

Alzheimersymposium in Bad Homburg

Neue Wege gegen das Vergessen

Die Alzheimerkrankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz: Rund 60% aller Demenzpatienten leiden an diesem Typus. Mittlerweile weiß man, dass die neurodegenerative Erkrankung bereits lange vor ihrer klinischen Manifestation mit typischen funktionellen und mikrostrukturellen Pathologien einhergeht. Doch auch wenn das Wissen um die Grundlagen der Alzheimerdemenz wächst: Krankheitsmodifizierende Therapien existieren bislang nicht. Behandlern stehen nach wie vor nur symptomatische pharmakologische Behandlungsansätze zur Verfügung, deren Wirkung vorübergehend ist und die im besten Fall moderate Effekte erzielen. Im Rahmen eines Symposiums kamen internationale Alzheimerspezialisten in Bad Homburg zusammen, um über Ursachen und neue Wege in der Behandlung der Alzheimerdemenz zu diskutieren.

Mit kognitiven und physischen Interventionen regte *Prof. Dr. med. Harald Hampel*, Frankfurt am Main, zwei potentiell präventive wie therapeutische Ansätze an. Kognitive Interventionen umfassen verschiedene Techniken, darunter die kognitive Stimulation, das kognitive Training und das Erlernen bestimmter Strategien, die mentale Prozesse verbessern. Bislang wurden nur wenige kontrollierte Studien zu kognitiven Verfahren bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI) oder Alzheimerdemenz durchgeführt. Sie zeigten, dass – abhängig von der Art der kognitiven Intervention – sowohl MCI- als auch Alzheimerpatienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Verbesserungen ihrer mentalen Leistungsfähigkeit oder zumindest eine Stabilisierung der kognitiven Funktionen erreichen können. Eine aktuelle Neuroimaging-Studie deutet zudem darauf hin, dass ein sechsmonatiges kognitives Training die Hirnatrophie-Rate in Regionen verringern kann, die typischerweise von der Alzheimerdemenz betroffen sind.

Synergistische Effekte ergaben eine Reihe von Studien zu kognitivem Training und einer antidementiven Pharmakotherapie: Hier führte die körperliche Aktivität zu einer verbesserten Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen auf kognitive Symptome.

Aerobes Training fördert Neuroplastizität und Neurogenese – und senkt Amyloid-Last

Zu den physischen Verfahren zählt in erster Linie das aerobe körper-

liche Training, doch existieren auch einige Studien zu den Auswirkungen von nicht aerobem Krafttraining auf kognitive Funktionen. Hampel zufolge gebe es immer mehr Evidenz dafür, dass das Absolvieren eines aeroben Trainings mit einer niedrigeren altersassoziierten Hirnatrophie-Rate und einer signifikant geringeren Alzheimerinzidenz einhergeht. Interventionelle Studien konnten zudem zeigen, dass aerobes Training auch die kognitiven Funktionen von MCI-Patienten deutlich verbessern kann. Wie die Ergebnisse einiger kleinerer Untersuchungen andeuten, könnten sich ähnliche positive Effekte auch bei körperlich aktiven Demenzpatienten zeigen. So demonstrierten Studien zu physischer Intervention in Tiermodellen der Alzheimerdemenz nicht nur einen erheblichen Einfluss aerober Aktivität auf die Neuroplastizität und Neurogenese, sondern auch eine signifikante Verbesserung der alzheimer-typischen Pathophysiologie – z.B. der Amyloid-Last im Gehirn.

Sowohl kognitive als auch körperliche Interventionen hätten sich als vielversprechende Werkzeuge in der Prävention und Behandlung der Alzheimerdemenz in ihren präklinischen und klinischen Stadien erwiesen, fasste Hampel zusammen. Er empfahl für die Zukunft, weitere systematische, kontrollierte Studien an größeren Patientengruppen mit homogenen Alzheimerbiomarkern durchzuführen, um verschiedene Formen, Intensitäten und Kombinationen von Interventionen zu testen und auf dieser Grundlage optimale

Trainingsweisen entwickeln zu können.

Neuroprotektion mittels Omega-3-Fettsäuren?

Bereits seit Längerem wird diskutiert, inwieweit Omega-3-Fettsäuren zu einem Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit beitragen können. Eine aktuelle Untersuchung konzentrierte sich jetzt auf das Docosanoid »Neuroprotektin D1 (NPD1)«, das durch das Enzym 15-Lipoxygenase-1 aus Docosahexaensäure – einer Omega-3-Fettsäure – aufgebaut wird. Studien von *Dr. Nicolas Bazan*, New Orleans, konnten zeigen, dass NPD1 bei oxidativ gestressten retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) und bei menschlichen Hirnzellen, die Amyloid- β -Peptiden ausgesetzt waren, neuroprotektiv wirkt. Bazan zufolge habe die Substanz eine protektive »Wächterfunktion« inne: Sie aktiviert frühzeitig Abwehrmechanismen, wenn die Selbstregulation der Zellen durch Neurodegeneration gefährdet ist.

