

Alzheimerdemenz

Prognose, Frühdiagnose und immer noch keine Therapie

An Forschungsaktivitäten mangelt es nicht. Dennoch ist immer noch keine den Krankheitsverlauf wirksam verändernde Therapie der Alzheimerdemenz (AD) in Sicht. Möglicherweise setzen die bisherigen therapeutischen Bemühungen einfach zu spät an. Die Charakterisierung früher und prodromaler Stadien schreitet voran – und mit ihr die Möglichkeiten der Früherkennung. Das ist zunächst vor allem für neue Therapiestudien wichtig, birgt aber auch Risiken.

Heute geht man davon aus, dass dem klinischen Bild einer frühen AD eine Zeitspanne von 20 bis 30 Jahren vorausgeht, in denen die pathophysiologischen Prozesse der AD ablaufen. Bei Diagnosestellung ist der Krankheitsprozess mit der Folge von neuronalen Schäden so weit fortgeschritten, dass therapeutische Bemühungen zu spät kommen.

Risikopopulationen immer früher erkennbar

Inzwischen ist die leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) so weit charakterisiert, dass Studienpopulationen mit diesen Kriterien untersucht werden. Laut Prof. Dr. Frank Jessen, Direktor der Universitätsklinik für Psychiatrie in Köln, kann auch ein prodromales Stadium einer AD diagnostiziert werden (Tab. 1).¹

Zur Früherkennung in der Praxis wäre allerdings ein klinischer Test ohne aufwendige oder invasive Diagnostik wünschenswert. Ein spezifischer Test für das Gedächtnisdefizit vom hippocampalen Typ ist der „Free and Cued Selective Reminding Test“ (FCSRT), bei dem zunächst Objekte anhand von Abbildungen gelernt werden, diese später frei abgerufen werden sollen und anschließend Hinweise („cues“) gegeben werden, um an fehlende zu erinnern.

Patienten mit Depression können sich durch diese Hinweise an weitere Objekte erinnern, Demenzpatienten nicht. Eine Untersuchung des Kompetenznetzes Demenzen zeigte, dass der FCSRT das hippocampale Defizit widerspiegelt und auch mit pathologischen Liquorparametern assoziiert ist. Er ist allerdings nicht sensitiv genug für eine Früherkennung: Von 185 Patienten mit MCI, die einen unauffälligen, normwertigen FCSRT zeigten, wiesen 62,7% pathologisch veränderte Liquor-Biomarker auf.

Was der Patient sagt, ist wichtig

Sorgen um die eigene Gedächtnisleistung („subjective cognitive decline“, SCD) korrelieren aber in Schwere und Art mit den pathologischen Liquormarkern nicht nur bei MCI, sondern auch bei Prä-MCI.² Bei Patienten mit SCD war das Risiko, in den drei darauffolgenden Jahren ein MCI oder eine AD zu entwickeln, nach einer noch nicht publizierten Studie des Kompetenznetzes mit 82 Patienten bei gleichzeitigem Nachweis von pathologischen Amyloid- β -42-Werten im Liquor um mehr als das Doppelte (Hazard-Ratio [HR]: 2,2) und bei Vorliegen von pathologischen Werten von Amyloid- β -42 und Tau um mehr als das Dreifache (HR: 3,1) erhöht. „Es ist aber viel zu früh, um jetzt alle mit Sorgen um

ihr Gedächtnis zu punktieren“, räumte Jessen ein. Zunächst müsse genauer herausgearbeitet werden, welche Art von Gedächtnisbedenken wirklich relevant sind.

