

Körperlich, geistig und sozial aktiver Lebensstil

Ist Demenz vermeidbar?

Eine Prävalenz von 30 Millionen, die sich in den nächsten 20 Jahren voraussichtlich verdoppeln wird, macht die Prävention von Demenzerkrankungen zu einer der grössten Herausforderungen, denen sich die Medizin stellen muss.

Senil, „verkalkt“ und „Alzheimer“ sind umgangssprachliche Synonyme für dement oder Demenz. Sie verweisen auf drei wesentliche Faktoren in der Pathogenese von Demenzerkrankungen, nämlich den Alterungsprozess, arteriosklerotische Veränderungen der Gehirnversorgenden Blutgefässe und eben die Alzheimer-Pathologie.

50–70% der Demenzen werden der Alzheimer-Krankheit zugeschrieben. Das am besten etablierte pathogenetische Modell der Erkrankung ist die Amyloid-Kaskaden-Hypothese: Als Folge einer

genetischen Prädisposition kommt es im Gehirn zu einer vermehrten Bildung und Ablagerung des Peptids A β , dem Hauptbestandteil der Amyloid-Plaques. Toxische Einflüsse von A β -Aggregaten ziehen eine pathologische Phosphorylierung des Tau-Proteins nach sich. Dieses lagert sich in Form von neurofibrillären Bündeln intrazellulär ab. Es kommt zu einer funktionellen und strukturellen Schädigung von Nervenzellen, welche schliesslich absterben. Es entwickelt sich eine Gehirnatrophie und kognitive

Defizite stellen sich ein. Begleitend läuft ein neuroinflammatorischer Prozess ab, der modulierend in die Kaskade eingreift.

Immunisierung gegen A β -Derivate?

A β kann im Sinne von *Henle* und *Koch* als endogenes pathogenes Agens der Alzheimer-Krankheit verstanden werden. Dementsprechend konzentriert sich die Entwicklung Krankheitsmodifizierender Therapieansätze stark auf Interventionen, die in die Bildung und Ablagerung von A β eingreifen oder bereits bestehende Ablagerungen reduzieren können. Der am intensivsten verfolgte Ansatz ist die Immunisierung gegen A β -Derivate (1).

Es werden sowohl Aktiv- als auch Passivimpfstoffe erprobt. Während sich wie im transgenen Mausmodell eine deutliche Reduktion der Amyloid-Pathologie zeigen lässt, fehlen bedeutsame klinische Verbesserungen bisher.

Auch mit anderen Ansätzen, die sich gegen die Bildung von A β oder seine Aggregation richten sind noch keine überzeugenden klinischen Effekte erreicht worden. Offenbar entwickelt die pathogenetische Kaskade ab einem bestimmten Stadium eine Eigendynamik und setzt sich auch dann fort, wenn ihr *primum movens* eliminiert wird. Eine Umkehr des Prozesses ist bisher nicht möglich.

Führt man sich vor Augen, dass zwischen erster histopathologischer Nachweisbarkeit von Amyloidablagerungen und Manifes-



PD Dr. med. M. Axel Wollmer
Basel

tation erster kognitiver Symptome ein bis zwei Jahrzehnte liegen können, wird deutlich, dass Behandlungsstrategien, die sich gegen frühe pathogenetische Schritte richten ihr Potential im therapeutischen Einsatz am bereits an einer Demenz erkrankten Patienten nicht voll ausspielen können, sondern wohl mit grossem Vorlauf präventiv eingesetzt werden müssen. Der Beweis, dass durch eine Reduktion von A β und seiner Aggregate eine Demenz tatsächlich verhindert, verzögert oder abgemildert werden kann steht noch aus. Dass man eine Reduktion von A β nicht ohne weiteres als Surrogatmarker für eine erfolgreiche Behandlung der Alzheimer-Krankheit einsetzen kann, verdeutlicht eine kürzlich abgebrochene Studie mit dem Wirkstoff Semagacestat, der durch Hemmung der γ -Sekretase die Abspaltung des A β von seinem Vorläuferprotein APP reduziert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz hat die Behandlung zu einer signifikant schnelleren Verschlechterung in kognitiven Tests und Alltagsfunktionen geführt (2).

Die Durchführung von klinischen Präventivstudien mit ausreichend langer Dauer, ausreichend hoher Teilnehmerzahl und angemessener Kontrolle ist ausserordentlich aufwendig. Für solche Studien und für den Einsatz von aus ihnen entwickelten präventiven Interventionen sind eine Früherkennung der präklinischen Krankheitsstadien und die Abschätzung des individuellen Risikos von grosser Bedeutung.