Bazan führte aktuelle Untersuchungen an Epilepsie- und Alzheimermodellen an, in denen NPD1 in der Anfangs- und Frühphase von Störungen des neuronalen hippocampalen Kreislaufs die Bioaktivität günstig beeinflusst hatte. Andere Studien wiesen nach, dass Störungen der Wächterfunktion von NPD1 bei der Regeneration von Photorezeptorzellen zu der Entwicklung einer Makuladegeneration und anderer retinaler Degenerationen beitragen kann, die zu Erblindung führen.

In den hippocampalen CA1-Arealen von Alzheimerpatienten finden sich drastisch reduzierte Mengen von NPD1. Zellmodelle, die die Pathologie der Alzheimerdemenz in Teilen nachahmen, erlauben laut Bazan daher Rückschlüsse auf die Bedeutung von NPD1. Menschliche Neuronen und Astrozyten, die durch Amyloid- β oder Überexpression besonderer Amyloid-Vorläuferproteine (APPsw) bedroht werden, zeigen, dass NPD1 die amyloide Verarbeitung von Amyloid-Vorläuferproteinen herunterreguliert. Zudem schaltet es proinflammatorische Genexpressionen ab (TNF- α , COX-2 und das proinflammatorisch induzier-

Alzheimersymposium vom 25. – 27. August in Bad Homburg

Alzheimerdemenz: Ein Energieproblem?

Die Deutschen werden immer älter. Damit steigt das Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Etwa jeder Vierte über 80 leidet an der gefürchteten Krankheit, die wegen des hohen und langen Pflegeaufwands zu einer der teuersten Krankheiten im Gesundheits- und Sozialwesen gehört. Bis zum Jahr 2050 wird sich die Zahl der Erkrankten von heute knapp 2 Millionen mit großer Wahrscheinlichkeit verdoppelt haben.

»Wir müssen alle schon vorhandenen Möglichkeiten zur Vorbeugung und zur Behandlung der Alzheimerdemenz nutzen, um den Erkrankten und ihren Familien zu helfen. Bei einer frühzeitigen Diagnose und rechtzeitigem Beginn der Therapie ist es möglich, den Verlauf der Alzheimerkrankheit mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten positiv zu beeinflussen«, so Prof. Walter E. Müller, Vizepräsident der Vereinigung der Deutschen Alzheimerforscher, Hirnliga e.V. »Für die Zukunft ist es jedoch dringend geboten, die Forschung zu intensivieren und neue Ansätze zu prüfen, denn eine ursachenbezogene Heilung der Krankheit ist bislang nicht in Sicht. Vielversprechende Ansätze aus den Forschungslaboratorien, wie etwa die Impfung, scheiterten bisher entweder vor der klinischen Anwendung oder zeigten am Patienten nicht die gewünschte Wirkung.«

Internationale Experten diskutieren neue Aspekte rund um Alzheimerdemenz

Vor diesem Hintergrund hat Hirnliga e.V. in Kooperation mit der Goethe-Universität Frankfurt ein mit 26 international renommierten Experten aus acht Ländern –unter ihnen der Leiter des Deutschen Zentrums für die Erforschung Neurodegenerativer Erkrankungen, Prof. G. Nicotera – ein Symposium veranstaltet. Im kleinen Kreis wurden neue Aspekte der Alzheimerkrankheit jenseits der bislang favorisierten Beta-Amyloid-Kaskaden-Hypothese erörtert. Der Fettstoffwechsel, die Neuentstehung von Nervenzellen, die Zell-Zell-Kommunikation und die zelluläre Energiegewinnung wurden in den Fokus genommen.

Alzheimer beginnt bereits im mittleren Lebensalter

Das Gehirn mit seinen rund 100 Milliarden Nervenzellen kann sehr lange den Ausfall einzelner Nervenzellen ausgleichen. Deshalb ist es schwierig, die Grenze zwischen einer normalen Alterung und einem krankhaften Prozess zu erkennen. Inzwischen gehen die Forscher davon aus, dass die Erkrankung schon viel früher –nämlich im mittleren Lebensalter – beginnt. Eine zu diesem Zeitpunkt beginnende frühe Intervention könnte den Ausbruch der Alzheimerkrankheit im späteren Alter verhindern. Von großer Bedeutung sind dabei wahrscheinlich die Kraftwerke einer Zelle, die sogenannten Mitochondrien.

