s structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med* 21:225–236

Nuklearmedizinische Verfahren zu Diagnostik und Verlauf der Alzheimer-Krankheit

PD Dr. Henryk Barthel

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. O. Sabri)

Leipzig, 16. März 2011

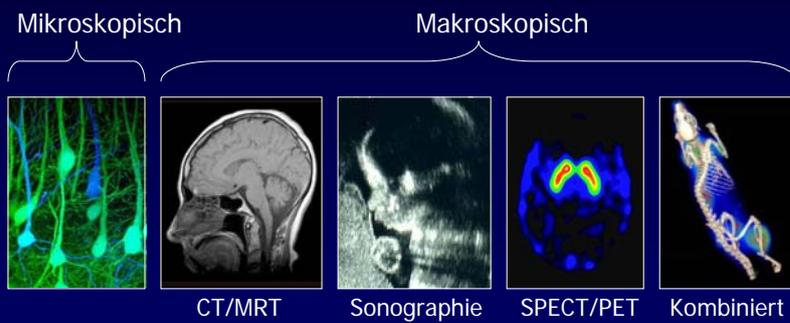
 UNIVERSITÄT LEIPZIG

- **Medizinische Bildgebung bei Demenz**
- Grundprinzip der PET
- FDG-PET
- β -Amyloid-PET
- Azetylcholin-PET
- Zusammenfassung



Fragen?

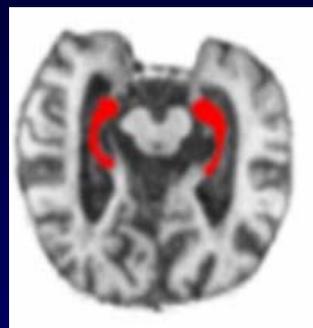
Medizinische Bildgebungsmodalitäten



Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)



Gesund

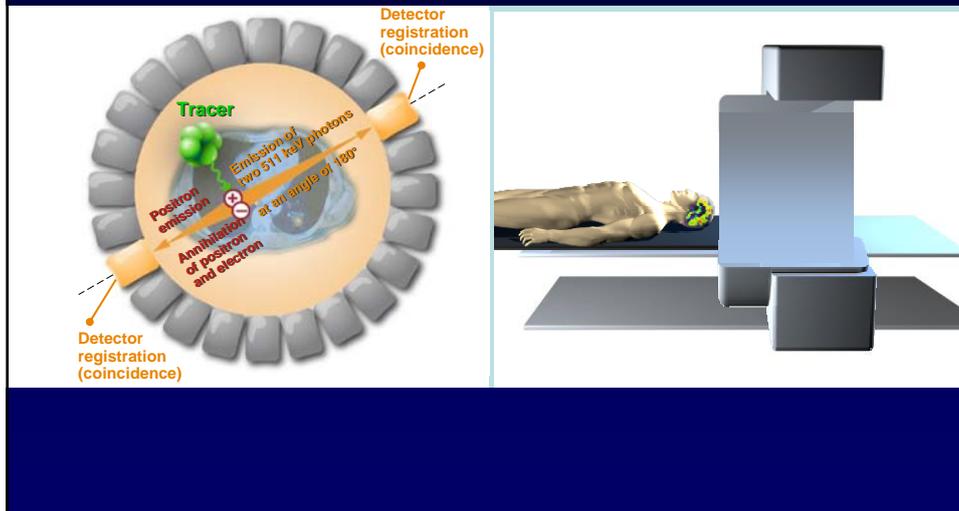


Alzheimer-Demenz

- Medizinische Bildgebung bei Demenz
- Grundprinzip der PET
- FDG-PET
- β -Amyloid-PET
- Azetylcholin-PET
- Zusammenfassung

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

PET = Ausgefeilte Physik und Gerätetechnik



Leipziger PET-Zentrum



Zyklotron:
 ^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N , [^{68}Ga]



Labor
(6 "hot cells")



