

Neues und Erfolgversprechendes zur Alzheimer-Forschung

Update Demenz 2014

Mit über 1700 wissenschaftlichen Präsentationen und rund 4000 anwesenden Alzheimer-Experten und -Wissenschaftlern aus 75 Ländern fand im Juli die Internationale Alzheimer-Konferenz 2014 (AAIC) in Kopenhagen statt. Nach eher enttäuschenden Neuigkeiten in den letzten zwei Jahren mit mehreren wegen Unwirksamkeit abgebrochenen Interventionsstudien gab es in Kopenhagen endlich wieder Neues und Erfolgversprechendes zur Alzheimer-Forschung zu berichten: Neue Daten und Methoden zur frühen Identifizierung und Diagnose, aber auch die Entdeckung neuer Risikofaktoren und Strategien zur Risikoreduktion und, zum allerersten Mal, beweisende Resultate aus einer Langzeitstudie, dass sich das Alzheimer-Demenz-Risiko mittels Multifacetten-Veränderung des Lebensstils signifikant reduzieren lässt!

Die weltweite Prävalenz der Alzheimer-Demenz wird demographie-bedingt weiter zunehmen; doch neueste Analysen aus den USA, Holland, Schweden und England suggerieren einen Rückgang in Inzidenz oder Prävalenz (oder beides). Diese überraschenden Resultate wurden von Kenneth Langa von der Michigan Universität in USA gemacht und werden grösstenteils auf die bessere und aggressivere Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren über die letzten 20 Jahre zurückgeführt. Ob dieser Trend auch in ärmeren Ländern besteht und er in den obengenannten Ländern trotz steigender Prävalenz von Adipositas und Diabetes anhaltend sein wird, ist fraglich. Daten der „Alzheimer's Disease International“ (ADI) lassen vermuten, dass die bis anhin geschätzte Bürde der globalen Demenz-Epidemie vor allem in Asien und Sub-Sahara-Afrika massiv unterschätzt wurde. Dass das Demenzrisiko durch jahrelangen Lebensstil beeinflusst wird, zeigen auch Daten der mittlerweile auf über 30 Jahre zurückgehenden Framingham-Studie. Bessere Ausbildung, besseres Management des Bluthochdruckes, höhere Spiegel an HDL-Cholesterin und ein substanzieller Rückgang des Nikotinkonsums führten vor allem bei den heute 60- bis 69-Jährigen zu einer Demenzreduktion von über 40%. Als eine wesentliche Studienlimitation der Framingham-Kohorte wird die vornehmlich europäische Herkunft der Studienteilnehmer gewertet. Zusätzliche Studien in anderen ethnischen Gruppen werden nötig sein, um die Daten zur gefundenen sinkenden Demenz-Inzidenz zu generalisieren.

Beginn von Alzheimer innerhalb eines Jahres mit einer Sicherheit von 87 Prozent prognostizieren

Forscher am Londoner King's College identifizierten zehn Proteine im Blut, mit denen sich der Beginn der bislang unheilbaren Demenzerkrankung vorhersagen lässt. Die Forscher am King's College untersuchten Blutproben von 1148 Menschen, darunter 476 Alzheimerpatienten und 220 Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI), einer Vorstufe der Demenz. Sie



Prof. Dr. med. Reto W. Kressig
Basel

fanden 16 Proteine, die mit Gehirnschädigungen einhergehen, die bei MCI oder Alzheimer vorkommen. Die Wissenschaftler starteten daraufhin eine zweite Testreihe, um herauszufinden, mit welchen dieser Proteine sich der Beginn von Alzheimer vorhersagen lässt. Ihr Ergebnis: Es gibt eine Kombination von zehn Proteinen, mit denen sich bei Menschen mit MCI der Beginn von Alzheimer innerhalb eines Jahres mit einer Sicherheit von 87 Prozent prognostizieren lässt.

Potenzial für Riech- und Augentest zur Früherkennung der Alzheimer-Krankheit

Zwei am AAIC vorgestellte Studien liefern Evidenz, dass die Unfähigkeit Gerüche zu erkennen und zu unterscheiden, auf die frühe Entwicklung eines Hirnabbaus und eine Alzheimer-Erkrankung hinweisen kann. Damit bestätigen sie ähnliche Resultate aus den 90-er Jahren, die damals mangels weiterführenden Konsequenzen nicht weiterverfolgt wurden. Wurde in der ersten Studie lediglich eine Assoziation zwischen Gedächtnis- und Hirnvolumenverlust mit Riechverlust gefunden, fand man in der grösseren und multiethnischen Studie mit 757 Teilnehmern mit MCI, dass ein beeinträchtigter Geruchssinn die spätere Konversion in ein dementielles Syndrom voraussagen lässt. Für jeden Punkt, der ein MCI-Patient auf einer Geruchsidentifikationsskala verlor, stieg das Risiko einer Alzheimer-Demenz (AD) um rund 10 Prozent.

