Zeitschrift: Intercura : eine Publikation des Geriatrischen Dienstes, des Stadtärztlichen Dienstes und der Psychiatrisch-Psychologischen Poliklinik der Stadt Zürich

Herausgeber: Geriatrischer Dienst, Stadtärztlicher Dienst und Psychiatrisch-Psychologische Poliklinik der Stadt Zürich

Band: - (2008-2009)

Heft: 101

Buchbesprechung: Alzheimer : Meilensteine aus hundert Jahren wissentschaftlicher und klinischer Forschung [Kurt Jellinger]

Autor: Wettstein, Albert

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Meilensteine der Alzheimerforschung

Buchbesprechung von Albert Wettstein

«Alzheimer»
Meilensteine aus hundert Jahren wissenschaftlicher und klinischer Forschung
Hrsg. Kurt Jellinger
gebunden, 270 Seiten, ISBN 3-89838-077-7
© Akademische Verlagsgesellschaft, Berlin 2006

Auf 270 Seiten werden der Leserschaft die Highlights der Alzheimerforschung präsentiert. Am Anfang steht eine kurze Zusammenfassung der Alzheimergeschichte durch den Herausgeber Kurt A. Jellinger selbst (Er selbst ist einer der erfahrensten Neuropathologen und Alzheimerspezialisten. Untenstehend eine Leseprobe aus diesem Kapitel.
Anschliessend werden die 20 wichtigsten Alzheimer-Artikel (incl. der ursprünglichen von Alois Alzheimer aus dem Jahr 1907) wiedergegeben, von K. Jellinger exzellent übersetzt.
Ich kann das sorgfältig illustrierte Buch allen geriatrisch Interessierten empfehlen, fasst es doch in einem schmalen Buch ein gutes Jahrhundert erfolgreicher Forschung in Neuro-Psycho-Geriatrie zusammen, anhand der wohl für die Altersversorgung wichtigsten Krankheit. Deshalb gibt es nicht nur Einblick in die Alzheimerkrankheit, sondern ebenso in die für die Alterskrankheiten entscheidende Entwicklung der Neurobiologie.

Ein kurzer Abriss der Geschichte der Alzheimer-Forschung
Kurt A. Jellinger
100 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung durch den deutschen Psychiater Alois Alzheimer ist das nach ihm benannte Leiden heute weltweit die häufigste neurodegenerative Erkrankung und in über 70% Ursache der altersbedingten Demenz und damit verbundener Störungen, die unweigerlich zu Pflegebedürftigkeit und Tod führen. Steigende Lebenserwartung und starke Zunahme des Anteils älterer Menschen, vor allem von Hochbetagten, in der Bevölkerung, führen zu einem

drastischen Anstieg demenzieller Erkrankungen sowie der Alzheimer-Krankheit (AK) als deren Prototyp. Im EU-Raum wird bis 2025 eine Zunahme der 60- bis 80-Jährigen um 50%, der 80- bis 90-Jährigen um 100% und der über 90-Jährigen um 200% erwartet. Voraussichtlich 1/3 der Bevölkerung wird über 65 Jahre, rund 1/4 über 80 Jahre alt und damit demenziellen Störungen ausgesetzt sein. Die Zahl Demenzkranker in Europa wird auf 8–10 Millionen, in den USA auf 4–5 Millionen mit einer Zunahme auf 16 Millionen bis 2050 geschätzt.