Die Messung erniedrigter Spiegel von gelöstem A β_{42} in Kombination mit erhöhten Spiegeln von Tau-Proteinen im Liquor und der Nachweis von zerebralen Amyloidablagerungen mit Amyloidaffinen Tracern wie der Pittsburgh compound B (PIB) in der Positronenemissionstomographie werden in kürzlich formulierten Empfehlungen für die präklinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit in der Forschung bereits berücksichtigt (3).

Das $\epsilon 4$ Allel des ApoE-Gens ist seit langer Zeit als Risikofaktor der Alzheimer-Demenz bekannt. Die Technologie der genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) hat in letzter Zeit zur Beschreibung weiterer genetischer Risikofaktoren für die sporadischen Formen der Alzheimer-Demenz geführt. Allerdings sind ihre Effekte eher schwach und eine individuelle Krankheitsvorhersage auf der Basis von genetischen Informationen ist weiterhin nicht möglich.

Da es eine relevante Zahl älterer Menschen gibt, deren Gehirne ausgeprägte Ablagerungen von Amyloid-Plaques und neurofibrillären Bündeln aufweisen, ohne dass diese zu kognitiven Defiziten führen, sind diese Ablagerungen eher als eine Risikopathologie für die Entwicklung einer Demenz denn als eine obligatorisch zur Demenz führende Pathologie anzusehen (4). Die Suche nach den protektiven Faktoren, die in Anwesenheit der beschriebenen Pathologie vor einer



Foto: S. Jasien, Kaulitzki - Fotolia

Demenz schützen, ist eine wichtige Forschungsaufgabe für die Zukunft.

Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren

Mit einem Anteil von 15–25% sind vaskuläre Demenzen ebenfalls häufige Demenzformen. Für ihre Entstehung sind die klassischen vaskulären Risikofaktoren, arterielle Hypertonie, Dyslipidämien, Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen von Bedeutung und ihre Primärprävention besteht in der Kontrolle dieser Risikofaktoren.

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Risikofaktoren für arteriosklerotische Gefässveränderungen auch Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz sind (5). Besonders ihr kombiniertes Auftreten zum Beispiel im Rahmen des metabolischen Syndroms ist mit einem erhöhten Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken vergesellschaftet. Dabei besteht eine auffällige zeitliche Dissoziation zwischen dem Auftreten der Risikofaktoren im mittleren Erwachsenenalter und der Manifestation der Demenz im Senium. Dies zeigt einerseits die Bedeutung metabolischer und vaskulärer Faktoren für die Entstehung der Alzheimer-Demenz, andererseits unterstreicht es, dass die Weichen für eine demenzielle Entwicklung frühzeitig gestellt werden und präventive Interventionen wahrscheinlich ebenso frühzeitig erfolgen müssen.

Die Mechanismen, über die vaskuläre Risikofaktoren in die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit eingreifen sind bisher nur unvollständig verstanden. Durch Komorbidität von vaskulärer Pathologie und Alzheimer-Pathologie wird möglicherweise die Schwelle zur Entwicklung von kognitiven Symptomen eher überschritten. Ausserdem gibt es Hinweise darauf, dass die Gehirnversorgenden Blutgefässe für die Elimination von A β aus dem Gehirn von Bedeutung sind. Im Kapillarbett kann A β über die Blut-Hirn-Schranke aus dem Gehirn befördert werden. Möglicherweise begünstigt also eine Störung der funktionellen und strukturellen Integrität des Gefässsystems die Akkumulation von A β im Gehirn.

Dementsprechend kann die medikamentöse Behandlung der vaskulären Risikofaktoren einen Beitrag zur Senkung des Risikos der Alzheimer-Demenz leisten. In letzter Zeit ist auf diesem Gebiet eine Umfokussierung von den Statinen zu den blutdrucksenkenden Medikamenten zu beobachten. Vor allem Antihypertensiva, die über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, insbesondere ATII-Rezeptorantagonisten scheinen protektive Eigenschaften zu haben (6). Es gibt experimentelle Befunde die für hemmende Effekte von Vertretern dieser Wirkstoffgruppe auf die Bildung und Aggregation von A β sprechen.

Bewegung und Ernährung

Auch auf der Ebene der Verhaltensfaktoren scheint das, was zur Erhaltung der vaskulären Gesundheit förderlich ist auch protektiv gegen die Alzheimer-Demenz zu wirken. Dies gilt für körperliche Bewegung aber auch für die Ernährung. Eine Orientierung an der ursprünglichen mediterranen Ernährung kann sich protektiv auswirken (7). Eine kürzlich publizierte Studie hat noch präzisere Profile protektiver und risikobehafteter Speisepläne ermittelt (8).

Experimentelle Befunde sprechen dafür, dass verschiedene Fettsäuren und sekundäre Pflanzenstoffe, die in Früchten, Gemüse und Gewürzen vorkommen die Bildung und/oder Ablagerung von A β hemmen können. Ein Beispiel hierfür ist das dem indischen Curry seine gelbe Farbe gebende Curcumin (9). Empfehlungen für den vermehrten Verzehr der entsprechenden Nahrungsmittel bzw. eine Sup-

plementierung mit für die jeweiligen Bestandteile angereicherten Extrakten auszusprechen wäre jedoch verfrüht.

Depressive Episoden

Ein weiterer gut etablierter und behandelbarer Risikofaktor für das Auftreten einer Alzheimer-Demenz sind wiederholte depressive Episoden. Auch wenn Kausalattributionen bei den beschriebenen Risiko- und Schutzfaktoren problematisch sind, weil ein Grossteil der Zusammenhänge in retrospektiven Studien hergestellt worden ist, kommt eine aktuelle Berechnung zu dem Schluss, dass durch eine Senkung dieser Risikofaktoren um jeweils 25% die Prävalenz der Alzheimer-Demenz insgesamt um 10% gesenkt werden könnte (10).

Hohes Alter

Der nach wie vor stärkste Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ist hohes Alter. Einerseits kumuliert die Alzheimer-Pathologie im Laufe der Zeit und kann nach dem Prinzip des steilen Tropfens Schäden setzen, andererseits scheint das Gehirn als Folge des Alterungsprozesses vulnerabler gegenüber den toxischen Einflüssen von A β zu werden. Das konnte in verschiedenen Tiermodellen vom Fadenwurm bis zum Primaten gezeigt werden. Interessanterweise kann die Beeinflussung von Signalwegen, die eine Rolle im Alterungsprozess spielen, die Amyloid-Pathologie im Tiermodell modifizieren.

Zusammenfassung

Insgesamt scheint sich ein körperlich, geistig und sozial aktiver Lebensstil demenzprotektiv auszuwirken. Das gilt auch für die Vermeidung von Schädel-Hirn-Traumata und Distress. Die Berücksichtigung dieser Empfehlungen, gemeinsam mit einer frühzeitigen Behandlung vaskulärer Risikofaktoren und künftig eine multimodale Behandlung der Alzheimer-Pathologie auf den verschiedenen Stufen der Amyloid-Kaskade wird uns dem Ziel der Vermeidung von Demenzerkrankungen näher bringen.

PD Dr. med. M. Axel Wollmer

Oberarzt Alterspsychiatrie / Abteilung E
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27, 4012 Basel
marcaxel.wollmer@upkbs.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Hohes Alter, die Alzheimer-Pathologie und zerebrovaskuläre Veränderungen sind wesentliche Determinanten der Entwicklung einer Demenz
- ◆ Verschiedene Faktoren (z.B. vaskuläre Risikofaktoren, depressive Störungen) beeinflussen vor allem im mittleren Erwachsenenalter das Risiko einer späteren Demenz
- ◆ Vorbeugende Massnahmen (z.B. Ausschaltung vaskulärer Risikofaktoren) müssen entsprechend frühzeitig eingeleitet werden
- ◆ Verfahren zur molekularen Diagnostik der Alzheimer-Pathologie können zur präklinischen Diagnostik der Alzheimer-Krankheit beitragen
- ◆ Spezifische Verfahren zur Behandlung der Alzheimer-Pathologie befinden sich in Entwicklung

Literatur:

1. Wisniewski T, Konietzko U. Amyloid-beta immunisation for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2008, 7: 805-11.
2. Cummings J. What can be inferred from the interruption of the semagacestat trial for treatment of Alzheimer's disease?. *Biol Psychiatry.* 2010, 68: 876-8.
3. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Ivatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011, 7: 280-92.
4. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med.* 2009, 360: 2302-9.
5. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol.* 2009, 66: 300-5.
6. Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis.* 2011, 26: 699-708.
7. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009, 302: 627-37.
8. Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol.* 2010, 67: 699-706.
9. Kim J, Lee HJ, Lee KW. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2010, 112: 1415-30.
10. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011, 10: 819-28.