PET-Kamera

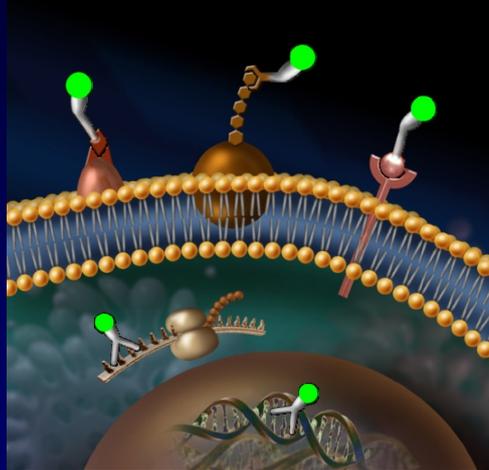


[PET-MRT-Kamera]



PET-CT-Kamera

PET = Multi-funktional



PET = Frühdiagnostik

Stage	Key feature	Imaging
Normal		
Cell sickness stage		Functional imaging
Histological stage		Histological imaging
Cell death stage		Volumetric imaging

Small. *Nature Neuroscience* 2005 Debbie Maizels



“Tracer”-Prinzip

		
X-Ray contrast agent 100 ml, 62,300,000 µg	Aspirin 300,000 µg	F-18-FDG <1 µg



"Ich beginne die Reise, die zum Sonnenuntergang des Lebens führt,
Ronald Reagan, amerikanischer Präsident von 1981-1988.

"Wo ich gestern war, weiß ich nicht mehr, ich muß nachsehen."
Ernst Albrecht, Ministerpräsident von 1976-1990.



"Du bist verloren, wenn der Kopf nicht mehr mit macht. Kaputt,"
Harald Juhnke, Schauspieler und Showmaster.

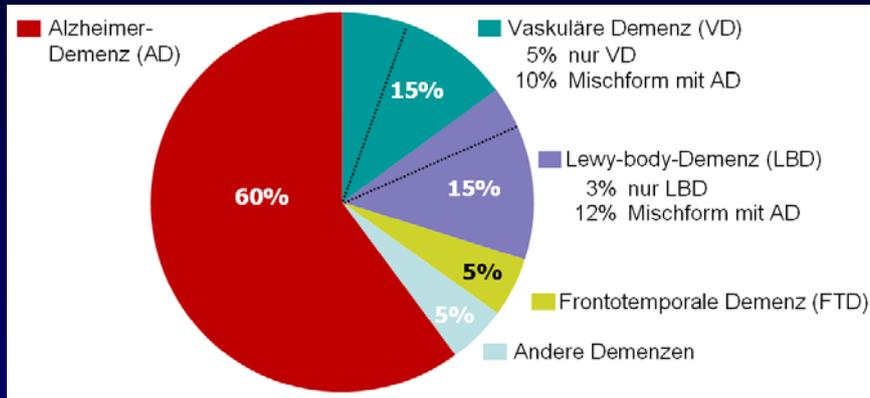
Frage

Welches dieser Zitate US-amerikanischer Präsidenten stammt von Ronald Reagan?

- (1) „Ich bin ein Berliner“
- (2) „Wir werden dieses Land verändern und die Welt“
- (3) „Herr Gorbatschow, öffnen Sie dieses Tor! Herr Gorbatschow, reißen Sie diese Mauer ein!“
- (4) "Die große Mehrzahl unserer Importe kommt von außerhalb des Landes."