Eine jüngste Delphi-Konsensusstudie von Alzheimer's Disease International prognostiziert einen weltweiten Anstieg Demenzkranker von derzeit 24,3 auf 42 Millionen bis 2020 mit einer Verdoppelung alle 20 Jahre bis auf 81 Millionen im Jahr 2040. In hochindustrialisierten Ländern wird eine Zunahme um 100% zwischen 2001–2040 gegenüber mehr als 300% im asiatischen und westpazifischen Raum angenommen. Bereits 1993 betrugen die Kosten für Pflege und Betreuung Demenzkranker in Österreich rund 1,5 Milliarden Euro, wobei 85% von den Angehörigen getragen wurden. In Großbritannien wurden 2005 die jährlichen Kosten für in Heimen lebende kognitiv Gestörte mit 8,2 Milliarden $, in den USA für die Pflege eines Alzheimerkranken auf rund 60.000 $ und die Gesamtkosten samt Verdienstentgang der Betreuer auf 80–100 Milliarden $ und weltweit auf 248 Milliarden $ geschätzt.

Umfragen zufolge sind M. Alzheimer und Krebs die meistgefürchteten Krankheiten. Mit 7% aller Todesfälle sind Demenzen nach Herz-Kreislauferkrankungen und Krebs die dritthäufigste Todesursache.

Das lebenszeitliche Risiko für Alzheimer-Demenz im Alter zwischen 65 und 100 Jahren beträgt 33% für Männer und 45% für Frauen mit einer jährlichen Zunahme von 1–2% in der 7. bis über 4% in der 8. Lebensdekade und einer Prävalenz von 1,5% im 7. bis über 60% im 10. Lebensjahrzehnt mit einer Verdoppelung alle 5 Jahre. Im Allgemeinen wird eine exponentielle Zunahme der AK mit dem Alter und

ein häufigerer Befall von Frauen, vorwiegend nach dem Alter von 75 Jahren, festgestellt.
Die AK hat einen schleichenden Beginn und unaufhaltsam fortschreitenden, nach etwa 10–15 Jahren zum Tod führenden Verlauf. Bei Anwendung etablierter diagnostischer Konsensuskriterien sowie kombinierten klinischen, neuropsychologischen, bildgebenden und biologischen Markeruntersuchungen (aus Blut und Liquor) liegt die diagnostische Trefferquote für die AK heute bei rund 90%, d. h. nur jeder 10. Patient leidet an einer anderen Demenzursache. Die Verdachtsdiagnose kann bereits in den Vorstadien der leichten kognitiven Störungen ("mild cognitive impairment" / MCI, meist eine Frühform der Erkrankung) gestellt und durch Verlaufsbeobachtung von anderen Demenzprozessen abgegrenzt werden.
M. Alzheimer gilt heute nicht mehr als Ausschlussdiagnose, doch ist ein eindeutiger Nachweis nach wie vor nur durch eine neuropathologische Hirnuntersuchung möglich, die als "Goldstandard" der Diagnostik gilt. Damit ist "Alzheimer" – als Sammelbegriff für altersbedingte Demenzen – zur Erkrankung des 21. Jahrhunderts geworden, deren mögliche Früherkennung, die Erforschung ihrer bisher nur spärlich bekannten Ursachen als Grundlagen für eine effektive Risikoverhütung und Behandlung sowie psychosoziale Massnahmen zu den vordringlichen Problemen der modernen Medizin und Neurowissenschaften zählen.

Der 100. Jahrestag der Erstbeschreibung der Erkrankung wurde am Welt-Alzheimertag, dem 21. September 2006, gedacht, doch ist die Geschichte der Alzheimer-Forschung eine mit bislang offenem bzw. derzeit noch ohne Ende. Im vorliegenden Band wird eine kleine Auswahl bahnbrechender Veröffentlichungen zur Alzheimer-Demenz in deutscher Sprache vorgelegt, die einen Einblick in die Komplexität der im Laufe der Zeit erzielten, wissenschaftlichen Erkenntnisse vermitteln soll. Ein kurzer Abriss ihrer Geschichte zeigt, dass diese dank intensiver wissenschaftlicher Bemühungen besonders in den letzten Jahrzehnten gewaltige Fortschritte in der Klinik, Diagnostik, Neuropathologie, Genetik, Molekularbiologie und Behandlung der Erkrankung

erbrachte, deren Ursachen jedoch nach wie vor ungeklärt sind und damit eine kausale Behandlung noch in weiter Ferne liegen dürfte. Wichtige Beiträge zur Geschichte der Alzheimer-Forschung wurden von K. Bick & L. A. Amaducci (1987), K. Bick (1999), R. Katzman & K. Bick (2000) sowie zuletzt von A. Khachaturian (2005) vorgelegt, auf die sich dieser Beitrag teilweise stützt.

