

BACHELORARBEIT

Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2

8036 Graz

Gesundheits- und Pflegewissenschaft

Demenz und Alzheimer: Aktuelle Therapieformen und Forschungsansätze

vorgelegt von Lisa Strozer

begutachtet von Ao. Univ. Prof. Dr. Anna Gries

Medizinische Universität Graz

Institut für Physiologie

Harrachgasse 21, 8010 Graz

vorausgesetzte Lehrveranstaltung: Physiologie

eingereicht am: 07.11.16

Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.“

Graz, am 13.10.16

Lisa Strozer eh

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Definition und Klassifikation
 - 2.1. Klassifikation nach ICD-10
 - 2.2. Abgrenzung Mild Cognitive Impairment, MCI
3. Symptome und Verlauf der Alzheimer-Demenz
 - 3.1. Die 3 Phasen der Demenz
 - 3.2. Die 7 Stadien der Demenz
4. Ursachen
 - 4.1. Acetylcholinmangel
 - 4.2. Die Amyloid-Hypothese
5. Risikofaktoren
 - 5.1. Lebensalter
 - 5.2. Genetische Prädisposition: Familiäre Form der Alzheimer-Krankheit
 - 5.3. Genetische Prädisposition: Späte Form der Alzheimer-Krankheit
 - 5.4. Diabetes mellitus Typ 2 und Typ 1
 - 5.5. Oxidativer Stress
 - 5.6. Entzündungen
 - 5.7. Aluminium
 - 5.8. Nikotin
 - 5.9. Andere Risikofaktoren
6. Präventionsmaßnahmen
7. Therapiemöglichkeiten
 - 7.1. Medikamentöse Therapien
 - 7.1.1. Antidementiva

- 7.1.2. Acetylcholinesterasehemmer
- 7.1.3. Glutamat-Antagonist (Memantine)
- 7.1.4. Neuroleptika / Antipsychotika
- 7.1.5. Antidepressiva
- 7.1.6. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
- 7.1.7. Trizyklische Antidepressiva /Trizyklika
- 7.1.8. Andere hirnleistungsfördernde Medikamente
- 7.2. Nicht-Medikamentöse Therapie
 - 7.2.1. Ergotherapie
 - 7.2.2. Verhaltenstherapie
 - 7.2.3. Physiotherapie
 - 7.2.4. Realitäts-Orientierungstraining
 - 7.2.5. Weitere
- 8. Aktuelle Forschung und Forschungsansätze
 - 8.1. Bildgebende Verfahren
 - 8.1.1. PET Untersuchung
 - 8.1.2. Nervenwasseruntersuchung
 - 8.1.3. Fluoreszenz-Intensitäts-Verteilungsanalyse
 - 8.1.4. Transthyretin-Marker
 - 8.2. Medikamentöse Therapien bei Amyloid-Plaques
 - 8.2.1. γ -Sekretase Inhibitoren und γ -Sekretase Modulatoren
 - 8.2.1.1. γ -Sekretase Inhibitoren
 - 8.2.1.2. γ -Sekretase Modulatoren
 - 8.2.2. Monoklonale Antikörper und Impfstoffe
 - 8.3. Forschungsansätze zu Tau-Protein

8.3.1. Verfilzung verhindern

8.3.2. Stabilisieren der Mikrotubuli

8.4. Enzym Fynn: Bindeglied zwischen Tau und Beta-Amyloid

8.5. Immunisierung

8.6. Behandlung mit Lithium

8.7. NSAR-Derivate

8.8. Kethon-Hypothese

8.9. THC

8.10. Asthmamittel Montelukast

8.11. Ganglioside hemmen

9. Diskussion

10. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Schätzungen zufolge leiden 115.000 bis ca. 130.000 Menschen in Österreich an Demenz. Vor allem durch den demographischen Wandel und die gute medizinische Versorgung wird sich die Zahl der Österreicherinnen und Österreicher, die medizinische und pflegerische Betreuung brauchen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten noch weiter erhöhen; bis 2050 sogar verdoppeln. Schon jetzt leben in Europa mehr ältere als jüngere Menschen. Das hat zur Folge, dass es immer wichtiger wird, eine möglichst effektive Versorgung der einzelnen betroffenen Menschen anzustreben um die bestmögliche medizinische, therapeutische und pflegerische Betreuung gewährleisten zu können (BMFG 2015: 1-2).

Demenz bezeichnet eine Übergruppe von Krankheiten, bei denen Betroffene Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen wie Gedächtnisleistung und Denkvermögen zeigen. In Folge der Krankheit kommt es zu einem kontinuierlichen Abbau der geistigen Leistungsfähigkeit. Die häufigste Demenzerkrankung stellt die Alzheimer-Krankheit dar (Höfler et al. 2015: 1).

Ziel dieser Arbeit ist es, mit möglichst passender und aktueller Literatur einen Überblick zum Thema Demenz und insbesondere zur Alzheimer-Demenz in Österreich zu geben. Dabei wird sowohl die Ist-Situation von Therapiemöglichkeiten beschrieben, als auch auf ausgewählte und aktuelle Forschungsarbeiten zum Thema Alzheimer und Therapie eingegangen. Außerdem wird es nicht nur um medikamentöse, sondern auch um alternative und präventive Formen gehen und die Möglichkeiten und Grenzen von präventiven Maßnahmen werden beleuchtet.

Zu behandelnde Forschungsfragen sind: Wie ist die Situation bezüglich Alzheimer und Demenz in Österreich? Welche momentanen Forschungsansätze gibt es in Bezug auf Therapieformen (medikamentöse und nicht-medikamentöse) von Alzheimer-Erkrankungen?

Die Arbeit ist eine zusammenführende Literaturarbeit, die auf schlüssige Art und Weise zur Beantwortung der Forschungsfragen führen soll. Wichtig dabei sind Aktualität und Qualität der verwendeten Literatur und das Ausführen verschiedener Sichtweisen zu Forschungsansätzen und Therapiemöglichkeiten. Im Diskussionsteil werden noch einmal alle wesentlichen Aspekte zusammengefasst und resümiert. Als Quelle wird sowohl ausgewählte Fachliteratur herangezogen, die unter den Begriffen „Alzheimer, Therapie“ ausfindig gemacht wurde, als auch die ICD-Klassifikationen für psychische Störungen, sowie online-Informationen der Alzheimer-Forschung und Ärztezeitungen verwendet, um aktuelle Informationen zu erlangen. Zahlen, Daten und Fakten betreffend, wird hauptsächlich der *Österreichische Demenzbericht 2014* des Bundesministeriums für Gesundheit und des Sozialministeriums aus dem Jahr 2015 verwendet.

2. Definition und Klassifikation

Psychembel Online definiert Demenz folgendermaßen: „Alltagsaktivitäten beeinträchtigende, erworbene Störung des Gedächtnisses und weiterer kognitiver Funktionen, die über mindestens 6 Monate und nicht im Rahmen eines Delirs besteht“ (Bialojan et al. 2015).

Demzufolge ist Demenz also ein Überbegriff für verschiedene fortschreitende Krankheiten, die alle das Leitsymptom der Gedächtnisstörung gemein haben. Außerdem geht die kognitive Störung mit der Beeinträchtigung der sozialen Kompetenz einher. Die nicht-kognitiven Symptome, wie die Verschlechterungen der emotionalen Kontrolle, also emotionale Labilität, Reizbarkeit, Apathie und „Vergröberung im Sozialverhalten“ sind ebenfalls Kriterien, die eine Demenz definieren (Höfler et al. 2015: 4).

2.1. Klassifikation nach ICD-10:

Bei den klinisch-diagnostischen Leitlinien handelt es sich um umfassende Krankheitsdefinitionen und -klassifikationen, herausgegeben von der WHO. Das Werk besteht aus 21 Kapiteln, wobei das Kapitel V die psychischen Störungen enthält. Die Krankheiten werden von A-Z gelistet und im Kapitel V findet sich der Bereich F, folglich sind die psychischen Störungen im Kapitel V (F) angeführt. Die unterschiedlichen Formen der Demenz sind im Kapitel F00-F09 Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen zu finden. Da die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) mit ca. 65 % die häufigste Form der dementiellen Erkrankungen darstellt, folgt eine nähere Beschreibung dieses Typs nach diagnostischen Leitlinien der ICD-10. Die in den diagnostischen Leitlinien genannten Voraussetzungen müssen ausnahmslos erfüllt werden, um eine Diagnose als sicher ansehen zu können. Dolling H., Mombour W. und Schmidt M. ordnen Demenz im Werk *Internationale Klassifikation psychischer Störungen* in folgende Leitlinien ein:

Demenz allgemein:

- *Verlauf chronisch oder fortschreitend*
- *Beeinträchtigung vieler höherer kortikaler Funktionen einschließlich Gedächtnis,*
- *Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Urteilsvermögen*
- *Verschlechterung der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation*
- *Deutliche Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit*
- *Beeinträchtigung der persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens*

- *Symptome und Störungen bestehen seit mindestens 6 Monaten*

F00 Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30+):*

- *Vorliegen einer Demenz*
- *Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung. Während der Beginn gewöhnlich nur schwer genau festzustellen ist, kann die Erkenntnis, dass Defizite vorliegen, bei Dritten plötzlich auftreten. Im weiteren Verlauf kann ein Plateau erreicht werden.*
- *Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine System- oder Hirnerkrankung hinweisen, welche eine Demenz verursachen kann (z.B. Hypothyreose, Hyperkalzämie, Vitamin-B-12-Mangel,...[...]).*
- *Fehlen eines plötzlichen apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen wie Hemiparese, Sensibilitätsverlust, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen in der Frühphase der Krankheit [...].*

F00.0 Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (Typ 2) (G30.0+)*

- *Beginn vor dem 65. Lebensjahr,*
- *Gewöhnlich mit rascher Progredienz der Symptome,*
- *Eine Alzheimer-Krankheit in der Familienanamnese ist ein zusätzlicher, aber nicht notwendiger Hinweis auf die Diagnose, ebenso ein Down Syndrom oder Lymphome in der Familienanamnese.*

F00.1 Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (Typ 1) (G30.1+)*

- *Die gleichen Leitlinien wie bei Demenz allgemein unter Beachtung von Merkmalen, die eine Unterscheidung vom Typ mit frühem Beginn F(00.0) ermöglichen.*

F00.2 Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form (G30.8+)*

- *Demenzen, die nicht den Beschreibungen und Leitlinien für F00.0 oder F00.1 entsprechen, einschließlich Mischformen von vaskulärer und Alzheimer-Demenz, sollen hier klassifiziert werden.*

F00.9 Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.9+), nicht näher bezeichnet*

(Dilling et al. 2015: 75-79).

Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste dementielle Erkrankung und gehört zu den primären Demenz-Erkrankungen, die unterteilt werden in neurodegenerative Demenz, vaskuläre Demenz und Mischformen (siehe Abbildung 1).

Zur sekundären Demenz zählen symptomatische Demenzformen anderer zerebraler, metabolisch-toxischer oder infektiöser Erkrankungen wie beispielsweise Chorea Huntington, Syphilis, HIV-Erkrankungen und Alkoholabhängigkeit (Bialojan et al. 2015). In dieser Arbeit wird, aufgrund dessen, dass diese Form mehr als zwei Drittel aller ausmacht, vor allem auf die Alzheimer-Krankheit eingegangen.

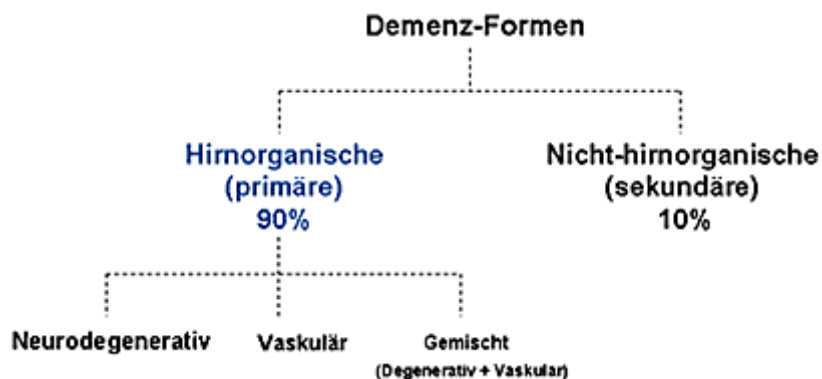


Abb. 1: Demenzformen

2.2. Abgrenzung zu Mild Cognitive Impairment (MCI)

Die Österreichische Alzheimer Gesellschaft, eine Vereinigung zur Erforschung der Alzheimer-Krankheit und verwandter Demenzformen, definiert leichte Kognitive Störung bzw. Mild Cognitive Impairment (MCI) als gekennzeichnet durch eine subjektive Gedächtnisbeeinträchtigung, die vor allem das Neugedächtnis betrifft. Eine Abgrenzung zur leichten Demenz ist meist nicht möglich, da der Übergang fließend ist und da fast alle Patientinnen und Patienten mit einer Alzheimer-Demenz zwischen der völlig asymptomatischen Phase und der eindeutigen Demenz-Manifestation eine unterschiedlich lange "Prädemenz-Phase" durchlaufen. MCI wird auch als Vorbote einer Alzheimer-Demenz-Erkrankung gesehen und tatsächlich entwickeln etwa 15% der Patientinnen und Patienten mit MCI innerhalb eines Jahres eine Demenz

Resümierend kann gesagt werden, dass eine leichte kognitive Störung (MCI) vorliegt, wenn die Patientin oder der Patient selbst eine kognitive Leistungsbeeinträchtigung bemerkt, die sich bei den neuropathologischen Tests auch bestätigt, aber (noch) keine Demenz vorliegt (Förstl und Kleinschmidt 2011: 59; Österreichische Alzheimer Gesellschaft o.J.).

3. Symptome und Verlauf der Alzheimer-Demenz

Alzheimer-Demenz beginnt meist nach dem 65. Lebensjahr und kommt bei Frauen insgesamt doppelt so häufig vor wie bei Männern; dies resultiert aber zum Teil auch aus der höheren Lebenserwartung von Frauen (Pschyrembel Redaktion 2016).

Das klinische Leitsymptom der Alzheimer-Demenz, einem multifaktoriellen Syndrom, ist die zunehmende Beeinträchtigung des Gedächtnisses. Weiters auch Schwierigkeiten beim Speichern und Abrufen von Informationen, räumlicher und zeitlicher Orientierung, Konzentrationsschwierigkeiten im Allgemeinen, sowie Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit (Hampel 2003: 50).

Für gewöhnlich, kaum bemerkt, beginnt die Erkrankung langsam und schleichend, wobei das episodische Gedächtnis meist als erstes betroffen ist und eine stetige Verschlechterung aller Symptome zu beobachten ist (Dillinger 2015: 76). Bei Fortschreiten der Demenz sind je nach Schweregrad zusätzlich mehrere kognitive und nicht-kognitive Bereiche betroffen und es kommt über Monate und Jahre zu einer deutlichen progradienten Abnahme der Gedächtnisleistung (Pschyrembel Redaktion 2016). Patientinnen und Patienten versuchen sich anfangs mit der Nutzung von externen Gedächtnishilfen, wie zum Beispiel Notizzetteln, zu behelfen. Dies ist aber in einem späteren Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Hier ist deutlich ersichtlich wie sich eine durchschnittliche Altersvergesslichkeit, bei der kleine Helferlein zur Unterstützung meist möglich sind, von der Alzheimer-Demenz unterscheidet (Pschyrembel Redaktion 2016).

Weitere typische Symptome sind Verlust früh erlernter und vertrauter Inhalte, also, neben der Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, auch Störungen des Langzeitgedächtnisses und der Verlust der Urteilsfähigkeit. Tätigkeiten des Alltags bereiten mit Fortschreiten der Krankheit immer mehr Probleme oder können gar nicht mehr ausgeführt werden (Bialojan et al. 2015). Patientinnen und Patienten können sich beispielsweise die Jacke nicht mehr zuknöpfen, finden Gegenstände nicht mehr und wirken zerstreut und orientierungslos. Oft kommen noch Störungen der Sprache wie Wortfindungsstörungen und Störungen des Sprachverständnisses hinzu. Da der Wortschatz abnimmt wählen Patientinnen und Patienten einfache Umschreibungen und Wörter und vereinfachen und verkürzen ihre Sätze immer mehr (Verein „Alzheimer Austria“ 2016: Symptome der Alzheimer Krankheit).

Hinzu kommt eine schwankende Gefühlslage, die mehrmals täglich umschlagen kann, von zum Beispiel fröhlich-alberner Stimmung zu aggressivem Misstrauen ohne offensichtlichen Grund. Angehörige beschreiben, dass das Wesen des Demenzkranken sich im Lauf der Erkrankung verändert und es Phasen gibt, in denen Argwohn, Aggression, Depression, Ängste und

Halluzinationen eine große Rolle spielen. Manche Gefühlsschwankungen können auch ausgelöst werden, weil der oder die Betroffene eine Störung des Zeitgefühls und Zeitlebens erlebt. Dabei halten sie sich selbst für jünger, haben wichtige Ereignisse vergessen, wie zum Beispiel den Tod von Freunden oder die Geburt der Enkelin / des Enkels und erkennen ihre Partner/in und Verwandten nicht mehr (Agnosie). Infolge dessen sinkt die Motivation Hobbies auszuüben oder Beziehungen zu pflegen und oft ziehen sich Alzheimer-Patientinnen und -Patienten zurück, isolieren sich aufgrund der selbst bemerkten Defizite, depressive Symptome haben sich entwickelt und sind zu erkennen (Verein „Alzheimer Austria“ 2016: Symptome der Alzheimer Krankheit). Depressionen sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimerkrankheit; andersherum aber sollten Patientinnen und Patienten mit andauernder oder schwerer depressiver Verstimmung medikamentös behandelt werden, denn Depressionen führen nicht selten auch zu kognitiven Leistungseinbußen (Leibinnes 2015). Reisberg Barry, ein international anerkannter Arzt und Experte für die Alzheimer-Krankheit, meint dazu, dass sich dies in vielen Punkten wie das Henne-Ei-Problem verhält. Ziehen sich die Leute aus dem aktiven Leben zurück, weil sie eine Hirnleistungsschwäche entwickeln oder entwickeln sie eine Hirnleistungsschwäche, weil sie sich aus dem aktiven Leben zurückziehen (Reisberg 1987: 116)?

Hochbetagte Menschen haben nicht nur ein höheres Risiko, an dementiellen Syndromen zu erkranken (siehe Kapitel: Risikofaktoren), sondern sind Risikopatientinnen und -patienten in vielen anderen Bereichen, folglich haben sie viele Krankheiten und Gebrechen, sind multimorbid. Das Zusammenspiel dieser Krankheiten kann zu einer Verstärkung einzelner Symptome der Demenz führen. Der Verlauf ist also abhängig von äußeren Einflussfaktoren und der Lebensgeschichte der Patientin oder des Patienten (Verein „Alzheimer Austria“ 2016: Verlauf der Alzheimer-Krankheit).