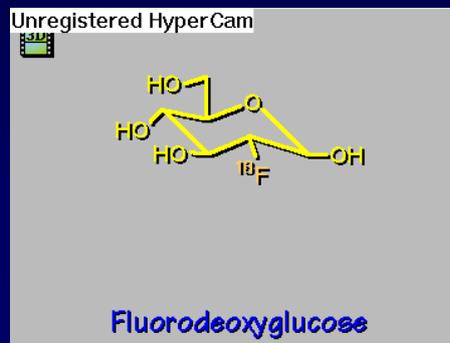
- Medizinische Bildgebung bei Demenz
- Grundprinzip der PET
- **FDG-PET**
- β -Amyloid-PET
- Azetylcholin-PET
- Zusammenfassung

Demenzformen und -häufigkeiten

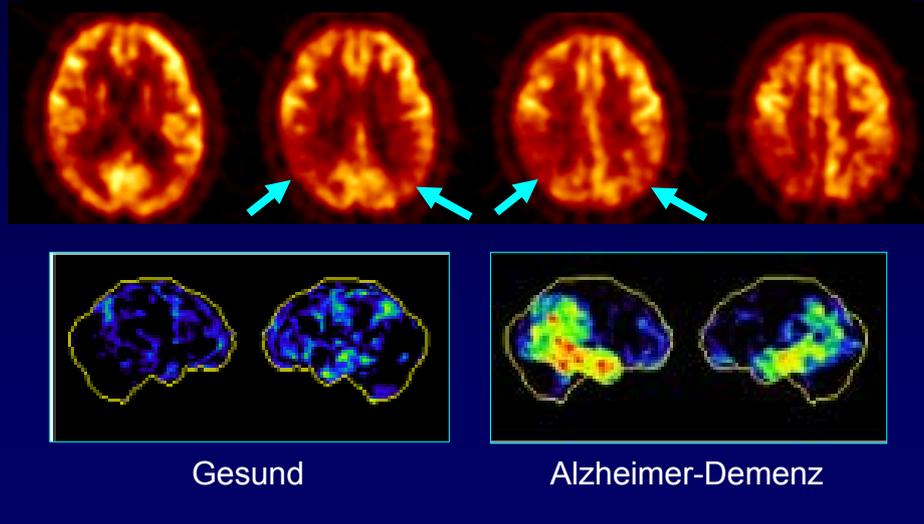


FDG-PET bei Alzheimer-Demenz

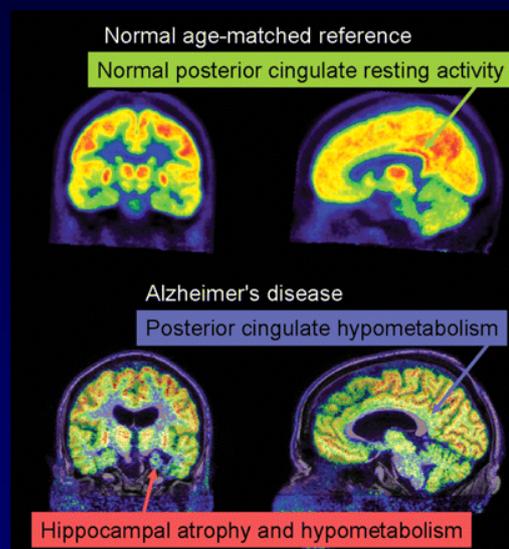
- ✓ Frühdiagnose
- ✓ Differentialdiagnose
- ✓ Therapiekontrolle