Bei MMSE unter 29 weiterforschen

Solche Sorgen um das Gedächtnis führen Menschen in die „Gedächtnissprechstunde“. Dort sollte bereits ein eigentlich noch innerhalb der Norm liegender Wert von unter 29 Punkten im Mini-Mental-Status-Test (MMST) aufhorchen lassen, zeigte eine Untersuchung von 680 im Mittel 60,5 Jahre

Von der International Working Group (IWG) für die Diagnose eines prodromalen Stadiums einer AD gefordert:

- Spezifischer klinischer Phänotyp mit
 - o episodischen Gedächtnisstörungen,
 - o berichtete oder beobachtete kognitive Verschlechterung über sechs Monate und
 - o objektivierbares Gedächtnisdefizit vom hippocampalen Typ
- Gleichzeitig ein In-vitro-Nachweis von
 - o reduziertem Amyloid- β 42 und erhöhtem Tau oder gTau im Liquor

oder

 - o Amyloidablagerungen im PET

oder

 - o einer dominanten, kausalen Mutation

Tab. 1: nach Dubois B et al: Lancet Neurol 2014; 13: 614-29

alten Patienten in der Gedächtnis-sprechstunde Hannover.³ Einen MMST von 30 bis 29 Punkten wiesen 405, einen von 28 bis 27 Punkten 216 und von 26 bis 25 Punkten 59 Patienten auf. Der Vergleich von Gruppen mit MMST-Werten zwischen 25 und 30 ergab in der CERAD-Testbatterie bei denjenigen mit 25 bis 26 und 27 bis 28 Punkten Defizite gegenüber den altersentsprechenden Kontrollwerten. Das betraf beispielsweise den ersten Durchgang des Lernens sowie den späteren Abruf der Wortliste (Abb. 1a) ebenso wie den Trail-making-A- und -B-Test (Abb. 1b). Personen um die 60, die eine Gedächtnisambulanz aufsuchen und einen MMST-Wert von unter 29 haben, sollte daher eine weitere Abklärung empfohlen werden.

Der Blick in die Röhre

„Das Risiko, dass eine bestehende MCI in den folgenden drei Jahren zu einer AD fortschreitet, lässt sich mit der Volumenbestimmung des Hippocampus in der T1-gewichteten Magnetresonanztomografie (MRT) mit einer Genauigkeit von 70 bis 80% vorhersagen“, erläuterte Prof. Dr. Stefan Teipel vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Rostock.⁴ Weniger gut gelingt allerdings die Prädiktion des Ansprechens auf eine spezifische Therapie im prodromalen und im Demenzstadium der AD. In einer placebokontrollierten Stu-

die gab es zwar einen Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und der Abnahme spezifischer kognitiver Leistungen im Verlauf von 18 Monaten, aber keine Interaktion von Hippocampusvolumen und Behandlung. Studien zur Prädiktion des Ansprechens auf eine antidementive Pharmakotherapie bei AD müssen daher unbedingt auch eine Placebokontrolle umfassen, um den naturalistischen Verlauf mit zu berücksichtigen.

Studien an selektierten Patienten in Gedächtnisambulanzen sind außerdem nicht auf die primärärztliche Versorgungssituation zu übertragen. In einer laufenden Studie sagte das Hippocampusvolumen von Patienten, die über die Hausarztpraxis zur Abklärung überwiesen worden waren, pathologische Liquor-Biomarker nur mit Ratewahrscheinlichkeit voraus. Zudem scheinen Patienten mit Multimorbidität schon bei einem geringeren Maß an Alzheimerpathologie (Biomarker, Hirnatrophie) kognitiv auffällig zu werden. „Wahrscheinlich brauchen wir andere Marker“, so Teipels Fazit.

Es muss doch einfacher gehen

Die VOGEL-Studie versucht, elektrophysiologische Techniken für die frühe und die Differenzialdiagnose der AD nutzbar zu machen.⁵ Für die prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie konnten 607 zwischen April 1936 und

März 1941 geborene Probanden ohne kognitive Einschränkungen rekrutiert und klinisch und mit den Methoden der vagusevozierten Potenziale (VSEP) und der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) untersucht werden. Erhofft wird, frühe Veränderungen in VSEP und NIRS zu identifizieren, die prädiktiv für eine Demenzentwicklung sind. Ergebnisse werden erst für 2020 erwartet. Doch schon bei der Basisuntersuchung gebe es wichtige Erkenntnisse, berichtete Josef Polak, Würzburg: Zahlreiche Risikofaktoren der AD wie Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen und Adipositas waren nicht ausreichend behandelt. Hinsichtlich der Prävention einer AD kann daher sicher noch einiges mehr getan werden.