Die Idee, die Retina und das Auge als diagnostisch leicht zugängliche „Hirnausstülpung“ für die Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung zu nutzen, ist nicht neu. Zwei präliminäre Studien mit innovativen diagnostischen Techniken wurden dazu am diesjährigen AAIC vorgestellt. In der ersten Studie konnte mittels Einnahme eines Curcumin-haltigen Supplements, das mit dem bei AD typischerweise vorhandene Beta-Amyloid im Hirn bindet und fluoreszierende Eigenschaften hat, dank spezieller bildgebender Technik Beta-Amyloid in der Retina nachgewiesen werden. In einer zweiten Studie verwendeten die Forscher eine spezielle Laser-Scanning-Technik, um Beta-Amyloid-Konzentrationen in den Augenlinsen von 20 AD- und 20 kognitiv gesunden Studienteilnehmern zu messen. Die verblindeten Forscher waren in der Lage, aufgrund der gemachten Messungen alle AD-Teilnehmer akkurat zu identifizieren.

Schlechter Schlaf bei US-Kriegsveteranen mit erhöhtem Demenzrisiko assoziiert

Es ist bekannt, dass Schlafstörungen einen Risikofaktor für kognitiven Abbau und Demenz darstellen können; genaue Untersuchungen dazu gab es bis anhin jedoch praktisch keine. Kristine Yaffe von der kalifornischen Universität in San Francisco präsentierte Daten über Schlafstörungen und Demenz von 200 000 Veteranen (55 Jahre und älter), wovon 96.5% männlich waren. Basiert auf Krankenakten über eine Zeit von 8 Jahren war das Vorhandensein von Schlafstörungen, Apnoe oder Insomnie im Vergleich zu Veteranen ohne dokumentierte Schlafprobleme mit einem 30% höheren Risiko für die Entwicklung einer Demenz verbunden. Beim Vorliegen einer Schlafstörung und einer gleichzeitigen posttraumatischen Belastungsstörung stieg das Demenzrisiko gar auf 80% an. Zukünftige Forschung muss zeigen, ob die gezeigte Assoziation ursächlich ist oder nicht, d.h. ob Schlafstörungen ursächlich für eine spätere Demenz gewertet werden können oder als frühe Symptome einer Demenz aufzufassen sind.

Grösste Tau-PET-Bildgebungsstudie: Potenzial für Rekrutierung nicht-symptomatischer AD-Patienten für zukünftige Alzheimer-Therapie-Studien

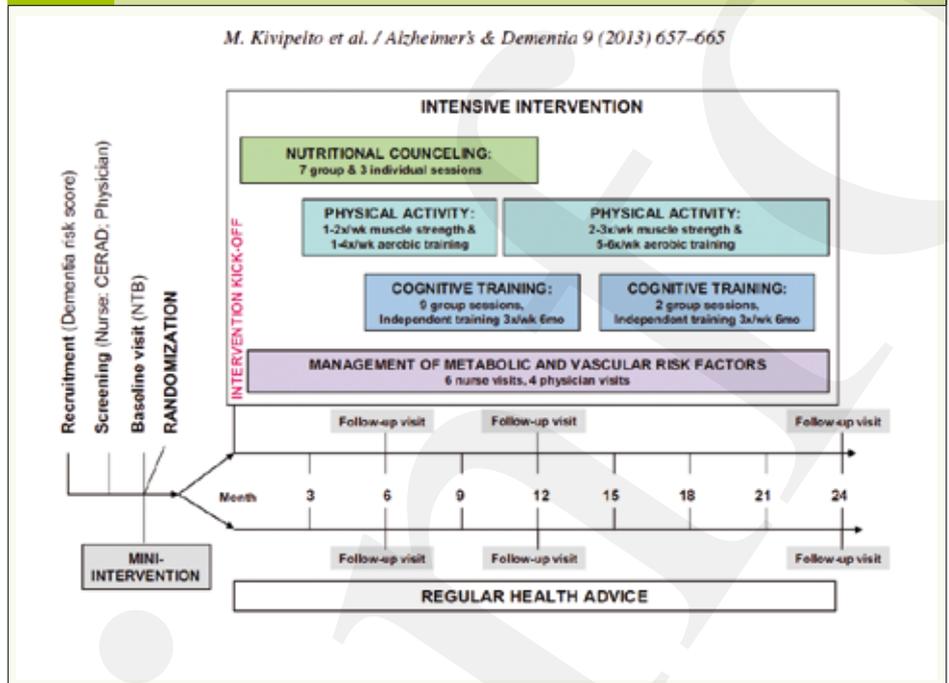
„Tangles“ aus abnormalem Tau-Protein als pathologische Ablagerung im Hirn gehören definitionsgemäss zur Alzheimer-Krankheit. In einer bei 52 kognitiv normalen Senioren durchgeführten Untersuchung – der bisher grössten Studie dieser Art – konnte mittels einer neu entwickelten PET-Scan-Technologie erstmals der Tau-Aufbau in gewissen Hirnregionen über drei Jahre verfolgt werden. Dabei korrelierte das festgestellte Ausmass der Tau-Ablagerung hochsignifikant mit den neuropsychologisch gemessenen Gedächtnisdefiziten. Erstmals gelang damit der Tau-Nachweis in vivo, was dieser neuen PET-Scan-Technologie grosse Bedeutung für die Frühdiagnostik und die Identifizierung von Studienteilnehmern für zukünftige therapeutische Alzheimerstudien gibt.