FDG-PET bei Alzheimer-Demenz



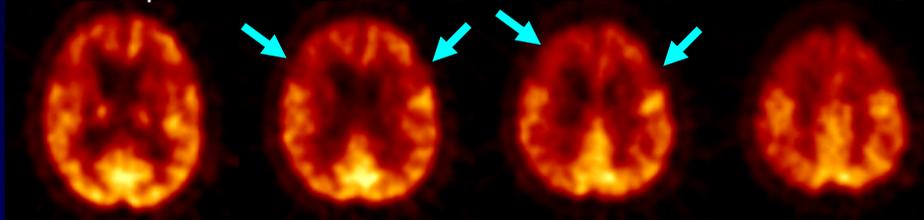
FDG-PET bei Alzheimer-Demenz



Herholz *et al.*, Br J Radiol 2007

FDG-PET bei Alzheimer-Demenz

Frontotemporale Demenz



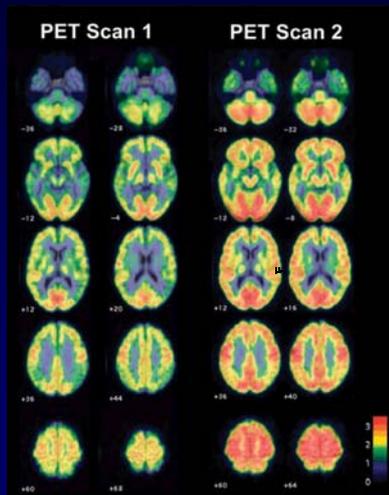
	AD	FTD
Pathologie: β -Amyloid	+	-
Neurodegeneration: FDG / MRT	Parietotemporal	Frontotemporal

Neue Behandlungsansätze der Alzheimer-Demenz



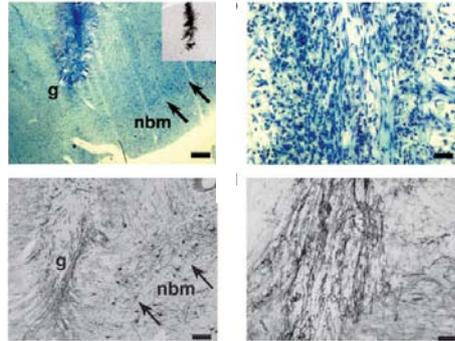
- Impfung (Anti-Amyloid)
- Cholesterinsynthese-Hemmer
- Sekretase-Hemmer
- „ β -Sheet-Breaker“

FDG-PET bei Alzheimer-Demenz



4 - 6 Monate

Nissl stain of autologous NGF-secreting cell implant



Immunocytochemistry for cholinergic neurons

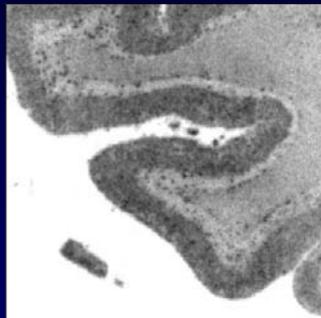
Tuszynski *et al.*, Nature Med 2005

Vorteile & Nachteile FDG-PET bei AD

- Verfügbarkeit
- Erfahrung
- Visuelle Interpretation
- Quantifizierung
- Indirekte Information

- Medizinische Bildgebung bei Demenz
- Grundprinzip der PET
- FDG-PET
- **β-Amyloid-PET**
- Azetylcholin-PET
- Zusammenfassung