1. Frühe Geschichte

Obwohl verschiedene Demenzformen seit langem bekannt sind, begann eine systematische klinische Beschreibung damit verbundener Symptome und Versuche einer Darstellung ihrer Grundlagen mit der Entwicklung der Neuroanatomie und Histologie erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts....

2. Zeit des Aufbruches

Das neue Zeitalter der Alzheimer-Forschung begann in den 60er-Jahren mit dem Einsatz der Elektronenmikroskopie, moderner quantitativer und histochemischer Untersuchungsmethoden.....

3. Fortschritte in den beiden letzten Jahrzehnten

Die Fortschritte in der Diagnostik der AK während der beiden letzten Jahrzehnte wurden aus der Sicht der US-Forschung und der Inititativen des NIA kürzlich von Khachaturian zusammengefasst und von zahlreichen Forschern kommentiert.

Für die Diagnose der AK und anderer dementiver Erkrankungen wurden in der Folge mehrfach Konsensuskriterien empfohlen, von denen jene des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) vor allem im angloamerikanischen Sprachraum weite Verbreitung fanden. Sie streben eine Standardisierung klinischer, neuropsychologischer, bildgebender und neuropathologischer Kriterien an, von denen nur jene für die neuropathologische Erfassung der AK hier vorgestellt werden. Sie ergeben durch semiquantitative Erfassung neuritischer Plaques nach Altersjustierung bei klinisch Dementen drei Kategorien für die Wahrscheinlichkeit der Diagnose AK. Ausgehend von den USA wurden seit 1986 weltweit zahlreiche Alz-

heimer-Patientenregister geschaffen, um eine Frühdiagnose zu ermöglichen, die Epidemiologie, Pathogenese, biologische Grundlagen und Risikofaktoren der Erkrankung als Grundlage einer wirksamen Vorbeugung und Behandlung zu klären.

Wesentlich waren die Erfassung des Verlaufes der Amyloidablagerungen im Gehirn in 3 Stadien und der Bildung der Neurofibrillenbündel in 6 fortlaufende hierarchische Stadien, beginnend im mediobasalen Schläfenlappen mit späterem Übergreifen auf den Hippokampus und letztlich auf die Grosshirnrinde, was durch Unterbrechung der neuronalen Verbindungen zum Zusammenbruch der Hirnfunktionen und Demenz führt.
Diese topographische Stadieneinteilung wurde durch biochemische Bestimmung des Verlaufes der pathologischen Ablagerungen von Tau-Protein, dem Hauptbestandteil der neuritischen Läsionen im Alter und bei AK, bestätigt. Auf einer vom NIA und dem Ronald und Nancy Reagan-Institut (RI) der Alzheimer-Gesellschaft gesponserten Konferenz wurden 1995 die CERAD-Kriterien zur postmortalen Diagnose der AK mit der Braakschen Stadieneinteilung kombiniert und Richtlinien für die morphologische Diagnose der AK nach 3 Graden der Wahrscheinlichkeit einer Verursachung von Demenz durch die AK gegliedert.
Die Auswertung ergab gute Korrelationen von klinischen Daten und pathologischen Methoden zur Diagnose der AK und nicht-dementer Kontrollen, doch erfassen die Algorithmen nicht alle Subtypen der AK und sonstige dementive Syndrome, bedürfen demnach einer weiteren Modifikation. Für die Diagnose anderer dementiver Erkrankungen wurden ebenfalls klinische und morphologische Konsensuskriterien erarbeitet: Für die erst seit wenigen Jahren bekannte Demenz mit Lewy-Körper; die frontotemporalen Demenzen und verwandte Tauopathien sowie vaskulärer Demenzen, während für die sogenannten Mischdemenzen (Kombination von AK und vaskulärer Enzephalopathie) noch keine einheitlichen und validierten Diagnosekriterien verfügbar sind. Unter Ausnützung aller verfügbaren Verfahren (bildgebende–Magnetresonanztomografie, Positronenemissionsto-

mografie – und andere Biomarker, wie Nachweis von Tau-Proteinen und Aß in Plasma und Liquorcerebrospinalis wird die AK heute früher diagnostiziert. Initiale oder Risikoformen werden als "leichte kognitive Störung" (mild cognitive impairment/MCI) bezeichnet, die nicht den Grad der Demenz erreicht, aber häufig in solche mit einer jährlichen Konversionsrate von 12–15% übergeht. Nach jüngsten Untersuchungen entspricht zumindest die amnestische MCI morphologisch einer Frühform der AK. Bemühungen zur Erfassung der präsymptomatischen Formen der AK, ihrer Untergliederung, Klärung von Faktoren für die Konversion zur Demenz sowie ihrer Prophylaxe und Frühbehandlung sind heute weltweit im Gange. Nach den Forderungen einer 1998 abgehaltenen internationalen Konsensuskonferenz sollten potentielle Biomarker nicht nur die Treffsicherheit klinischer Diagnosen verbessern, sondern auch Hinweise auf grundlegende pathobiologische Vorgänge erbringen, doch wurden leider nur wenige derartige Studien bisher durch Autopsiebefunde bestätigt und es sind daher weitere Langzeitstudien erforderlich.

Die Erforschung der Pathogenese der AK konnte gleichfalls erhebliche Fortschritte erzielen. Aufgrund der biochemischen Befunde wurde die sog. Amyloid-Kaskadenhypothese aufgestellt, nach der das durch Spaltung eines langen Amyloid-Vorläuferproteins (APP) entstandene Amyloid ß-Peptid (Aß) die pathologische Kaskade der AK vermutlich bereits Jahrzehnte vor der vollentwickelten Erkrankung auslöst. Die Amyloid-Kaskadenhypothese wurde durch die Erfassung zahlreicher Genmutationen (Präseniline u.a.) sowie durch die Schaffung unterschiedlicher transgener Tiermodelle zumindest für die relativ seltenen familiären Formen der AK bestätigt bzw. mehrfachmodifiziert, doch ist ihre Bedeutung bei den überwiegend im späteren Alter auftretenden sporadischen Formen umstritten.
Während senile Plaques und Neurofibrillendegeneration als biologische Marker der AK gelten, wurde als wichtigste Grundlage der kognitiven Störungen (Demenz) ein Verlust von Synapsen, d.h. Nervenzellverbindungen, in der Grosshirnrinde festgestellt, die in einigen Hirnarealen bis zu 50% erreicht. Die Beziehung zwischen Amyloid-

und Taupathologie in der Genese der AK sowie zum Nervenzell-und Synapsenverlust steht weiterhin zur Diskussion. Biochemische Untersuchungen über Verlauf und Ausbreitung der bei den Hauptläsionen der AK im Gehirn weisen auf eine unbhängige aber synergistische Wirkung, wobei zumindest in der initialbetroffenen Entorhinalrinde keine Beziehungen zwischen den Tau- und Amyloid ß-Ablagerungen bestehen. Umfassende Untersuchungen zeigen enge Beziehungen zwischen dem Schweregrad und Ausbreitungsmuster der neuritischen Alzheimer-Veränderungen, insb. der Neurofibrillenbündel, während die Amyloidablagerungen auch bei kognitiv nicht beeinträchtigten älteren Menschen gehäuft auftreten und keine sichere Korrelation zum Schweregrad der Demenz aufweisen. Die durch eine Abbaustörung des normalerweise im Gehirn bzw. in den Synapsen vorkommenden APP bedingte gesteigerte Bildung und Ablagerung von ß Amyloid-Protein bewirkt vermutlich durch Aktivierung von Caspasen, Enzymen des programmierten Zelltodes, frühzeitig eine pathologische Phosphorylierung der Tau-Proteine als Anstoss zur Bildung der Neurofibrillenbündel.
Allerdings sind durch abweichende Befunde in transgenen Mausmodellen der AK derzeit weder der exakte Verlauf des zur Neurodegeneration bei der AK führenden molekularbiologischen Läsionsverlaufes noch die letztlich zum Nervenzelltod führende Kaskade eindeutig geklärt. Die zerebrale Amyloidangiopathie tritt gehäuft im Alter und bei der AK auf und führt zu Blutungen und Infarkten, doch blieb ihre Genese umstritten, bis erst kürzlich die Herkunft des Amyloids in den Gefäßen sowie die Beziehungen zur Demenz einer Klärung nähergebracht wurden.

Die Bedeutung vaskulärer Faktoren für die Entstehung, Manifestation und Progression der AK steht heute gleichfalls im Mittelpunkt der Forschung. Auf der Grundlage der molekularpathologischen Veränderungen der AK wurde vor wenigen Jahren neben der Pharmakotherapie kognitiver und nicht-kognitiver Symptome mit Cholinesterasehemmern, dem NMDA-Antagonisten Memantin, anderen Antidementiva sowie Antidepressiva und Antipsychotika (atypische Neuro-

leptika) eine Impfung oder Anti-Aß-Immuntherapie begonnen, die zwar die Amyloidplaques reduzierten, aber wegen in Einzelfällen tödlichen Nebenwirkungen durch schwere immunbedingte Meningoenzephalitiden zunächst unterbrochen wurde und derzeit modifiziert weitergeführt wird.

Zurückblickend wurde die AK bis vor rund 30 Jahren als hoffnungslose, unbehandelbare Erkrankung angesehen, für die außer dem bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts seit Alzheimer gelungenen Nachweis der morphologischen Veränderungen sowie klinischer Beschreibung der senilen Demenz das wissenschaftliche Interesse gering war.

Mit dem ultrastrukturellen und biochemischen Nachweis der für die AK typischen Veränderungen setzte ein enormer Wandel im Bereich der Alzheimer-Forschung ein, die von der Einführung klinischer und postmortaler Diagnosekriterien und ihrem Vergleich sowie gezielten genetischen und molekularbiologischen Untersuchungen begleitet war. Vor rund 20 Jahren wurden die wesentlichen Grundlagen für klinisch-pathologische Langzeituntersuchungen mittels standardisierter Diagnosekriterien gelegt. Es folgten grundlegende Erkenntnisse über die Genetik und Risikofaktoren jeder Erkrankung, dem Wechselspiel ihrer molekularen Hauptursachen und den Grundlagen kognitiver Störungen.

Im letzten Jahrzehnt wurden zahlreiche Tiermodelle der AK und anderer Demenzen verfügbar, die Einblicke in die Molekulargenetik und Pathogenese sowie neue Therapiemöglichkeiten erbrachten. Wesentliche Fortschritte wurden in der Erkennung der Risikofaktoren der AK (Alter, Hirntrauma, Genmutationen, biochemische und Stoffwechselfaktoren u.a.) sowie im Nachweis der Struktur- und Stoffwechselveränderungen des Gehirns bereits in frühen Krankheitsstadien mittels bildgebender Verfahren (MRT, PET) erzielt. Mittels klinischer und biologischer Marker ist heute die Erkennung früher kognitiver Störungen als den Frühstadien der AK und anderer Demenzen sowie die Voraussage einer möglichen Konversion zur Demenz möglich und sie könnten in naher Zukunft einer Verhütung oder Behandlung zugänglich sein.