Die Kehrseite der Früherkennung

Prof. Dr. Wolfgang Maier vom Universitätsklinikum Bonn verwies auf die Gefahren der Früherkennung.⁶ Schon heute sind die Suizidraten direkt nach Diagnosestellung deutlich erhöht, Fälle von Suiziden nur aus Angst vor Demenz sind bekannt. Die immer frühere Risikoprädiktion, z.B. mit Biomarkern aus der Bildgebung bei gleichzeitig noch fehlenden krankheitsmodifizierenden Therapien, könnte das Problem weiter verschärfen. Als Beispiel aus einem anderen Bereich nannte er eine Suizidrate von 18% im Jahr nach einem positiv verlaufenen genetischen Test auf Chorea Huntington.⁷

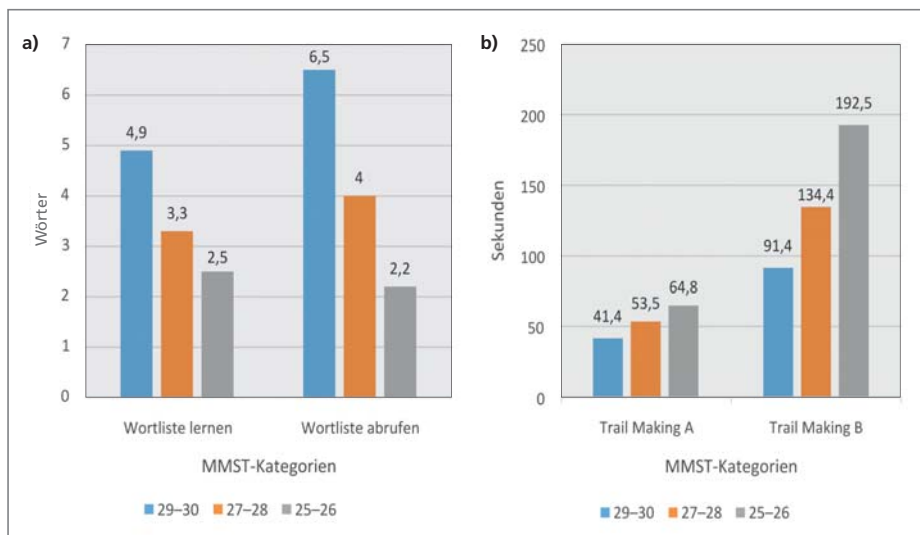


Abb. 1: Bereits ein MMST-Wert von unter 29 weist auf Defizite im CERAD hin. (a) Wortliste lernen und abrufen, (b) Trail-making-Tests A und B

Literatur:

- ¹ Jessen F: DGPPN-Kongress 2015, S-029-001
- ² Wolfsgruber S et al: Neurology 2015; 84: 1261-8
- ³ Hager K, Kenklies M: DGPPN-Kongress 2015, P-02-002
- ⁴ Teipel S et al: DGPPN-Kongress 2015, S-018-002
- ⁵ Polak J: DGPPN-Kongress 2015, S-029-002
- ⁶ Maier W: DGPPN-Kongress 2015, S-076-004
- ⁷ Robins Wahlin TB et al: Acta Neurol Scand 2000; 102(3): 150-61

Bericht: Friederike Klein
Medizinjournalistin

Quelle:
Kongress der Deutschen Gesellschaft für
Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik
und Nervenheilkunde (DGPPN),
25.–28. November 2015, Berlin

■03