β-Amyloid-PET bei AD

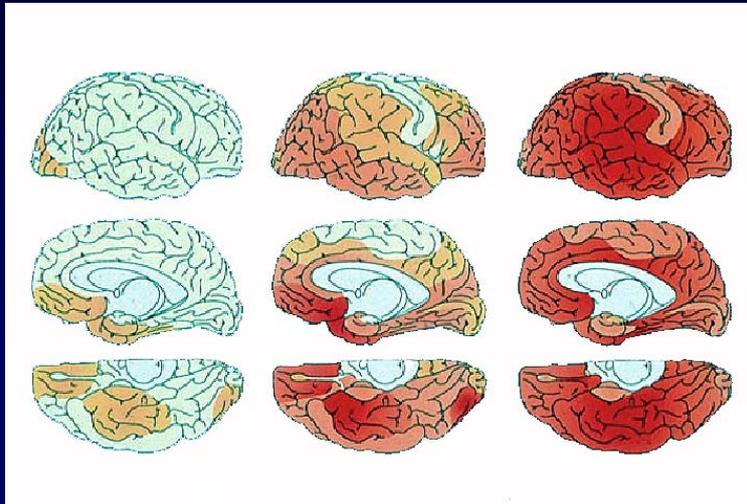


AD



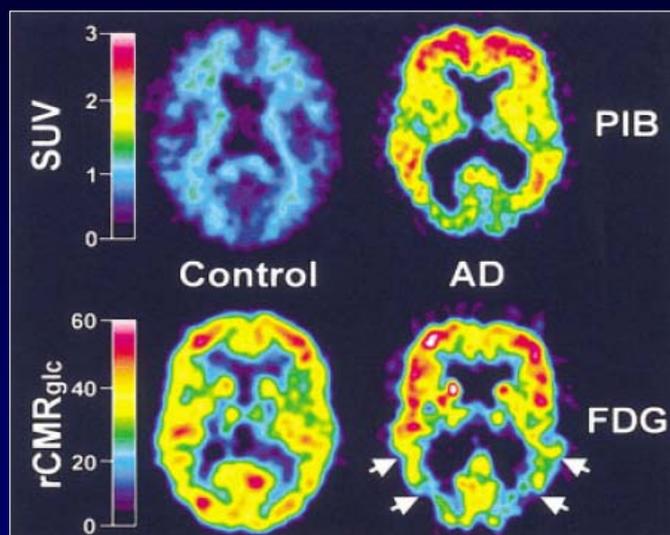
Gesund

β -Amyloid-PET bei AD



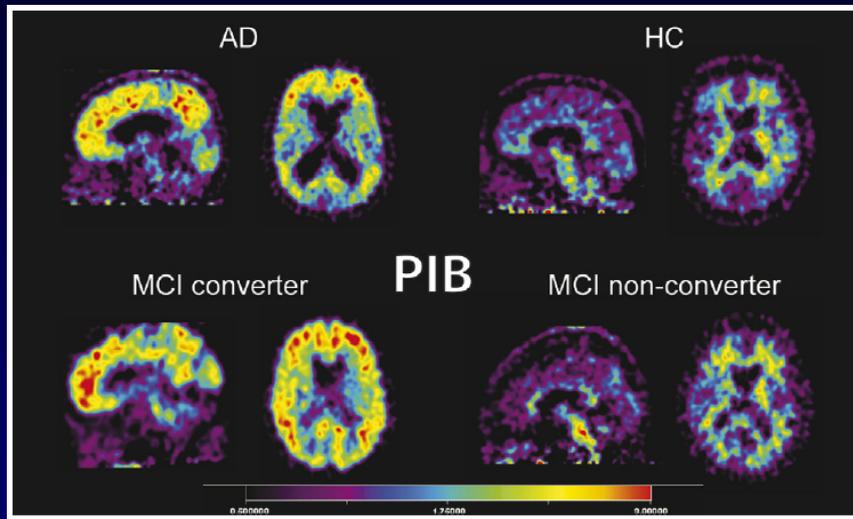
Braak & Braak, 1991

[¹¹C]PIB-PET bei AD



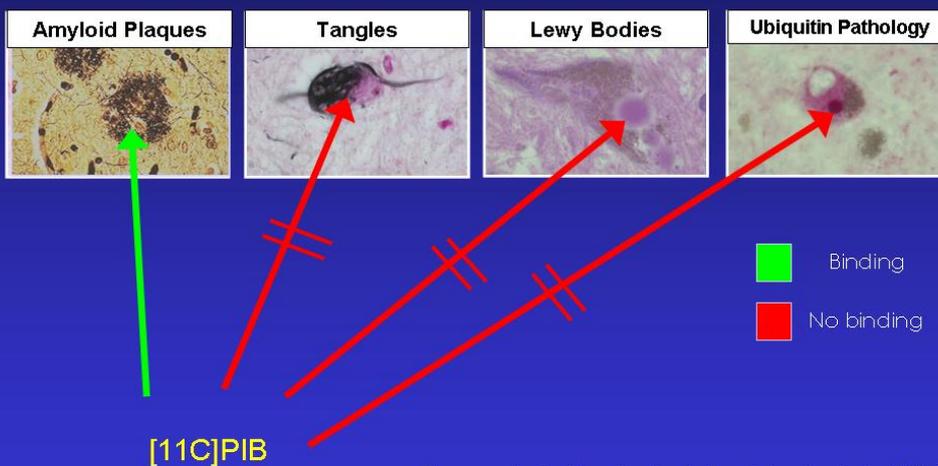
Klunk *et al.* 2004

[¹¹C]PIB-PET bei AD



Forsberg *et al.* 2008

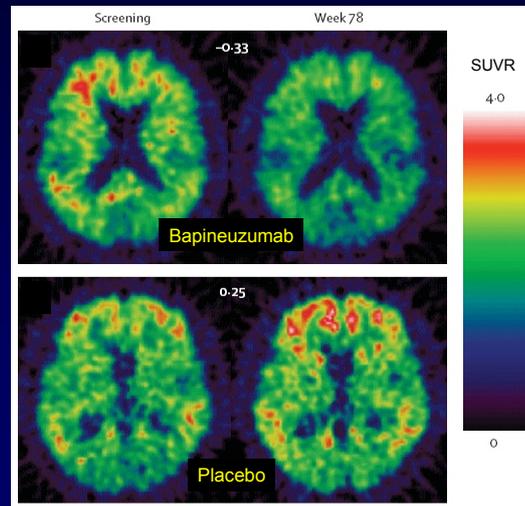
"Horizontal" Specificity between different protein depositions



Rowe *et al.*, Klunk *et al.*, Lockhart *et al.* 2007

© A. Drzezga, Technische Universität München,
No use without permission

[¹¹C]PIB-PET bei AD



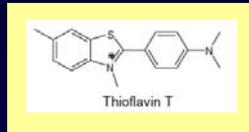
➤ Humanisierter
monoklonaler
Anti-A β -Antikörper