Schutz der Mitochondrien als Ansatz gegen die Demenz

»Viele auf dem Symposium aktuell vorgestellten Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine mangelnde Energieversorgung der Nervenzellen einen großen, wenn nicht sogar den entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung und den Verlauf der Krankheit hat«, so Prof. Müller weiter. »Wenn es uns gelingt, die Mitochondrien vor bestimmten giftigen Stoffwechselprodukten längerfristig zu schützen und damit die Energieversorgung der Nervenzellen aufrecht zu erhalten, werden wir wahrscheinlich einen großen Schritt im Kampf gegen die Alzheimerkrankheit getan haben.«

Quelle: Hirnliga e.V.

Gedächtnis, z. B. beim Entschlüsseln und bewussten Erinnern von Informationen. Als einer der Auslöser für die verminderte kognitive Leistungsfähigkeit werden eine verringerte Insulin-Signalübertragung im zentralen Nervensystem und das verminderte Passieren von im Blut vorhandenem Insulin durch die Blut-Hirn-Schranke angenommen – Vorgänge, die bei Patienten mit Alzheimerdemenz bereits beobachtet wurden.

Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz, um die zentralnervöse Insulinresistenz bei Alzheimerpatienten zu überwinden, sei die intranasale Gabe von Insulin, so Benedict. Diese ermöglicht es, Insulin über den intranasalen Weg direkt ins Gehirn zu transportieren, sodass das Hormon die Blut-Hirn-Schranke passieren und zentralnervöse Funktionen modulieren kann.

Welche Rolle spielen Statine?

Auch Statine wie der HMG-CoA-Reduktasehemmer Simvastatin weisen neben ihrer cholesterinsenkenden Eigenschaft eine Reihe pleiotroper Effekte auf. In einem transgenen Mausmodell der Alzheimerdemenz konnte eine Studiengruppe um Prof. Dr. Ling Li, Minnesota, zeigen, dass die dauerhafte Behandlung mit Simvastatin kognitive Funktionen erhalten und Lern- und Gedächtnisfunktionen bei nicht transgenen Mäusen verbessern kann, ohne das Gesamtcholesterin des Gehirns und die Amyloid- β -Spiegel zu beeinflussen. In einer ak-

bare Element B-94-TNF- α) und begünstigt das Überleben von Neuronen.

Bereits eine Reihe früherer Beobachtungsstudien an Patienten mit kognitiven Einschränkungen und Alzheimerdemenz hatten Hinweise darauf geliefert, dass höhere Spiegel von Docosahexaensäure (z. B. durch den gesteigerten Verzehr von Fisch) mit einem niedrigeren Risiko für kognitive Defizite und der Entwicklung einer Demenz assoziiert sind (Morris MC et al., 2005; Heude B et al., 2003; Schaefer EJ et al., 2006). Bazan zufolge trage die Regulation von Docosanoiden wie NPD1 dazu bei, dass

sich die apoptotische Kaskade und die neuroinflammatorische Signalübertragung besser beeinflussen lassen und die homöostatische Kontrolle der Zellaktivität gefördert wird.

Intranasales Insulin verbessert explizites Gedächtnis

Inwiefern Insulin einer Rolle beim Erhalt kognitiver Verfahren spielt, erörterte Dr. Christian Benedict, Uppsala. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass eine erhöhte Insulinaktivität im zentralen Nervensystem menschliche Gedächtnisfunktionen verbessert. Davon profitiert insbesondere das explizite

Eine Studie der Universität Washington testete die Auswirkung von transnasalem Insulin auf die Gehirnleistung an 104 Patienten mit leichter bzw. moderater Alzheimerdemenz oder MCI. Je ein Drittel der Probanden bekam ein Spray mit hoch dosiertem Insulin (40 IE), niedrig dosiertem Insulin (20 IE) oder Placebo. Nach vier Monaten absolvierten die Studienteilnehmer verschiedene Gedächtnistests. Bei denjenigen, die die niedrige Insulindosis appliziert hatten, zeigten sich Verbesserungen der Gedächtnisleistung. Hoch dosiertes Insulin oder Placebo zeigten dagegen keinen Effekt. Zudem schnitten beide Insulingruppen in standardisierten Demenztests besser ab als die Teilnehmer der Placebogruppe.

Craft S et al. Arch Neurol 2011. Published online Sept. 12. doi: 10.1001/archneurol.2011.233



Abb. Ginkgo biloba – eine Pflanze mit neuroprotektiver Wirkung?

tuelleren Studie demonstrierte die Arbeitsgruppe, dass eine akute Behandlung mit Simvastatin die Langzeit-Potenzierung in der CA1-Region des Hippocampus steigern kann. Diese Wirkung beruht vermutlich darauf, dass Statine als Inhibitoren der Farnesyltransferase den Prozess der Prenylierung hemmen.

