

# NEUERE ASPEKTE IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES DEMENZSYNDROMS

Dr. med. Wolfgang Fisher

Neurologische Kliniken Beelitz - Heilstätten, Deutschland

## ZUSAMMENFASSUNG:

Die Krankheitsgruppe der Demenzen wird in den nächsten Jahren zentraler Versorgungspunkt, sowohl der akut-klinischen Medizin als auch der sozialmedizinischen Aufgaben des Gesundheits- und Sozialwesens.

Dies liegt einerseits an der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung, als auch an der Tatsache, dass aufgrund öffentlichkeitswirksamer Aufklärung, die Demenz mit einer höheren diagnostischen Wertigkeit und therapeutisch optional behandelt wird. Die Prävalenz von Demenzen steigt mit dem 70igsten Lebensjahr exponentiell an. Der wesentlichste Grund für die Einweisung von Dementen in Pflegeeinrichtungen sind mit an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Verhaltensauffälligkeiten die im Rahmen und im Verlauf der Demenz auftreten. Der größte Anteil aller Demenzpatienten sind Patienten mit Alzheimerdemenz. Bis zu 80% von alzheimerdementen Patienten sind von Verhaltensauffälligkeiten betroffen. Die Verhaltensauffälligkeiten sind die häufigste Ursache für eine Heimeinweisung und sind in vielen Fällen auch mit akuter Krankenhauseinweisung in meist gerontopsychiatrischer stationärer Versorgung verbunden. Auch führen genau diese Verhaltensauffälligkeiten Demenzkranker bei den Bezugspersonen zu einem erhöhten Leidensdruck.

**KEYWORDS** — Alois Alzheimer, Gedächtnisstörung, Verhaltensstörung, cholinerges Defizit, Amyloid- Precursor- Protein, glutaminassozierte toxische Prozesse, Cholinesterasehemmer, Antiglutaminergika

Wenn heute auch allgemein anerkannt ist, dass die wesentliche Ursache für die Demenz ein cholinerges Defizit ist, so ist der Startmechanismus und das Bedingungsgefüge für dieses cholinerge Defizit bis heute im Wesentlichen nicht bekannt.

Hier liegen Forschungsschwerpunkte sowohl der neurobiologischen als auch der neurologischen, als auch der internistischen Wissenschaften. In den letzten Jahren kristallisierte sich ein diagnostisches Grundkonzept heraus, welches den Hausarzt, den Facharzt und den Neuropsychologen braucht. Hier geht es vor allen Dingen um Basisuntersuchungen, um neurologisch-psychiatrische Untersuchungen und um differentialdiagnostische Wertungen verschiedenster selektiver psychometrischer Verfahren.

Die am 03. und 04.11.1906 vorgetragene Arbeit "über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde"



Oberarzt, Kliniken Beelitz GmbH,  
Neurologische Rehabilitationsklinik  
Beelitz-Heilstätten  
Fischer2@rehaklinik-beelitz.de

von Alois Alzheimer, bezugnehmend auf die Krankengeschichte von Frau Auguste Deter, hat bis heute an Bedeutung gewonnen, ist bis heute hoch aktuell und stellt nach wie vor Forschung und therapeutische Bemühungen vor große notwendige Anstrengungen. Sehr viel ist im Wissen um die Ätiologie der Alzheimererkrankung geschehen, letztendlich sind die ursächlichen Ursachen der Entstehung eines cholinergen Defizites auf mikrozellulärer Ebene auf der Ebene der Pathologie von Neurotransmittern und Stoffwechselfvorgängen am Hirn im Detail unbekannt. Insofern ist die Alzheimerdemenz bis heute eine "eigenartige" Erkrankung der Hirnrinde.

Auch neuere diagnostische, bildgebende Verfahren, wie die zerebrale Computertomografie, die zerebrale Magnetresonanztomografie, die Magnetresonanztomografie, die Spect- und die PET- Untersuchungen konnten das Geheimnis um den Startermechanismus nicht ausreichend klären.

So richten sich die primären aktuellen Therapieziele der Demenzerkrankungen auf die Verzögerung der Heimeinweisung, Verringerung der Pflegebedürftigkeit, Stabilisierung und Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, vor allem den Erhalt der Sprachfähigkeit, den Erhalt und der Verbesserung der alltagsrelevanten Fähigkeiten der Selbstversorgung und somit den Erhalt von Lebensqualität.