Rinne *et al.*, Lancet Neurol 2010

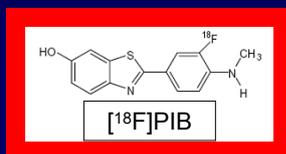
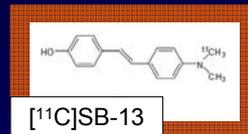
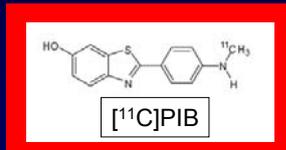
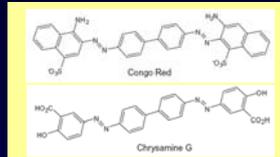
Vorteile & Nachteile [¹¹C]PIB-PET bei AD

- Erstmals genaue *ante mortem* Diagnose
- Erfahrung
- Verfügbarkeit (¹¹C)

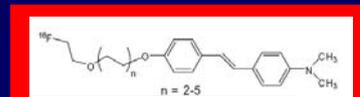
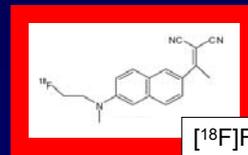
Radiochemische Strategien



β-Amyloid-Färbestoffe

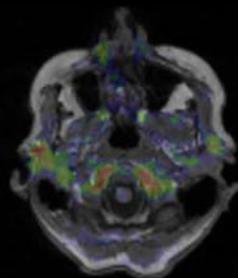


β-Amyloid-PET-Tracer

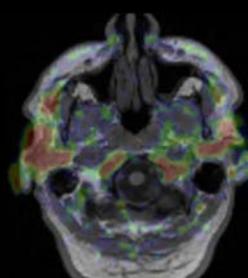


Florbetaben and others

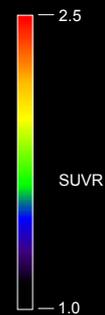
Florbetaben



AD-Patient



Gesunder



Weltweite Phase-2-Studie (Barthel, Sabri et al.)