Lebensstilveränderungen verbessern Gedächtnis und Denkfähigkeit bei älteren Demenz-Hochrisikopatienten in 2-jährigen klinischen Studie

Mia Kivipelto vom Karolinska-Institut in Schweden präsentierte erste Resultate der FINGER-Studie, einer randomisiert-kontrollierten 2-Jahres-Studie bei 1260 Senioren (Alter 60 bis 77) mit erhöhtem Risiko für eine Demenzerkrankung. Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt: die erste erhielt Interventionen, die Ernährungsratschläge, körperliche Aktivität, kognitives Training, soziale Aktivitäten und die Kontrolle von kardio-vaskulären Risikofaktoren beinhaltete, während die Kontrollgruppe lediglich regelmässige Gesundheitsberatung erhielt. Nach zwei Jahren zeigte die Interventionsgruppe signifikante Verbesserung

FINGER Protokoll: Regelmässige körperliche Aktivität in Kombination mit Ernährungsberatung und sozialen Aktivitäten als aktive Intervention im Vergleich zu einfacher Gesundheitsberatung als Kontrollintervention

ABB. 1



in einer sehr globalen Untersuchung der Hirnleistung. Zusätzlich zu dieser globalen Verbesserung der Hirnleistung wurden bei der Interventionsgruppe speziell Verbesserungen in Tests des Gedächtnisses, der Exekutivfunktion (abstraktes Denken wie Planen, Einschätzen und Problem lösen) sowie der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit aufgezeigt. Dies ist die erste randomisiert-kontrollierte Studie, die zeigte, dass es möglich ist, kognitiven Abbau mit einer Multi-Domänen-Intervention bei älteren Demenzrisikopatienten zu verhindern. Bei einer Abbruchrate von lediglich 11% wird davon ausgegangen, dass die Intervention von den Teilnehmern als durchaus angenehm und stimulierend empfunden wurde. Eine Follow-Up-Untersuchung und die Ausweitung der Studie über die nächsten 7 Jahre sind geplant.

Sinkende Demenz-Inzidenz in der FRAMINGHAM Studie

ABB. 2

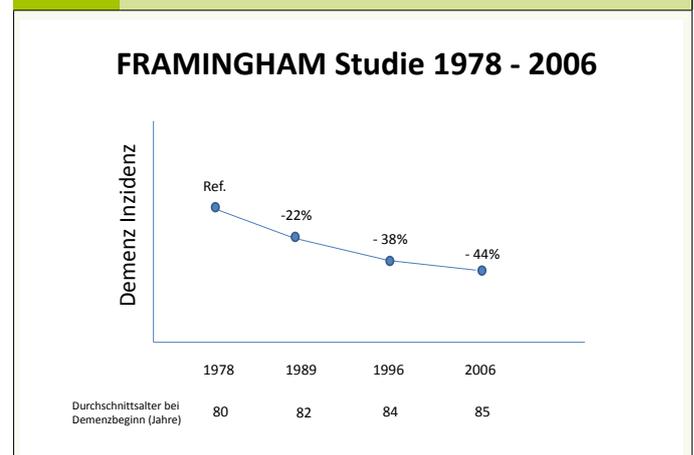




Abb. 3: Körperliches Gruppen-Training in der FINGER-Intervention

Psychologische Intervention für Familienbetreuer von Demenzkranken senkt Anspannung, Depression und Kosten