Die pharmakotherapeutischen Zielrichtungen auf der Basis der neuromolekularpathologischen und pathobiochemischen Kaskade der Alzheimererkrankung sind die Minderung des cholinergen Defizites, die Optimierung mikrozirkulatorische Prozesse zur Verbesserung des mikozellulären Metabolismus und die Reduzierung der zytotoxischen glutaminergen Prozesse.

Nach neueren molekularpathologischen Untersuchungen scheint der wesentliche Auslösemechanismus zur Bildung von Amyloidplaques und Neurofibrillen der pathologische Abbau des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) zu sein. In aller Regel wird dieses Protein nonamyloidogen über den Alpha-Sekretasepfad gespalten. Dies geschieht in über 90% der Verstoffwechslung des APP. In 10% geschieht dieser Abbau über den Beta-Sekretasepfad, wobei in Endeffekt Tau-Protein, senile Plaques und neurofibrilläre Bündel mit dem Effekt des cholinergen Defizites und des subdanzialen Verlustes in der Summe dieser pathologischen Prozesse entsteht. Dieser Beta-Sekretasepfad der amyloidogenen Spaltung ist bei Demenzpatienten nach neusten Erkenntnissen der wesentliche Auslösemechanismus für die Bildung der pathologischen Substrate intra- und extrazellulär im Gehirn.

Bisher gibt es aber kein pharmakologisch etabliertes Verfahren, diesen "Schlüsselprozess", die Beta-Sekretase getriggerte amyloidogene Spaltung des APP therapeutisch zu beeinflussen. Deshalb konzentrieren sich die pharmakologischen Möglichkeiten im Wesentlichen in der Minderung des cholinergen Defizites durch Einsatz von Cholinesterasehemmern und die Optimierung mikrozirkulatorischer Prozesse zur Verbesserung des mikrozellulären Metabolismus, wie z.B. durch Gingibolobaextrakt in hoher Konzentration und Reduzierung der glutaminergen zytotoxischen Prozesse durch z.B. Einsatz von Memantine.

Die medikamentöse Therapie der Alzheimerdemenz zielt im Wesentlichen somit auf zwei Symptomkomplexe ab.

Erstens auf die Behandlung der Kernsymptomatik der Demenz (vor allem kognitive Störungen, Beeinträchtigung der persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens und der ADL-Funktionen) und zweitens auf die evtl. erforderliche Behandlung von psychischen- und Verhaltenssymptomen (Depression, Angst, Agitation, psychotische Syndrome und Apathie).

An nicht medikamentösen Verfahren haben die Ergotherapie, die Musiktherapie, die Kunsttherapie, allgemeine Maßnahmen und physikalisch-therapeutische Interventionen Einzug in die klinische Praxis gehalten.

Bei den allgemeinen Maßnahmen ist insbesondere bei der Angehörigenarbeit mit dem Ziel der Patient-Proxy-Beziehung eine gute klinische Praxis datenmäßig erfasst.

Für alle anderen nicht medikamentösen Verfahren ist die Datenlage heterogen.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass wir in der medikamentösen Therapie der Demenzen immer noch das Ende der pathoplastischen Kaskade

therapieren, woraus sich die Forderung ergibt, dass wir therapeutische Interventionsmöglichkeiten mit früherem Wirkeinsatz brauchen.

Es gibt derzeit in klinischer Prüfung verschiedene innovative Therapieansätze für die Behandlung des Morbus Alzheimers, welche von der aktiven Immunisierung über die passive Immunisierung bis hin zur Immunglobulintherapie, Gammasekretaseinhibition, Proteaseaktivierung und Modulation von Rezeptoren reichen.

Daraus ergibt sich für die klinische Forschung und für die Grundlagenforschung, dass insbesondere Zusammenhänge zwischen Umweltmedizin, toxischen Einflüssen, genetischen Bedingtheiten und konsituationalen Faktoren dedektiert werden müssen, um letztendlich herauszufinden, warum bei Demenzpatienten der molekular-pathologische Starterweg der Erkrankung, nämlich die Beta-Sekretase getriggerte Verstoffwechslung des Amyloid-Precursor-Proteins gewählt wird.