Einsatzgebiete der β -Amyloid-PET

(1) Klinische Routine

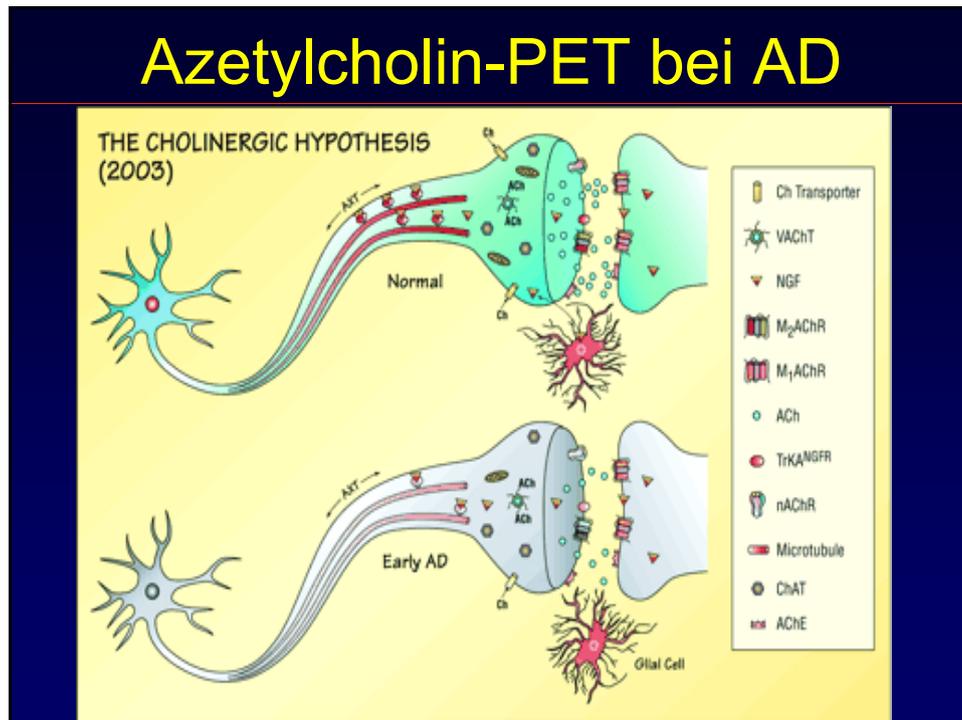
- Sicherung der AD-Diagnose
- Diagnose im prä-symptomatischen Stadium?
- Vorhersage der AD bei Menschen mit erhöhtem Risiko?
- Ausschluss anderer Demenzformen?

(2) Medikamenten-Entwicklung

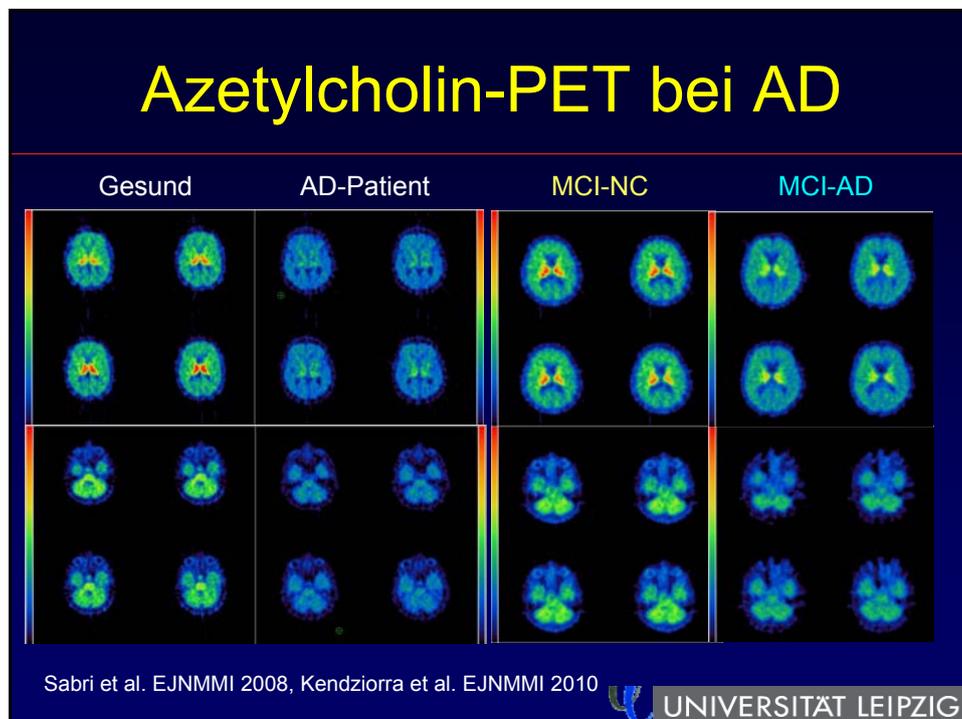
- Verbesserung Studieneinschluß
- Erfolgskontrolle der Therapie