Die Erkrankten sind in Folge und mit Fortschreiten der Erkrankung irgendwann nicht mehr in der Lage, selbstständig für sich zu sorgen. Menschen mit Demenz bemerken ihren Betreuungsbedarf selbst nur selten, werden aber mit der Zeit dauerhaft von Betreuung und Pflege, also von anderen Menschen, abhängig. Die Selbständigkeit der Betroffenen kann länger erhalten werden, wenn die Erkrankung in einem frühen Stadium erkannt wird, denn dann kann eine Therapie früh eingeleitet werden.

Im späteren Stadium dieser progressiven Hirnerkrankung kommt es neben dem geistigen Abbau auch zu körperlichen Funktionseinschränkungen, die die Patienten bettlägerig und anfällig für Infekte wie z. B. Lungenentzündung oder Harnwegsinfekt machen (Bialojan et al. 2015).

Der individuelle Verlauf ist sehr unterschiedlich; Symptome können bei einer Patientin oder einem Patienten vermehrt auftreten, bei einer anderen Person ganz wegfallen. Darüber hinaus gibt es in allen Stadien der Erkrankung auch gute oder „normale“ Tage. Obwohl der Krankheitsverlauf sehr individuell, abhängig von vielen Faktoren und auch in der Literatur unterschiedlich beschrieben ist, lässt er sich trotzdem in drei große Phasen bzw. in sieben Stadien einteilen (Verein „Alzheimer Austria“ 2016: Symptome der Alzheimer Krankheit).

3.1. Phasen der Demenz:

Die folgende Abbildung zeigt die drei Phasen der Demenz und soll einen kleinen Überblick zum Verlauf der Krankheit geben. In den nachfolgenden Kapiteln wird noch spezifischer und genauer auf die Symptome der Erkrankung und mögliche Ausprägungen eingegangen.

Im frühen Stadium der Demenz treten meist erste Symptome von Vergesslichkeit, Wortfindungsstörungen und Orientierungsprobleme auf. Die Betroffenen ziehen sich oft zurück oder/ und sind reizbar, oder traurig ohne, wie es scheint, ersichtlichen Grund.



Abb. 2: Demenzphasen und ihre Symptome

Im mittleren Stadium manifestieren sich die typischen Probleme der frühen Demenz und zusätzlich verschlechtert sich auch das Langzeitgedächtnis. Es treten Verhaltensstörungen auf und Wesensveränderungen sind von den Angehörigen zu bemerken. Im späten Stadium ist keine selbstständige Lebensführung mehr möglich. Gedankengänge können nicht mehr nachvollzogen werden, das Sprechen wird eingestellt, eine Kommunikation wird immer schwieriger, die Krankheit hat den Menschen vollkommen eingenommen (Hampel et al. 2003: 81-82; Verein "Alzheimer Austria" 2016: Symptome der Alzheimer Krankheit).

3.2. Stadien der Demenz nach Reisberg Berry

Die „Reisberg-Skalen“, benannt nach dem gleichnamigen Arzt, bestehen aus mehreren Teilen, die auf der Schweregradeinstufung der Alzheimer-Krankheit in Klassen oder Stadien anhand von Leitsymptomen basieren. Damit ist es möglich die Stärke der Demenzerkrankung ungefähr einzuschätzen. Hierfür wird das angenommene Stadium der Demenz einem in der Tabelle zugeordnet, wodurch eine ungefähre Schwere der Krankheit und ihr weiterer vermuteter Verlauf ersichtlich werden (siehe Abbildung 3). Die Reisberg-Skala wird daher gerne als nützliches Mittel in Anspruch genommen, um sich einen Überblick zu verschaffen und mit dieser Erkrankung auseinanderzusetzen. Sie besteht aus der Global Deterioration Scale (GDS), Brief Cognitive Rating Scale (BCRS) und Functional Assessment Staging (FAST), die anhand eines Interviews zur Diagnose herangezogen werden können.

Reisberg sieht bei Alzheimer-Kranken die psychosoziale Entwicklung von der Kindheit bis zum Erwachsenen rückläufig (Retrogenese). Die folgende Tabelle kann als Grundlage der Retrogenese –Theorie gesehen werden. Es werden Merkmale der normalen Entwicklung bei Kindern und Merkmale der Alzheimer-Krankheit gelistet (Reisberg et al. 2002:1-11).

	Ungefähres Alter	Dauer bei der Entwicklung	Erworbene Fähigkeiten	Verlorene Fähigkeiten	Alzheimer Stadium	Dauer bei der Alzheimer Krankheit	Entwicklungs- alter des Patienten	
Dauer ca. 20 Jahre	Erwachsener	13 – 19	7 Jahre	Beruf Ausüben	Beruf Ausüben	3 MCI *	7 Jahre	19 – 13 (Erwachsener)
	Späte Kindheit	8 – 12	5 Jahre	Einfache Finanzaktionen	Einfache Finanzaktionen	4 (leicht)	2 Jahre	12 – 8 Jahre (späte Kindheit)
	Mittlere Kindheit	5 – 7	2,5 Jahre	Kleidung Auswählen	Kleidung Auswählen	5 (mäßig)	1,5 Jahre	7 – 5 Jahre (mittlere Kindheit)
	Frühe Kindheit	5	4 Jahre	Anziehen	Anziehen	6 a (mittel-schwer)	2,5 Jahre	5 – 2 Jahre (frühe Kindheit)
		4 4 3 – 4,5 2 – 3		Waschen Toilette Urinkontrolle Darmkontrolle e	Waschen Toilette Urinkontrolle Darmkontrolle e			
Dauer ca. 20 Jahre	Säuglings- Alter	15 Monate	1,5 Jahre	5 – 6 Worte sprechen	5 – 6 Worte sprechen	7 a (schwer)	7 Jahre	15 Monate bis Geburt (Geburt-Säuglingsalter)
		1 Jahr		1 Wort sprechen	1 Wort sprechen	b		
		1 Jahr		1 Wort sprechen	1 Wort sprechen	c		
		6 – 10 Mon.		Gehen	Gehen	d		
		2 – 4 Mon. 1 – 3 Mon.		Sitzen Lächeln Kopf aufrecht halten	Sitzen Lächeln Kopf aufrecht halten	e f		

© Copyright 1984, 1986, 2000 Barry Reisberg, alle Rechte vorbehalten. * MCI – Mild cognitive Impairment (Leichte kognitive Störung)

Abb. 3: Retrogenese-Theorie nach Reisberg Barry

Es folgt nun eine genauere Einteilung und Darstellung des Verlaufs der Alzheimer-Krankheit bzw. der Demenz im Allgemeinen.

Stadium 1

Im ersten Stadium sind keine kognitiven Leistungsstörungen ersichtlich; es sind keine Symptome einer Demenz erkennbar und es liegen keine Gedächtnisprobleme vor.

Stadium 2

Sehr leicht gemindertem Wahrnehmungsvermögen, möglicherweise frühe Anzeichen einer Demenzerkrankung: Der oder die Betroffene nimmt leichte kognitive Störungen wahr. Die Merkfähigkeit und das Gedächtnis sind beeinträchtigt. Namen und Termine werden vergessen, Dinge werden verlegt und bei manchen Situationen fehlt die Erinnerung.

Stadium 3

Leicht gemindertem Wahrnehmungsvermögen, möglicherweise frühes Stadium einer Demenzerkrankung: Die Arbeitsleistung ist beeinträchtigt und auch bei der räumlichen Orientierung zeigen sich erste Probleme. Gegenstände werden öfter verloren, Namen und Wörter vergessen. Es treten Schwierigkeiten bei Planung und Organisation auf. Diese ersten Schwierigkeiten bemerken Freundinnen und Freunde, Familie oder Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Stadium 4

Mäßig gemindertem Wahrnehmungsvermögen, leichtes oder frühes Stadium einer Demenzerkrankung: Weitere kognitive Störungen sind deutlich merkbar. Die betroffene Person hat Schwierigkeiten komplexe Aufgaben selbstständig durchzuführen. Es gibt Probleme bei der Orientierung, nun auch schon an gewohnten Orten. Die erkrankte Person leidet psychisch unter dem Verlust ihrer Fähigkeiten und ihrer Selbstständigkeit. Als Reaktion werden oft Defizite geleugnet und Fehler anderen zugewiesen. Ein verändertes Verhalten eventuell als Selbstschutz, tritt auf. Die betroffenen Personen ziehen sich oft zurück und isolieren sich; Depressionen können entstehen. Viele Fähigkeiten sind jedoch vorhanden und die Förderung selbstständiger Aktivitäten kann helfen, das Selbstbewusstsein zu stärken. Vonseiten der sozialen Umgebung ist ein verständnisvoller Umgang mit der betroffenen Person sicherheitsspendend.

Stadium 5

Mittelschwer gemindertem Wahrnehmungsvermögen, mäßige oder mittlere Demenzerkrankung: Die erkrankte Person kommt im Alltag nicht mehr ohne Unterstützung zurecht. Die Erinnerung an

wichtige, persönliche Daten (z.B. Adresse, Geburtsdatum) fällt schwer und es treten starke Phasen der Orientierungslosigkeit auf. Die Person leidet unter unspezifischen Ängsten und kann auch zornig auf den Verlust bestimmter Fähigkeiten reagieren. Allerdings sind wichtige Details von sich selbst und der Familie noch abrufbar.

Stadium 6

Schwerwiegend gemindertem Wahrnehmungsvermögen, mittelschwere oder mittlere Demenzerkrankung: Basisaktivitäten und Alltagsarbeiten können nicht mehr durchgeführt werden und in sehr vielen Lebensbereichen wird Unterstützung, zum Beispiel beim Waschen oder Toilettengang, notwendig. Verhaltensauffälligkeiten und Inkontinenz können sich ausprägen. Die Namen von nahestehenden Personen können meist nicht benannt werden. Wesentliche Veränderung des Charakters und des Benehmens, einschließlich Misstrauen und Wahnvorstellungen und zwanghafte, wiederholte Verhaltensweisen sind möglich. Ein Umherirren und Verirren kommen öfters vor.

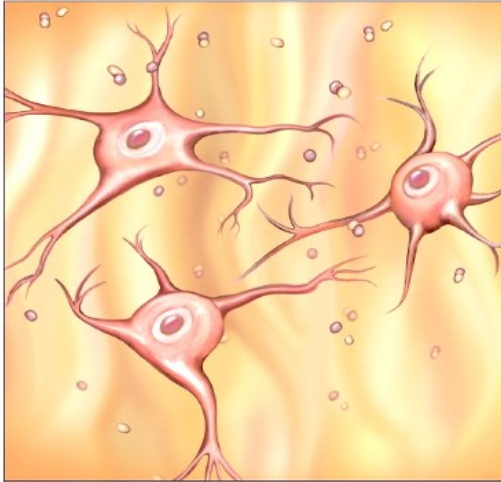
Stadium 7

Sehr schwerwiegend gemindertem Wahrnehmungsvermögen, fortgeschrittenes oder Spätstadium der Alzheimer-Krankheit: Sprech- und Gehfähigkeit der betroffenen Person sind reduziert. Das aufrechte Sitzen wird verlernt und nur noch wenige Worte können verwendet werden. Eventuell auf Grund dessen, entwickelt sich bei dem oder der Betroffenen ein großes Harmonie- und Körperkontaktbedürfnis und die Erkrankten sind sowohl emotional als auch körperlich sehr verletzlich und ihrer Umwelt ausgeliefert (Alzheimer's Association 2016).

4. Ursachen der Alzheimer-Demenz

Alois Alzheimer beschrieb 1906 seinen ersten Fall, den der Auguste D. und schuf so einen Ausgangspunkt für die Beschreibung von Alzheimer-Erkrankungen (Hampel 2003: 12). Schon er stellte fest, dass sich in den Gehirnregionen, die für Lernen, Gedächtnis, Verhalten und emotionale Reaktionen verantwortlich sind, schädliche Eiweißablagerungen bilden, die den Austausch der Nervenzellen behindern. Wodurch diese krankhaften Veränderungen ausgelöst werden, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Für die Entstehung von Demenzerkrankungen gibt es verschiedene Ursachen, deren Risikofaktoren diskutiert werden. (Höfler et al. 2015: 10). Prinzipiell und allgemein formuliert, ist die Ursache für die Alzheimer-Demenz das Absterben von neuronalen Zellen im Gehirn.

Normale Neuronen



Kranke Neuronen

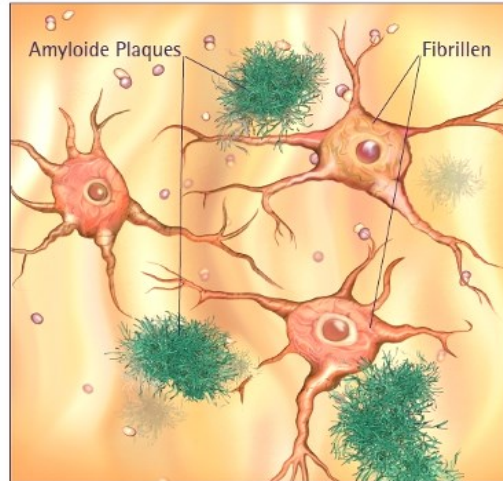


Abb. 4: Normale und kranke Neuronen

4.1. Acetylcholinmangel

Es sterben vor allem solche Nervenzellen ab, die Acetylcholin produzieren. Acetylcholin ist als Nervenüberträgerstoff für die Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis und für die Fähigkeit, Gelerntes anzuwenden, von entscheidender Wichtigkeit. Für das Absterben verantwortlich sein kann ein Acetylcholinmangel, der eine Übertragungsverminderung der cholinergen Neuronen bewirkt und in Folge dessen kommt es zum Sterben der Zellen im Vorderhirn. Außerdem beeinflussen Amyloid-Plaques (siehe nächstes Kapitel) wiederum die Acetylcholinfreisetzung indem sie die Kanäle der Zellmembranen öffnen und so Calcium einströmen kann. Das hat die Konsequenz, dass die Acetylcholinfreisetzung vermindert wird. Acetylcholinesterasehemmer sind Medikamente, die dieses Ungleichgewicht versuchen auszugleichen (Hans-Dieter Schweiger 2008; Hampel et al. 2003: 60).

4.2. Die Amyloid-Hypothese

Um Kontaktstellen zwischen Nervenzellen zu bilden, also um Lernprozesse zu vernetzen, wird das Amyloid-Vorläufer Protein (Amyloid-Precursor-Protein, APP) benötigt. APP ist ein Eiweiß und wird normalerweise im Gehirn durch Enzyme (α -Sekretase, γ - und β -Sekretase) gespalten. Daraus entstehen lösliche sAPP und auch lösliche Amyloid- β -Peptid-Bruchstücke ($A\beta$), die vom Körper abtransportiert werden.

Bei der Alzheimer-Krankheit ist die Schnittposition der Enzyme γ - und β -Sekretase verändert. Daraus resultierend entstehen längere, harte und unlösliche Bruchstücke, die nicht vom

Organismus abtransportiert werden können. Das hat zur Folge, dass sie zu Oligomeren und sogenannten Protofibrillen verklumpen und später unlösliche β -Amyloid-Plaque bilden. Die Plaue heftet sich an Nervenzellen und es kommt zu Störungen der Sauerstoff- und Energieversorgung im Gehirn (Murphy et al. 2010; Leibinnes 2010).

In der Abbildung 5 ist zu erkennen, dass noch ein weiterer Eiweißstoff namens Tau eine große Rolle spielt: Das Tau-Protein ist zuständig für Bindung und Stabilisierung des intrazellulären mikrotubulären Systems und bildet (zusammen mit unter anderem: Neurofilamenten, A β und Ubiquitin) Neurofibrillenbündel (NFT), also „flammenförmige“, faserförmige Ablagerungen. Bei der Alzheimer-Krankheit wird das Tau-Protein übermäßig mit Phosphatgruppen beladen, wodurch die Wasserlöslichkeit verloren geht und es zur Aggregation helikaler (spiralförmiger) Fasern kommt (Hampel et al. 2003:50-53).

Dadurch können in der Zelle Stoffwechselvorgänge gestört werden, was letztlich zum Tod der Zelle führt. Normalerweise wirken Tau-Proteine auf die Mikrotubuli unterstützend und stabilisierend. Bei der Alzheimer-Demenz sind die Tau-Proteine abnormal und die Mikrotubuli kollabieren. Aufgrund der Unterbrechung des axonalen Transportes kommt es zu einer irreversiblen Degeneration, also dem Zelltod.

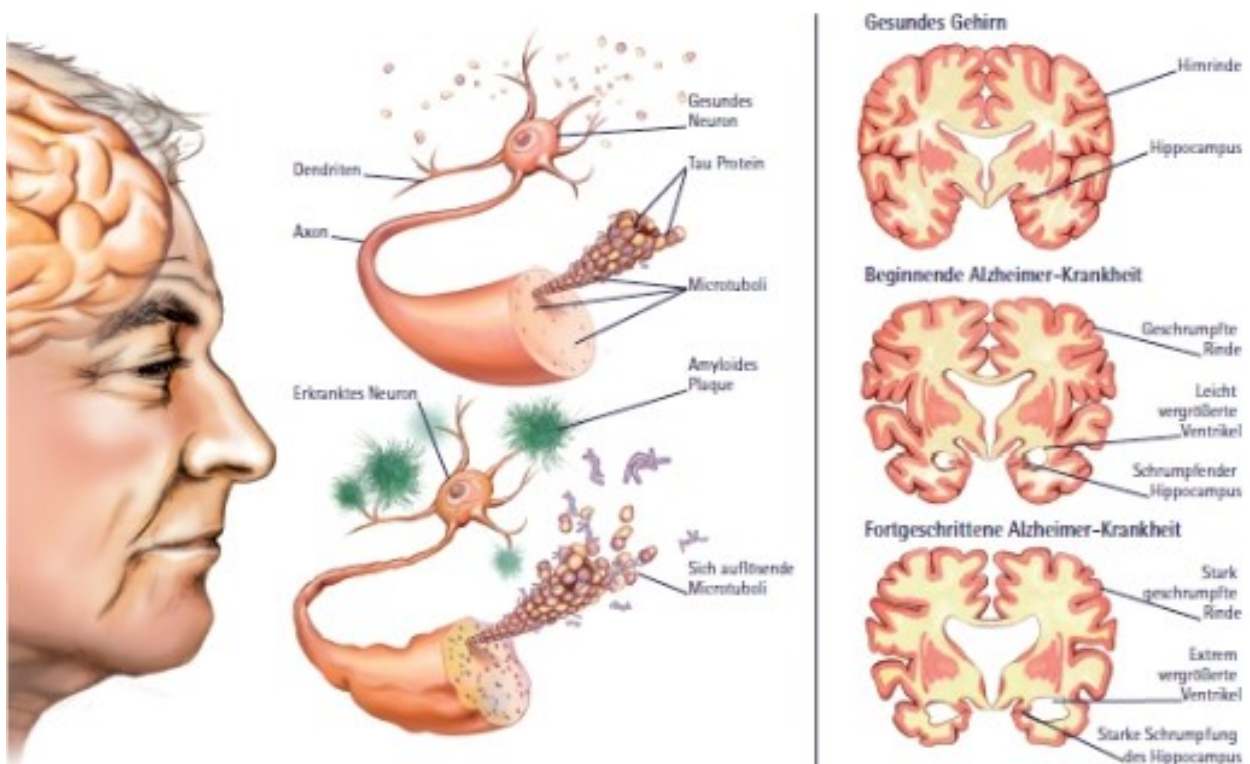


Abb. 5: Gesunde und erkrankte Nervenzellen

Ob diese neurofibrillären Bündel Plaques bilden, die Amyloid-Ablagerungen zur Bildung der NFT führen oder diese beiden Abnormitäten sich gegenseitig beeinflussen, ist noch nicht genau entschieden. Klar ist nur, dass weder Amyloid außerhalb, noch Tau innerhalb der Zelle, alleine eine Alzheimer-Krankheit auslösen können (Hampel et al. 2003: 53-55).

5. Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz

Risikofaktoren, Präventionsmöglichkeiten sowie beeinflussbare Maßnahmen von Alzheimer-Demenz sind teilweise bekannt bzw. werden vermutet. Unterschiedliche Studien haben unterschiedlichste Ergebnisse hervorgebracht. Schwierig bei der Erforschung von Risikofaktoren ist vor allem, auszuschließen, dass andere Einflüsse, Faktoren oder Verhaltensweisen ein Grund oder auch nur ein „Mitgrund“ sein könnten (Höfler et al. 2015: 28). Zum Beispiel: Wird die Demenz durch einen bestimmten genetischen Faktor, den Stoffwechsel, den Ernährungsstil gefördert, gehemmt und/oder beeinflusst? Es hängen viele Faktoren eng miteinander zusammen und beeinflussen sich gegenseitig, jedoch werden vor allem Umweltfaktoren kontrovers diskutiert und können bisher weder bestätigt noch verworfen werden (Hampel et al. 2003: 43).

Forschungsergebnisse verschiedener Alzheimer- und Demenz-Studien wurden auf der Alzheimer's Association International Conference® 2015 vorgestellt. Die Daten bezogen sich unter anderem auch auf Risikofaktoren. Hier eine Auflistung einiger der vermuteten Risikofaktoren für das Auslösen von Alzheimer-Demenz.

5.1. Lebensalter:

Der größte Risikofaktor besteht im Alter, denn nur zwei Prozent aller unter 65-jährigen haben Alzheimer; aber jeder Fünfte der über 80-jährigen und schon ein Drittel bei den über 90-jährigen leiden an der Erkrankung.

Das Lebensalter und genetische Prägungen zählen aber natürlich zu den Risikofaktoren, die schwer vermeidbar sind (PR Newswire Association LLC 2015).

5.2. Genetische Prädispositionen: familiäre Form der Alzheimer-Krankheit:

In etwa zwei Prozent aller Fälle tritt die Alzheimer-Krankheit der familiären Form auf. Meist sind unter 65-Jährige betroffen. Mehrere Gene für diese Form wurden ausfindig gemacht, unter

anderem auch das Amyloid Precursor Protein Gen (APP) auf dem Chromosom 21. Menschen mit Down-Syndrom produzieren mehr APP, weil sie statt zwei, drei Chromosomen 21 haben und dies führt zu einem frühen Ausbruch der Alzheimer-Krankheit (Leibinnes 2015: Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit). Weiters wurden die Eiweiße Präsenilin 1 und 2 (PS1/PS2) identifiziert und zusammen sind diese für ca. 30-50% der autosomal dominanten Vererbung verantwortlich (Hampel et. al 2003: 38-39).

Frauen sind die größte Risikogruppe bei der Alzheimer-Krankheit. Laut der Publikation 2015 *Alzheimer's Disease Facts and Figures* der Alzheimer's Association sind knapp zwei Drittel der amerikanischen Senioren, die von Alzheimer betroffen sind, Frauen. Zudem ist es wahrscheinlicher, dass Alzheimer-Patientinnen und -Patienten von Frauen gepflegt werden (PRNewswire 2015).

5.3. Genetische Prädisposition: Späte Form der Alzheimer-Krankheit

Die anderen 98 Prozent der Alzheimer-Erkrankungen treten bei Personen über 65 Jahren auf. Diese Form hat keine genetische Ursache, aber es wurden genetische Risikofaktoren identifiziert, die zusammen mit Umweltfaktoren Ursachen für die späte Form des Alzheimers sein können. Die identifizierten Gene sind Apolipoprotein e4, SORL-1 sowie die Gene PICALM, CLU und CR-1.

Das Eiweiß ApoE zum Beispiel ist bei allen Menschen vorhanden und wird für den Transport von Cholesterin im Blut benötigt. Je nach Allel, also Genausprägung, wirkt dieses Eiweiß schützend oder begünstigt eine Alzheimer-Erkrankung (Hampel et. al 2003: 38-39).

5.4. Diabetes mellitus Typ 2 und Typ 1

Es gibt einen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Insulinstoffwechsel. Personen, die bereits im mittleren Alter an Diabetes erkranken, haben ein höheres Risiko für eine Demenzerkrankung. Dies ist bei den beiden häufigsten Demenzerkrankungen, der Alzheimer-Krankheit und der vaskulären Demenz, nachgewiesen. Das Risiko wird durch Faktoren wie Überzuckerung, Insulinresistenz und Bluthochdruck verstärkt. Diabetes, gemeinsam mit einem stark erhöhten Blutdruck, steigert ebenfalls das Risiko, an vaskulärer Demenz zu erkranken (Leibinnes 2015: Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit).

Personen über 60 Jahren mit Typ1 Diabetes haben ein um 60 bis 93 Prozent höheres Risiko, an Demenz zu erkranken als Personen ohne Diabetes, selbst wenn der Diabetes behandelt wird. (PRNewswire 2015).

5.5. Oxidativer Stress

Freie Radikale schädigen Zellen und bilden schädliche Ablagerungen im Gehirn. Beta-Amyloid-Plaques selbst bilden auch freie Radikale und tragen so ebenso zur Erhöhung des oxidativen Stresses bei. Besonders im Alter und bei Krankheit kann der Körper die Radikale nicht ausreichend abbauen und steht unter oxidativem Stress; das Gleichgewicht ist also verschoben. Da das Gehirn am meisten Sauerstoff verbraucht, ist es anfällig für oxidativen Stress, der mit einer schnelleren Alterung der Zellen in Verbindung gebracht wird (Leibinnes 2015: Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit).

5.6. Entzündungen

Es wird angenommen, dass langanhaltende Entzündungen im Körper Gehirnzellen schädigen. Außerdem können im Gehirn Beta-Amyloid Plaques entstehen, die Entzündungen hervorrufen. Diese Entzündungen sind entweder Teil der Alzheimer-Krankheit, der Grund dafür oder auch eine Abwehrreaktion des Immunsystems des Körpers. Derzeit wird noch erforscht ob und wie entzündungshemmende Medikamente gegen die Alzheimer-Erkrankung eingesetzt werden könnten (Leibinnes 2015: Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit).

5.7. Aluminium

Aluminium hat nachweislich neurotoxische Wirkungen und wurde bei histopathologischen Untersuchungen von Alzheimer-Demenz, Tangles und Plaques als Ablagerung gefunden. Allerdings scheinen weder regelmäßige Einnahmen über das Trinkwasser, aluminiumhaltige Antazida oder auch eine berufliche Exposition das Risiko, an Alzheimer zu erkranken nicht zu erhöhen; im Gegenteil: Studien zeigen teils, dass mit länger andauernder Exposition das Risiko sogar abnahm. (Hampel et. al 2003: 40)

5.8. Nikotin

Die früheren Belege, dass Raucherinnen und Raucher ein geringeres Risiko haben an Alzheimer zu erkranken, sind natürlich bereits widerlegt. Ganz im Gegenteil: Nikotin ist ein weiterer Risikofaktor in Kombination mit einer genetischen Vorbelastung für Alzheimer (Hampel et. al 2003: 39-40).

5.9. Andere Risikofaktoren

Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt, Arterienverkalkung und ähnliche Krankheiten, sind Kennzeichen für das metabolische Syndrom und fördern die Wahrscheinlichkeit, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, ebenso wie Adipositas, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen bzw. hoher Cholesterinspiegel und erhöhte Blutzuckerwerte bzw. Diabetes. Ein hoher Homocysteinspiegel und das Rauchen tragen ebenfalls zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufferkrankungen bei.

Die oben genannten Erkrankungen und Alzheimer verstärken sich gegenseitig und tragen zu einem geistigen Abbau allgemein bei. Eine gesunde Lebensweise trägt also zu einem Vorbeugen von Alzheimer bei.

Weitere Risikofaktoren sind Kopfverletzungen, ein niedriges allgemeines Bildungsniveau, eine Erhöhung autoimmuner Antikörper mit höherem Alter, eine Gehirninfection durch Viren und vorangegangene neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen (Hampel et. al 2003: 39-42). Schwere Kopfverletzungen werden sogar mit einem hohen Risiko für Demenzerkrankungen assoziiert (Dorner et. al 2011: 36).

6. Präventionsmaßnahmen

Unterschieden wird prinzipiell zwischen primären und sekundären Präventionsmaßnahmen. Da das Identifizieren der Risikofaktoren sich schon als schwierig gezeigt hat, ist es ebenso schwer, Präventionsstrategien auszusprechen. Allgemein lässt sich sagen, dass eine gesunde Lebensweise mit mediterraner Ernährung zu empfehlen ist. Bewegung und geistige Aktivität sind genauso wichtig wie soziale Interaktionen. Besonders geistig herausfordernde Aktivitäten, also solche die eine neue, unvertraute und/oder ungewohnte Aufgabe stellen, können den kognitiven Abbau verringern.

Zu meiden sind Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Erkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck und Stress.

Alter und genetische Prädispositionen zählen nicht zu den beeinflussbaren Faktoren, sollten aber im Blick behalten und bei Symptomen sollte so bald als möglich ein Arzt aufgesucht werden, um eventuell durch eine frühe Erkennung der Erkrankung und die nachfolgenden therapeutischen und medikamentösen Therapien die Pflegebedürftigkeit verzögern zu können.

Schwere Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust wurden auch als Risikofaktor einer Demenzerkrankung identifiziert, passieren meist im Zuge eines Unfalls und sind deshalb auch kaum zu vermeiden. Ärztinnen und Ärzte sollten sich dessen aber bewusst sein und Patientinnen und Patienten darauf aufmerksam machen. Die Gesundheitspolitik und das Versorgungssystem könnten Strategien initiieren, die unfallpräventiv wirken, um so schweren Kopfverletzungen vorzubeugen.

Aber die Frühdiagnostik erfordert besondere Achtsamkeit und Sorgfalt, um die Möglichkeit einer falschpositiven Diagnose zu minimieren, die insbesondere früh im Krankheitsverlauf besteht (Höfler et al. 2015: 30-32; Dorner et al. 2011: 68-74).

7. Therapiemöglichkeiten

Die Therapieformen bzw. –möglichkeiten von Demenzerkrankungen sind sehr komplex und müssen individuell gesetzt und oftmals auch geändert oder angepasst werden. Eine Therapie sollte aus medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen bestehen.

Dabei werden die unterschiedlichsten Berufsgruppen benötigt; unter anderem, Ärztinnen und Ärzte, diplomierte Gesundheits- und Krankenpflegerinnen und –pfleger, Pflegehelferinnen und Pflegehelfer,... und Fachpersonal aus den Bereichen: Ergotherapie, Physiotherapie, Psychologie und Psychotherapie, Diätologie, Musiktherapie, Logopädie etc. (Höfler et al. 2015: 35).

7.1. Medikamentöse Therapie

Neue Alzheimer-Medikamente sind dringend notwendig und in Entwicklung. Die aktuelle medikamentöse Basistherapie der Alzheimer-Demenz lässt sich in Antidementiva bzw. Nootropika und andere Psychopharmaka (z.B.: Antidepressiva, Benzodiazepine,...) einteilen (Hampel et. al 2003: 319).

7.1.1. Antidementiva

Antidementiva sind zentralnervös wirkende Arzneimittel, die die Hirnfunktion verbessern sollen und zwar in den Bereichen: Gedächtnis, Lernen, Auffassungs-, Denk-, und Konzentrationsfähigkeit. „Ihr Hauptindikationsgebiet sind die bedingten Leistungsstörungen des hirnrorganischen Psychosyndroms bzw. dementielle Erkrankungen (Hampel et. al 2003: 319).“

Die Wirkprinzipien von Antidementiva schließen einerseits die Krankheitsprävention ein, andererseits Neuroprotektion und –regeneration, also eine Verlangsamung des neuronalen Abbaus und Ausbildung von interaktiven Synapsen sowie Transmittersubstitution. (Hampel et al. 2003: 345)

7.1.2. Acetylcholinesterasehemmer (z.B.: Donepezil, Rivastigmin, Galantamin):

Durch die Alzheimer-Krankheit entsteht ein Mangel an Acetylcholin in der Hirnrinde. Acetylcholin ist ein wichtiger Neurotransmitter und wird für die Informationsverarbeitung im Gehirn benötigt.

Medikamente wie Donepezil und Galantamin sind Acetylcholinesterasehemmer. Sie sind für die Behandlung von leichten bis mittelschweren Demenzerkrankungen vorgesehen und hemmen das Enzym Acetylcholinesterase (AChE). Die Acetylcholinesterase baut ACh ab, dadurch bleibt die Actelycholinkonzentration im synaptischen Spalt normalerweise stabil. Da bei Alzheimer ein Mangel an Acetylcholin herrscht, wird durch das Hemmen des „Abbauenzym“ die Konzentration nicht gesenkt. Der Abbau wird verzögert und dadurch befindet sich mehr Acetylcholin im synaptischen Spalt. Eine frühzeitige Behandlung mit AChE-Hemmern hat eine positive Wirkung auf den Verlauf der Krankheit. Diese Wirkung ist dosisabhängig und sollte schrittweise bis zur höchst zugelassenen Dosis gesteigert werden, sodass die Verträglichkeit gewährleistet ist. Nebenwirkungen sind allerdings sehr wahrscheinlich, da sich Acetylcholinrezeptoren nicht nur im Gehirn, sondern im ganzen Körper befinden. Es kann zu Erbrechen, Übelkeit oder Durchfall kommen. Das Absetzen des Medikamentes nach einer längeren Therapie sollte gut überlegt sein, da es Risiken einer klinischen Verschlechterung birgt (Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit; Hampel et. al 2003: 345-357).

7.1.3. Glutamat-Antagonist (Memantine)

Der Botenstoff Glutamat ist ein wichtiger exzitatorischer, also stimulierender, Neurotransmitter und ist beteiligt an Lern-, Gedächtnis-, Motorik- und Wahrnehmungsleistungen. Bei Alzheimer-Patientinnen und -Patienten sterben die Nervenzellen aber oft durch die hohe Belastung mit Glutamat ab. Der Glutamatmodulator Memantine wirkt am NMDA-Kanal und blockiert diesen

physiologisch. Das heißt, Lern- und Gedächtnisvorgänge sind weiterhin möglich, aber die exzitatorische Wirkung, die die erhöhte Glutamatkonzentration fördert, ist blockiert. Der Glutamat-Antagonist schützt also die Nervenzellen vor dem übermäßigen Einstrom von Glutamat. (Hampel et. al 2003: 365; Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit).

Die S3-Leitlinien empfehlen Memantin bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz, da es wirksam auf die Kognition, Alltagsfunktion und den klinischen Gesamteindruck ist. Allerdings heißt es weiter, dass die Wirksamkeit bei leichtgradiger Alzheimer-Demenz nicht belegt ist und deshalb sollte Memantin nicht zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz eingesetzt werden (DGPPN und DGN 2015: 56-58).

7.1.4. Neuroleptika /Antipsychotika

Die nicht-kognitiven Beeinträchtigungen sind ebenfalls eine große Belastung für die Patientin oder den Patienten und die betreuende Pflegeperson. Meist sind diese immer mehr einschränkenden Störungen der Grund für einen frühen Heimaufenthalt oder eine Hospitalisierung. Auch bei den nicht-kognitiven Störungen gibt es medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionsmöglichkeiten (Hampel 2003: 377). Neuroleptika werden gegen diese Begleitsymptome der Alzheimer-Krankheit am häufigsten eingesetzt und sind die am besten untersuchte Substanz für diese Indikation. Antipsychotika haben eine beruhigende Wirkung und beeinflussen besonders wirksam psychotische Symptome wie Wahnerleben, Sinnestäuschungen, Unruhe, Aggressivität, Angstzustände und Schlafstörungen. Der Einsatz von Neuroleptika zeigt oft eine große Reduktion der Symptome, doch aufgrund der antidopaminergen und anticholinergen Nebenwirkungen, die erheblich sein können, muss der tatsächliche Nutzen für die Patientin/den Patienten immer individuell abgeklärt werden, denn nicht jede Patientin/jeder Patient profitiert gleichermaßen von der Therapie.

Neuroleptika bei Demenzkranken sind besonders risikoreich und sollten nur eingesetzt werden, wenn alle anderen Möglichkeiten ausgeschöpft sind.

Zu einem späteren Zeitpunkt bzw. beim Fortschreiten der Erkrankung können die behandelten Symptome abklingen und es muss überprüft werden, ob eine weitere Verschreibung und Einnahme des Medikamentes erforderlich ist.

Die herkömmlichen Antipsychotika sind zum Beispiel Haloperidol, Fluphenazin, Flupentixol. Sie können in hoch- und niedrigpotente Substanzen unterteilt werden und haben unterschiedliche Wirksamkeiten und auch Nebenwirkungen. Hochpotente Substanzen haben eine gute

antipsychotische Wirkung und vorwiegend antidopaminerge Nebenwirkungen. Niedrigpotente Antipsychotika fördern eher sedierende Wirkung und anticholinerge Nebenwirkungen, außerdem das Risiko hypotoner Krisen und orthostatischer Dysregulation. (Hampel et. al 2003: 381-382; Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit).

Neuere Antipsychotika wie Risperidon und Olanzapin, sogenannte atypische Antipsychotika, zeichnen sich durch eine bessere Verträglichkeit und hohe Wirksamkeit aus, da die acetylcholinergen und α 2-adrenergen Rezeptoren nicht beeinflusst werden und deshalb treten entsprechende Nebenwirkungen auch nicht auf (Hampel et. al 2003: 381-383).

7.1.5. Antidepressiva

Für an Alzheimer-Erkrankte ändern sich die Lebensumstände und das ist nicht einfach und leicht zu akzeptieren und eine Depression kann die Folge sein. Depressionen sind bei Alzheimer keine Seltenheit und sollten unbedingt behandelt werden, da sie sich negativ auf die geistige Leistungsfähigkeit auswirken und die Alzheimer-Symptome somit verstärken können. Die Behandlung dieser wird aber eher vernachlässigt, obwohl der Grund der Vergesslichkeit auch in einer Depression liegen kann und daher bei der Diagnosestellung abgeklärt werden sollte. Zur Behandlung depressiver Verstimmungen, affektiver Störungen und Labilität werden Antidepressiva eingesetzt. Diese Medikamente eignen sich außerdem zur Therapie von Schlafstörungen, leichten psychomotorischen Unruhezuständen und Ängsten.

Möglich ist bei Menschen mit Alzheimer der Einsatz von Wirkstoffen aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). Eventuell auch die Gabe der trizyklischen Antidepressiva, die reversiblen MAO-Hemmer Moclobemid und Trazodon. (Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit; Hampel et. al 2003: 385).

7.1.6. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) erhöhen die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. Sie haben gegenüber den trizyklischen Antidepressiva weniger Wirkung auf α -Adrenozeptoren, Histamin-Rezeptoren und Muskarinrezeptoren und dadurch weniger Nebenwirkungen, sind also besser verträglich (Hampel et. al 2003: 386).

7.1.7. Trizyklische Antidepressiva / Trizyklika

Trizyklische Antidepressiva sind die ältesten angewandten Präparate zur Stimmungsaufhellung. Sie hemmen, wie SSRIs, die Wiederaufnahme von Serotonin, aber auch von Dopamin und Noradrenalin in die Nervenzellen des Gehirns, sind aber nicht gut verträglich, denn sie verursachen

eine erhöhtes Risiko für unerwünschte anticholinerge Wirkungen und Herzrhythmusstörungen (Hampel et al 2003: 386; Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit)

7.1.8. Andere hirnleistungsfördernde Mittel:

Ginkgo biloba ist der Extrakt aus den Blättern des Ginkgo-Baums, der zur Förderung der Durchblutung eingesetzt wird und allgemein gut verträglich ist. Laut S3-Leitlinien gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit bei leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz auf die Kognition und nicht-psychotische Verhaltenssymptome. Eine Behandlung kann erwogen werden. Ansonsten kamen verschiedene Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Die Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Vitamin E wird nach den S3-Leitlinien aufgrund einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Relation nicht empfohlen, genauso wie nichtsteroidale Antiphlogistika, Nootropika (wie Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Phosphatidylcholin (Lecithin) Nimodipin, Cerebrolysin und Selegilin) und Hormonersatztherapien bei postmenopausalen Frauen (DGPPN und DGN 2015: 61-63).

7.2. Nicht-medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie sollte mit einer nicht-medikamentösen Therapieform kombiniert werden. Der Zugang zu diesen Interventionen ist in Österreich sehr unterschiedlich. Der Bedarf an Angeboten für Menschen mit Demenz und ihren Betreuungspersonen ist da, Daten darüber welche Therapien verordnet werden, finden sich aber nicht. Das wäre aber grundlegend wichtig um die Versorgungsplanung in Österreich zu verbessern (Höfler et. al 2015: 46).

Bei Demenzerkrankten kommt es früher oder später auch zu physiologischen Störungen, die mit psychosozialen Therapien verbessert werden können. Dazu kommt, dass Alzheimer-Patientinnen und -Patienten eher ein höheres Alter haben und mehrere Krankheiten gleichzeitig auftreten, die das körperliche Wohlbefinden und die Bewegung einschränken können und so die Lebensqualität stark dezimieren. Häufig kommt es in Folge der körperlichen Defizite zur Aufgabe der früheren Freizeitaktivitäten und eine soziale Isolation ist die Folge. Nicht-medikamentöse Therapien sind also in mehrerer Hinsicht fördernd (Höfler et. al 2015: 35-52).

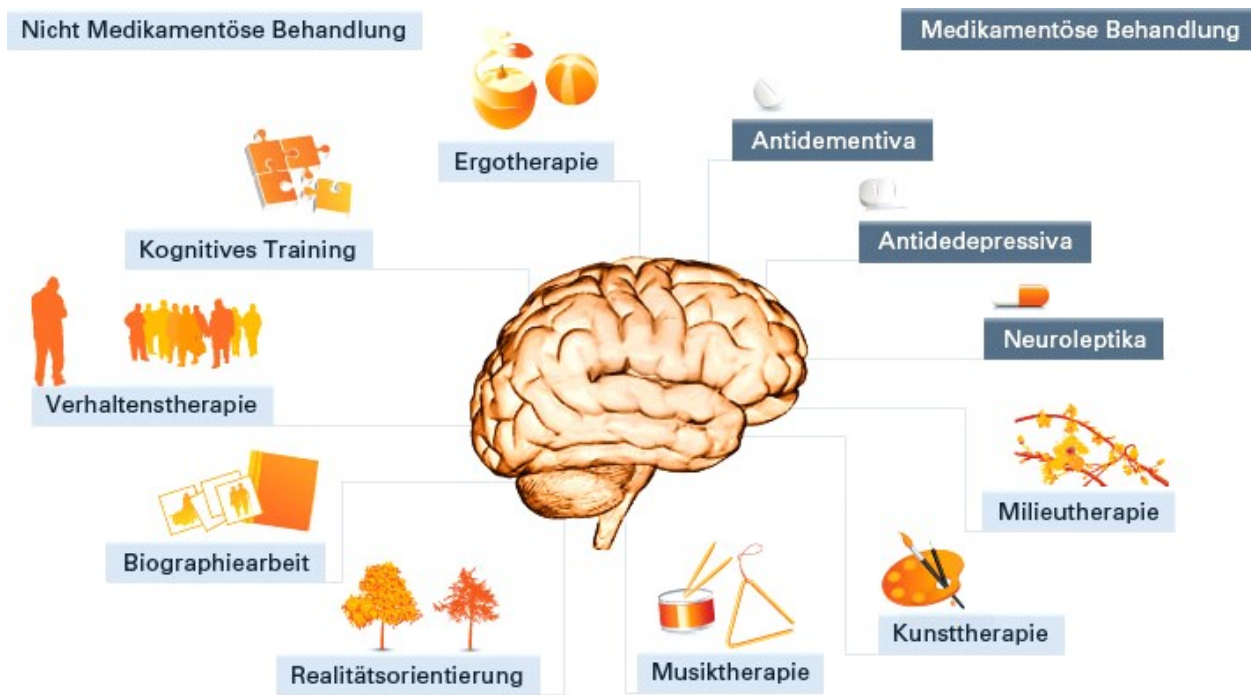


Abb. 6: Eine Auswahl an Therapiemöglichkeiten

Es gibt eine Auswahl an Möglichkeiten um Betroffene und ihre pflegenden Angehörigen zu beraten, unterstützen und zu entlasten. Allerdings gibt es erhebliche Unterschiede beim Zugang zu diesen Therapien, oft kommt es auch auf das Setting an.

Einerseits gibt es Interventionen, die emotionsorientierte Therapieansätze verfolgen, welche eine Verbesserung des Allgemeinzustandes herbeiführen, wie die Ergotherapie und andererseits psychologische Therapien und Physiotherapien. Es folgt eine Auswahl an nicht-medikamentösen Therapieformen.

7.2.1. Ergotherapie:

Grundsätzlich können Ergotherapeutinnen und Ergotherapeuten Teil des interdisziplinären Teams bei mobilen Diensten, Tageszentren, Spitälern, akutgeriatrischen oder anderen Einrichtungen bis hin zu Demenzstationen sein, es gibt aber eine hohe regionale Abweichung der Anzahl der Einsätze. Obwohl große Vorteile der Ergotherapie bei Menschen mit Demenz bekannt sind, ist sie kein Standardangebot in Memory-Kliniken oder Langzeitpflege-Einrichtungen in Österreich (Höfler et al. 2015: 47-48). Bei der Ergotherapie, die am besten im häuslichen Umfeld wirkt wird versucht, durch funktionelle, spielerische, handwerkliche und gestalterische Techniken die notwendigen Bewegungsabläufe des Alltags so gut es geht wiederherzustellen und / oder zu erhalten. (Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit).

7.2.2. Verhaltenstherapie:

Die Verhaltenstherapie ist, genau wie die Ergotherapie, gedacht für Demenzerkrankte in einem frühen Stadium. Einerseits werden die Patientinnen und Patienten selbst geschult, um ihre Emotionen besser bewältigen zu können. Andererseits auch die Betreuerinnen und Betreuer um selbstständiges Verhalten der Patientinnen und Patienten zu fördern (Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit).

7.2.3. Physiotherapie:

Bei der Physiotherapie sollen durch Bewegung die körperlichen Beschwerden gelindert und die Körperwahrnehmung verbessert werden. Sie dient als präventive Maßnahme vor Stürzen und deren Folgen (Höfler et. al 2015: 51-52).

7.2.4. Realitäts- und Orientierungstraining:

Die Therapieform des Realitäts-Orientierungs-Trainings hilft Patientinnen und Patienten in allen Stadien der Erkrankung, ohne sie zu überfordern, bei der Orientierung, einerseits der räumlichen und andererseits auch bei der zeitlichen (Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit).

7.2.5. Weitere:

Biografiearbeit, Erinnerungstherapie, Musiktherapie, tiergestützte Therapien und Snoezelen und viele andere, sind weitere Therapieformen für Demenzkranke. Durch Biografiearbeit kann viel über das frühere Leben der Patientinnen und Patienten erfahren werden. Danach können weitere Therapien individuell angepasst und es kann besser auf die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten eingegangen werden. (Höfler et. al 2015:46-55; Leibinnes 2015: Behandlung der Alzheimer-Krankheit).