Zwei Drittel aller Demenzkranken werden zu Hause von ihren Familienangehörigen betreut. Ungefähr 40% der betreuenden Familienangehörigen leiden an Depression oder Anspannung. Kollegen der College-London-Universität berichteten von einer standardisierten Manual-basierten psychologischen Intervention für betreuende Familienmitglieder durch Psychologiestudenten. Das START-Programm (START: STRategies for RelaTives) beinhaltet Wissensvermittlung zu Demenz, zu Betreuerstress und zu möglichen Quellen der emotionalen Unterstützung. Ebenso wurden Techniken zum Umgang mit herausforderndem Verhalten, zur Umkehr von negativem Denken, zur Erhöhung der Krankheitsakzeptanz sowie zur Selbstsicherheit, Relaxation, Zukunftsplanung und Förderung von genüsslichen Aktivitäten vermittelt. In einem randomisiert-kontrollierten Design wurden 260 betreuende Familienmitglieder in die aus 8 Interventions-Sessionen über 2 bis 4 Monate dauernde Interventionsstudie eingeschlossen. Nach 16 resp. 24 Monaten zeigte die Interventionsgruppe signifikant bessere Resultate hinsichtlich Messungen von Depression, Anspannung und Betreuungskosten. Schlussfolgernd wird geschlossen, dass das START-Programm betreuende Familienmitglieder unterstützen kann, länger und besser für ihre Demenzkranken in der Familie zu sorgen, aber auch die Institutionalisierung hinauszögern und zusätzliche Betreuungskosten einzusparen vermag.

Später Bluthochdruck schützt möglicherweise vor Demenz

Während der hohe Blutdruck in mittleren Lebensjahren das Risiko für Demenzen erhöht, gibt es zunehmend Daten zu einer veränderten Risiko-Assoziation in späteren Lebensjahren mit einem Schutz durch Hypertonie vor Demenz ab dem 90. Lebensjahr! US-Forscher verfolgten 625 ältere kognitiv gesunde Probanden über 10 Jahre und

fanden, dass Senioren mit Beginn einer Hypertonie im Alter von 80 bis 89 Jahren ein signifikant kleineres Risiko für eine Demenz hatten als solche ohne im gleichen Zeitintervall vorliegende Hypertonie. Teilnehmer mit einer neu aufgetretenen Hypertonie nach 90 Jahren hatten sogar ein zusätzlich vermindertes Demenzrisiko.

Kataraktoperation verbessert nicht nur die Sehfähigkeit, sondern auch die Kognition und Lebensqualität

In einer kleinen Pilotstudie von 20 Teilnehmern mit Kataraktoperation fand sich neben der Verbesserung von Visus und Lebensqualität auch ein verminderter Abbau an Gedächtnisleistung und Planungsfähigkeit im Vergleich zu 8 Kontrollteilnehmern, die keine Kataraktoperation erhielten. Dazu reduzierte sich die empfundene Betreuungsbelastung für die Betreuer der Kataraktoperierten, weshalb empfohlen wird, indizierte Kataraktoperationen bei Demenzkranken nicht hinauszuschieben.

Diabetesmedikament mit assoziiertem erniedrigtem Demenzrisiko

Eine deutsche Studie, basierend auf einem grossen Patientenregister mit über 145 700 kognitiv gesunden Patienten im Alter von 60 Jahre und älter, zeigte, dass die Langzeit Einnahme von Pioglitazon mit einer reduzierten Demenzzinzidenz über 6 Jahre einhergeht. Der vermutete Wirkungsmechanismus ist eine verminderte Neuroinflammation. Eine anlaufende prospektive Präventivstudie (TOMMOROW) über mehrere Jahre mit einer minimalen Dosis von Pioglitazone (0.5mg/Tag) bei kognitiv gesunden, aber APO-Protein-4-positiven Probanden soll diese Hypothese weiter untersuchen.

Quelle: Alzheimer Association International Conference (AAIC) 2014, 12.–17. Juli, Kopenhagen

Prof. Dr. med. Reto W. Kressig

Chefarzt und Bereichsleiter Universitäre Altersmedizin
Felix Platter-Spital, 4031 Basel
reto.kressig@fps-basel.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Inzidenz der Demenzerkrankung in Europa und Nordamerika ist im Vergleich zu vor 20 Jahren rückläufig, was auf die bessere Kontrolle von kardio-vaskulären Risikofaktoren zurückgeführt wird
- ◆ Lebensstilveränderungen verbessern Gedächtnis und Denkfähigkeit bei Demenz-Hochrisikopatienten in der finnischen FINGER-Studie
- ◆ Die Konversion von MCI in eine Alzheimer-Demenz lässt sich mittels neuen Bluttests mit einer Sicherheit von 87% voraussagen
- ◆ Mit Glitazone behandelte Diabetes-Patienten zeigen eine 50-prozentige Reduktion ihres Demenzrisikos, was durch eine verminderte Neuroinflammation zustande kommen soll
- ◆ Psychologische Intervention für Familienbetreuer von Demenzkranken (START) senkt Anspannung, Depression und Kosten und verzögert die Institutionalisierung