- Medizinische Bildgebung bei Demenz
- Grundprinzip der PET
- FDG-PET
- β -Amyloid-PET
- **Azetylcholin-PET**
- Zusammenfassung

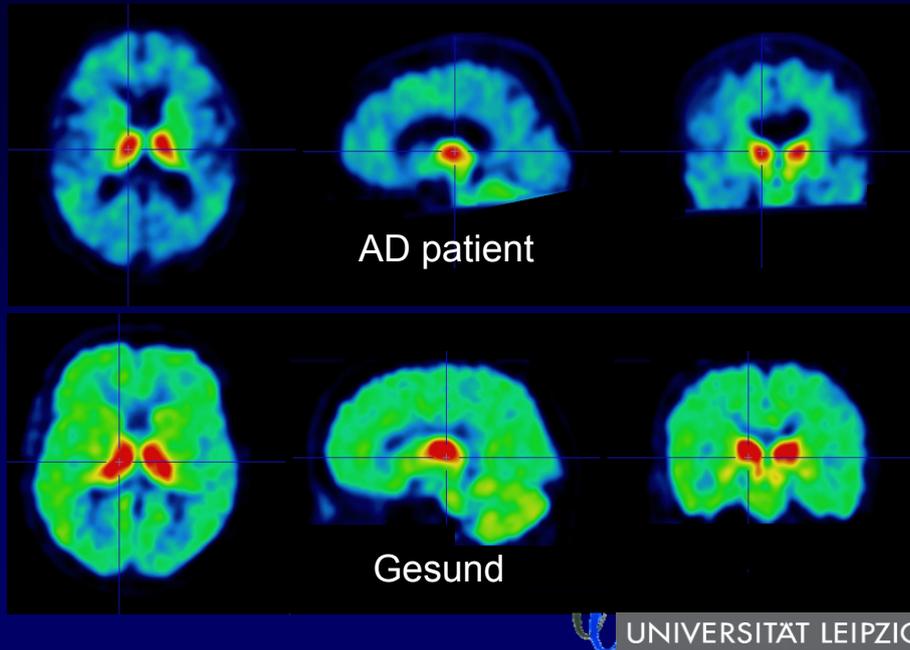
Azetylcholin-PET bei AD



Azetylcholin-PET bei AD



Azetylcholin-PET bei AD



- Medizinische Bildgebung bei Demenz
- Grundprinzip der PET
- FDG-PET
- β -Amyloid-PET
- Azetylcholin-PET
- **Zusammenfassung**

Zusammenfassung

Nuklearmedizinische Verfahren zu Diagnostik und Verlauf der Alzheimer-Krankheit

- ✓ PET = Erkenntnisgewinn zu Ursachen der AD
→ Neue Therapien
- ✓ PET = Verbesserte AD-Diagnose
- ✓ FDG-PET = Derzeitige Routine-Methode
- ✓ β -Amyloid-PET = Methode der Zukunft
- ✓ Neue PET-Tracer in der Testung/Entwicklung



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit