

Modell mit Vorhersagekraft

Kommentar

Das pathophysiologische Modell, auf dem das von Prof. Förstl skizzierte „neue Bild der Alzheimer-Krankheit“ basiert, publizierte die Fachzeitschrift *Lancet* nur als *Personal View* der Autoren. Deren „persönliche Ansichten“ sind aber wissenschaftlich gut fundiert und werden von vielen Demenzforschern weltweit geteilt.

Gute Modelle erlauben Vorhersagen, die experimentell verifiziert werden können. Das gilt im vorliegenden Fall besonders für die Entwicklung neuer Medikamente gegen die Alzheimer-Krankheit. So kann man prognostizieren, dass jede spezifische Therapie ihr eigenes Zeitfenster haben wird, je nachdem ob sie beispielsweise am $A\beta$ - oder *Tau*-Protein angreift, ob sie Proteinablagerungen auflösen oder ihre Bildung verhindern soll. Folgerichtig darf man wohl statt eines neuen Blockbusters eher eine personalisierte Medizin auf Basis stadien-spezifischer Biomarker erwarten.

Hierfür ist das Modell allerdings bislang zu grob: Auf molekularer Ebene wissen wir noch erstaunlich wenig über die kleinsten Bausteine, aus denen die Ablagerungen bestehen (z. B. Di- oder Tetramere), über deren Schädlichkeit ($A\beta$ ist keineswegs per se „toxisch“) oder über zusätzliche pathophysiologisch relevante Plaque-Komponenten. So erlaubt das Modell auch eine Vorhersage über sich selbst: Es muss noch erheblich verfeinert werden.



Prof. Dr. Jens Wiltfang

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität Duisburg-Essen
jens.wiltfang@ivr.de



Das neue Bild der Alzheimer-Krankheit

Das Konzept der Alzheimer-Krankheit gewinnt – unabhängig von klinischen Symptomen – neue biologische Konturen. Sie erlauben eine Frühdiagnose des zerebralen Krankheitsprozesses.

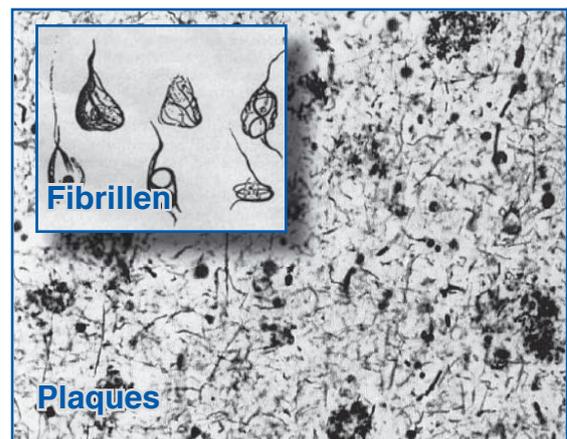
Es ist keine Kunst, bei einem älteren Menschen die Diagnose *Morbus Alzheimer* zu stellen: Jenseits von 85 weisen 50 Prozent messbare kognitive Störungen auf, bei 25 Prozent liegt eine manifeste Demenz vor. Und ohnehin haben fast alle „Alzheimer-Veränderungen“ im Gehirn – es fragt sich nur, wie viel davon.

Die Patientin auf dem Titelbild war erst 56 Jahre alt, als sie im Zustand geistiger und körperlicher Hilflosigkeit starb. Bei ihr entdeckte der Psychiater Alois Alzheimer Ablagerungen (Abbildung rechts), die er korrekt als Krankheitsursache deutete. Allerdings handelt es sich nicht um spezifische Zeichen einer präsenilen Demenz, sondern um jene Plaques und Neurofibrillen, welche bei den meisten Menschen im höheren Lebensalter zu kognitiven Problemen führen.

Risikofaktoren

Der Hauptrisikofaktor der Alzheimer-Krankheit ist das Alter; schließlich hatte die Evolution kaum Chancen, unsere durch Langlebigkeit gekennzeichnete Gesellschaft genetisch zu schützen, da sich Hochbetagte nicht fortpflanzen. Monogenetische Formen

mit sehr frühem Krankheitsbeginn (APP, PS1 und 2) sind entsprechend selten; in der Regel summieren sich polygenetische Risiken, Entzündungs- oder Traumafolgen (zum Beispiel bei Boxern) und andere schädliche Einwirkungen im Lauf des Lebens auf, um – jede für sich – die Aus-



An den neuroanatomischen Grundlagen hat sich seit über 100 Jahren nichts geändert. Das Bild zeigt die im Gehirn der Patientin Auguste D. erstmals entdeckten zwei Typen von Eiweißablagerungen: kugelige Flecken (Plaques) und fadenförmige Strukturen (Neurofibrillen; Originalzeichnungen). Neu ist die im nebenstehenden Bild skizzierte zeitliche Abfolge der Prozesse.

Auguste D., 1850-1906

Wie heißen Sie?

Auguste.

Familienname?

Auguste.

Wie heißt Ihr Mann?

Ich glaube Auguste.

Ihr Mann?

Ach so, mein Mann.

(versteht offenbar die Frage nicht)

Nur wenige Krankengeschichten bringen es zu solchem Weltruhm wie die von Dr. Alois Alzheimer angelegte Akte der Auguste D. aus Kassel. Das Bild zeigt eine 51-jährige Patientin mit stark vorgealterten Gesichtszügen, das Gesprächsprotokoll daneben entstand bei der Klinikaufnahme im Jahr 1901. Alzheimer konnte damals noch nicht ahnen, dass die Krankheit zehn Jahre später seinen Namen tragen und rund hundert Jahre später zu einer der größten medizinischen Herausforderungen der Menschheit werden sollte.

wirkungen der Neurodegeneration um ein paar Jahre vorzuverlagern. Alles in allem nimmt die kognitive Leistungsfähigkeit des Gehirns zwischen 20 und 60 geringfügig, danach beschleunigt ab. Parallel dazu findet man biochemische und anatomische Veränderungen, die nicht ausschließlich der Alzheimer-Krankheit zuzuordnen sind. Am häufigsten wird eine gemischte Demenz mit zusätzlichen neurodegenerativen (z. B. Morbus Parkinson) und vaskulären Läsionen diagnostiziert.

Ein hypothetisches Modell

Früher war man für die exakte Diagnose auf die Untersuchung des Gehirns nach dem Tode des Patienten angewiesen, heute steht ein ganzes Arsenal diagnostischer in-vivo-Methoden zur Verfügung. Vor allem Analysen der Hirnflüssigkeit sowie Computer-, Kernspin- und Positronen-Emissions-Tomografie lieferten in den letzten 25 Jahren eine Fülle von Erkenntnissen, die 2010 von US-Wissenschaftlern geordnet wurden¹. Die Gruppe brachte biochemische,

bildgebende und klinische Befunde in die links abgebildete zeitliche Reihenfolge und bot idealisierte S-Kurven als „hypothetisches Modell“ für die experimentelle Prüfung an. Ihre Kernaussagen sind:

- 1) Dem Stadium der frühesten Symptome (MCI=mild cognitive impairment) gehen biochemische Veränderungen Jahre bis Jahrzehnte voraus.
- 2) Das auslösende Ereignis ist die Ablagerung von β -Amyloid

(abgekürzt $A\beta$), aus dem die „Alzheimer-Plaques“ bestehen. Die für die Diagnose ebenfalls essenziellen Neurofibrillen aus τ -Protein (gesprochen Tau-Protein) stellen ein Folgeereignis dar.

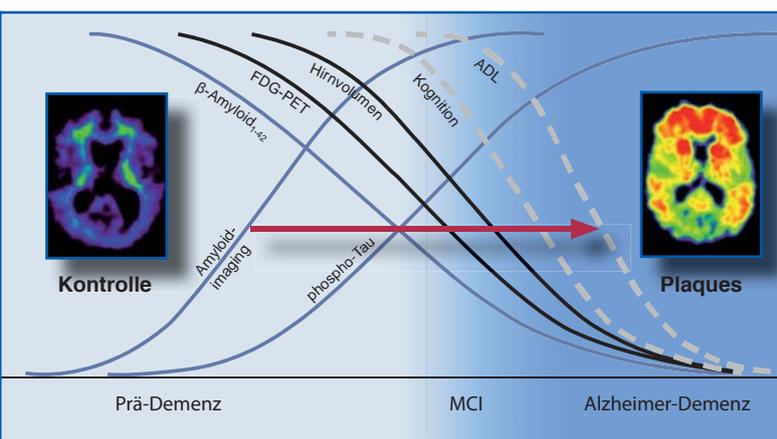
3) Nicht-invasive bildgebende Verfahren korrelieren mit den bereits länger verfügbaren laborchemischen und neuroanatomischen Befunden sehr gut.

Praktischer Nutzen

Vor allem der letzte Punkt eröffnet Chancen auf nicht-invasive Verfahren für die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit, und die beiden ersten Punkte lassen auf die Entwicklung von Medikamenten hoffen, die bereits im symptomfreien präklinischen Intervall ansetzen, wenn also noch keine irreversiblen Schäden eingetreten sind.

Vorerst ist das Modell nur von wissenschaftlichem Interesse, weil ein Amyloid-PET für den diagnostischen Einsatz zu aufwendig wäre. Außerdem gibt es viele offene Fragen zur Kausalität der skizzierten zeitlichen Abfolge, und schließlich fehlt der Bildgebung vorläufig die hohe molekulare Auflösung biochemischer Verfahren. Dennoch: Das neue Bild der Alzheimer-Krankheit auf der Basis bildgebender und molekularer Verfahren ist ein wichtiger Schritt in Richtung Frühdiagnostik und kausaler Therapie. 🌸

¹Jack C. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer' pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-28



Bildgebende Verfahren (PET Amyloid Imaging) machen die Plaques Jahre bis Jahrzehnte vor der Einschränkung des täglichen Lebens sichtbar (ADL = activities of daily living). Den gesamten Verlauf von der symptomlosen Prädemenz über leichte Zwischenstufen (MCI) bis zur manifesten Alzheimer-Demenz kann man mit weiteren Biomarkern verfolgen. Von links nach rechts: Abnahme von β -Amyloid und Anstieg von Phospho-Tau im Liquor (S. 84) sowie Abnahme der Stoffwechselleistung (FDG-PET), des Hirnvolumens (MRT) und der kognitiven Leistungsfähigkeit (S. 82). Grafik: H. Förstl, modifiziert nach Jack et al. ¹



Prof. Dr. Hans Förstl, TU München
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, hans.foerstl@lrz.tum.de