Die verstärkte Prenylierung von Proteinen infolge erhöhter Isoprenoid-Spiegel wurde in der letzten Zeit verstärkt im Zusammenhang mit der Pathologie der Demenz diskutiert. Indem Farnesyltransferase-Hemmer wie Simvastatin den Isoprenoidspie-

gel senken und die Prenylierung von Proteinen aufhalten, fördern sie die Langzeit-Potenzierung und erhalten die synaptische Plastizität.

Ginkgo-biloba-Extrakt zeigt im Tiermodell neuroprotektiven Effekt und steigert Neuroplastizität

Dr. Yuan Luo, Maryland, stellte im Rahmen des Symposiums neue Ergebnisse seiner Untersuchungen mit dem Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761 vor. Diese zeigen, dass die in EGb 761 enthaltenen Bestandteile Bilobalid und Quercetin die Zellproliferation von hippocampalen Neuronen in Abhängigkeit von der Dosis der Substanzen signifikant steigern können. Bereits in früheren Studien hatte er nachgewiesen, dass EGb 761 vor mitochondrial induzierter Apoptose schützt, neurotoxischen Amyloid- β -Oligomeren vorbeugt und bei oraler Gabe in einem Mausmodell der Alzheimerdemenz zu einer gesteigerten Neurogenese im Hippocampus der Tiere führte.

Luo demonstrierte, dass die gestörte Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB (pCREB)

bei transgenen Alzheimermäusen mit Amyloid- β -Oligomeren im Gyrus dentatus des Hippocampus einhergeht. EGb 761 konnte die CREB-Phosphorylierung bei diesen Mäusen regenerieren. Seine Bestandteile führten darüber hinaus – abhängig von der Dosierung – bei Amyloid- β -exprimierenden Neuroblastomen zu einer Normalisierung des reduzierten pCREB-Spiegels.

Der Einsatz von Ginkgo-Biloba-Extrakten wie EGb 761 wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die Substanz ist in Deutschland u. a. zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten kognitiven Leistungseinbußen bei Patienten mit degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen zugelassen, erhielt aber in der aktuellen S3-Leitlinie »Demenzen« der DGN, DGPPN sowie weiterer Gesellschaften und Verbände keine Behandlungsempfehlung. |JS|

Quelle: Symposium »Alzheimer's disease: New Perspectives on therapeutic targets and pathways« vom 25.–27. August 2011 in Bad Homburg

LITERATUR

Helga Rohra

Aus dem Schatten treten

Warum ich mich für unsere Rechte als Demenzbetroffene einsetze

2. Auflage 2011, Mabuse-Verlag, Frankfurt am Main, 133 Seiten, € 16,90, ISBN 978-3-940529-86-2

Helga Rohra ist 54 Jahre alt als sich ihr Leben durch eine erschütternde Diagnose von Grund auf verändert: Lewy-Body-Demenz. Doch statt aufzugeben und mit ihrem Dasein abzuschließen, nahm die Simultandolmetscherin und alleinerziehende Mutter ihr Schicksal an und engagierte sich als Aktivistin für die Rechte der Menschen mit Demenz: im Vorstand der Alzheimer Gesellschaft Mün-

chen, in den Medien und auf Demenz-Kongressen.

Frei nach dem Motto »Ich bin dement, na und?« berichtet sie von ihren Erlebnissen mit Nichtdementen. Mit Scharfsinn und einer gehörigen Portion Humor hält Helga Rohra der Gesellschaft den Spiegel vor und zeigt, wie unbeholfen Menschen mit Demenz oftmals begegnet wird. »Seien wir doch ehrlich. Welches Bild von Menschen mit Demenz haben wir denn? Demente sind alt, pflegebedürftig, hilflos und abhängig. Demente können nicht für sich oder ihre Kinder sorgen und schon gar nicht unbeaufsichtigt in ihrer Wohnung leben. Sie müssen betreut werden, möglichst rund um die Uhr. Weil sie ständig weglaufen,

sich verirren, unangemessen gekleidet sind und schlicht den Überblick verloren haben.« Wie wenig man Demenzerkrankten mit diesem Bild gerecht wird, demonstriert sie in ihrem Buch. Hier beschreibt sie aus erster Hand, welche Hürden Menschen mit Demenz in unserer Gesellschaft überwinden müssen und welche Potentiale noch in ihnen stecken. Das Buch ist aber auch eine Einladung an andere Betroffene, sich auszutauschen und gemeinsam die Stimme zu erheben – für eine wirkliche Teilhabe von Menschen mit Demenz.