8. Aktuelle Forschung und Forschungsansätze

An den aktuellen Medikamenten hat sich in den letzten Jahren nicht viel verändert. Ziel der herkömmlichen Medikamente ist es, die Folgen des neuronalen Sterbens im Gehirn auszugleichen. Also zum Beispiel die Zellen anzuregen, oder /und die Durchblutung zu fördern.

Die aktuelle Forschung verfolgt verschiedene Ansätze, um Medikamente zu entwickeln, die die Krankheit bzw. das generelle Ausbrechen der Krankheit mit ihren Symptomen verlangsamen sollen. Es wird versucht, im Gegensatz zu bisherigen medikamentösen Therapieansätzen, die Demenz vor dem Ausbrechen zu verhindern, indem der Zelltod verhindert wird.

In Zukunft wird es also darum gehen, die Alzheimer-Krankheit in einem Stadium zu erkennen, in dem die Betroffenen noch über eine große kognitive Leistungsfähigkeit verfügen. Um dann durch eine frühe Therapie dafür zu sorgen, dass Patientinnen und Patienten den Status „Demenzkranker“ nie erreichen und damit auch nie die damit verbundene Pflegebedürftigkeit erleben, oder zumindest die Krankheitsphase sehr viel später (und damit auch kürzer) erleben müssen. (Grimmer 2012).

8.1. Bildgebende Verfahren:

Hirnveränderungen, wie sie bei der Alzheimer-Demenz vorkommen, führen erst nach mehreren Jahren zu den ersten Symptomen. Eine frühe Entdeckung der Krankheit kann den Vorteil haben, dass die Behandlung frühzeitig beginnen kann und damit eine höhere Chance auf längeren Erhalt der Lebensqualität besteht. Außerdem können wichtige, oft rechtliche Dinge vor einer Demenzerkrankung dann noch geklärt werden und die Patientin oder der Patient kann noch selbst und alleine für die Zukunft vorsorgen.

Die Erforschung der möglichen bildgebenden Verfahren zur Frühdiagnostik ist aufwändig und zurzeit führen die Untersuchungen nicht immer zu eindeutigen Ergebnissen (Grimmer 2012).

8.1.1. PET-Untersuchung

Mit Hilfe eines Positronen-Emissions-Tomogramms (PET) können markierte Amyloid-Ablagerungen im Gehirn sichtbar gemacht werden. Dafür werden Tracer (z.B.:¹¹C]PIB), leichtradioaktive Teilchen, intravenös in den Körper der Patientin oder des Patienten gebracht. Diese heften sich an Amyloid-Ablagerungen und lassen sich so visualisieren und quantifizieren (Grimmer 2012; Drzezga et. al 2014).

Die PET-Untersuchung könnte zum Beispiel Anwendung finden zur Absicherung oder Bestätigung einer Alzheimer-Diagnose. Ebenso kann sie auch eingesetzt werden um eine Erkrankung auszuschließen, jedoch erlaubt die Methode für sich allein betrachtet (noch) keine Diagnose. Sinnvolle klinische „Anwendungsindikationen“ der Amyloid-PET laut Empfehlungen der *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* und der *Alzheimer's Association* sind vor allem wenn objektivierbare, anhaltende oder progrediente Gedächtnisprobleme und wenn diese bei einem Test bestätigt wurden. Außerdem der Verdacht einer nicht typischen bzw. seltenen Demenzform wie beispielsweise der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (Typ 2). Außerdem hilft die Methode bei der Medikamentenentwicklung zum Beispiel um

Therapiemonitoring eines neuen Alzheimermedikamentes durchzuführen oder um zu erkennen wo eine verabreichte Substanz genau wirkt (Grimmer 2012; Drzezga et. al 2014).

Vor kurzem wurden drei Radiopharmaka durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) zugelassen. In Großbritannien wurde seitens des National Health Systems sogar die Erstattung der Untersuchung zugesagt.

Im Medizinreport von Drzezga Alexander, Sabri Osama und Fellgiebel Andreas der im deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurde, stellen sich die Verfasser unter anderem der Frage, ob die Amyloid-Bildgebung reif für die Routine sei und vergleichen zur Beantwortung Studien miteinander.

Kurz auf den Punkt gebracht: Die Methode funktioniert grundsätzlich. Der Beweis fand sich bei Patientinnen und Patienten nach ihrem Tod, denn die Plaquemenge und die –verteilung im Gehirn stimmten mit den vorhergehenden Untersuchungsergebnissen überein (Drzezga et. al 2014).

Allerdings heben auch die Medizinreporter unbedingt hervor, dass ein positiver Amyloid-Scan kein Nachweis einer Alzheimer-Erkrankung ist und eine Diagnose nicht nur aufgrund des Scans gestellt werden kann. Weiters ist zu beachten, dass geschultes und qualifiziertes Personal für die Auswertung und die Interpretation von PET-Befunden notwendig ist. Laut dem deutschen Ärzteblatt kann zur Zeit eine Amyloid-Bildgebung bei Patientinnen und Patienten im asymptomatischen Stadium der Erkrankung nur im Rahmen von Studien empfohlen werden, hat hier jedoch potenziell einen hohen Stellenwert.

Die Amyloid-Plaques-Bildgebung zur Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit und damit der Möglichkeit einer frühen Therapie, ist ein wichtiges Werkzeug, dessen Nutzen aber noch in Longitudinalstudien analysiert und belegt werden muss (Barthel et al. 2015: 2-4; Drzezga et al. 2014).

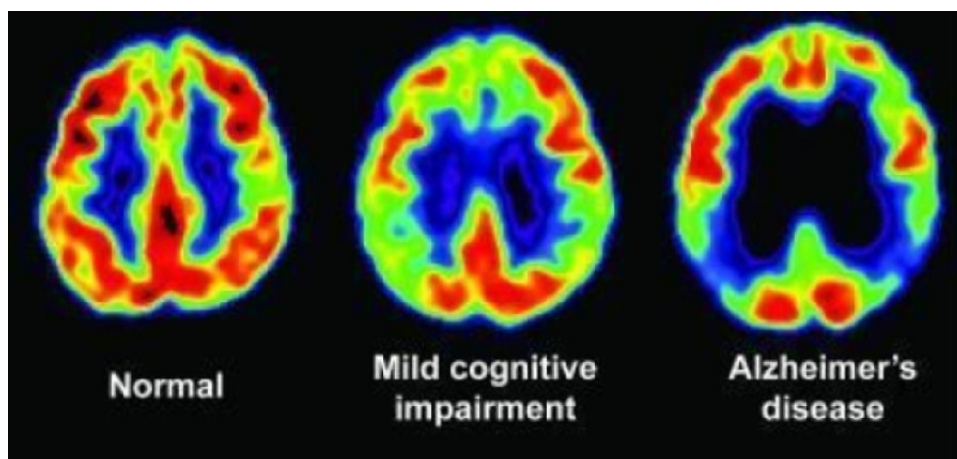


Abb. 7: PET-Scan bei MCI und AD

8.1.2. Nervenwasseruntersuchung

Da, wenn sich Amyloid im Gehirn ablagert, auch vermehrt Amyloid ins Nervenwasser übertritt, kann Amyloid im Nervenwasser (Liquor) mittels einer Lumbalpunktion gemessen werden. Eine bestimmte Menge an Amyloid im Nervenwasser, also ein genauer Grenzwert, ist ein Indikator für das Risiko, an Alzheimer zu erkranken (Bayerischer Rundfunk 2016). Es kann eine relativ hohe Vorhersagegenauigkeit (83%) hinsichtlich der späteren Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung erzielt werden (Schröder et. al o.J.).

Ein weiterer Indikator ist im Liquor von Alzheimer-Patientinnen und –Patienten zu finden. Eine erhöhte Konzentration von Tau-Proteinen ist ein guter Hinweis, denn durch den Nervenzelluntergang werden diese freigesetzt und können bei bildgebenden Verfahren genutzt werden (Müller 2013).

8.1.3. Fluoreszenz-Intensitäts-Verteilungsanalyse

Bei der oberflächenbasierten Fluoreszenz-Intensitäts-Verteilungsanalyse (surface based Fluorescence Intensity Distribution Analysis (sFIDA)) lassen sich Beta-Amyloid-Oligomere im Liquor nachweisen. Der Vorteil dieses Tests ist, dass er spezifischer ist, denn nur die wenigen gesuchten Oligomere mit freien Epitopen werden an sogenannte Fänger-Antikörper gebunden und sichtbar gemacht. Die Antikörper können nämlich nur an Oligomere mit freien Epitopen binden, diese kommen auch kaum bei gesunden Patientinnen und Patienten vor, sind also ein Merkmal von Alzheimer-Patientinnen und –Patienten. Mit einem Laser werden dann die Antikörper zum Leuchten gebracht und können so erfasst und gezählt werden.

Auf einer Glasoberfläche werden Beta-Amyloid-Antikörper fixiert, so genannte Fänger-Antikörper. Sie fischen Beta-Amyloidpeptide aus der Liquorprobe - Monomere und Oligomere (Müller 2013).

8.1.4. Transthyretin-Marker:

Transthyretin ist ein Protein, das Schilddrüsenhormone vom Blut in den Liquor bringt. Kürzlich wurde herausgefunden, dass es sich als Marker für die Alzheimer-Demenz eignet, denn ungefähr ein Zehntel des peripheren Transthyretins gelangt ins Gehirn und bildet dort mit Beta-Amyloid lösliche Komplexe. So wird eine Aggregation zu Amyloidfibrillen und –plaques verhindert. Bei Alzheimer ist im Liquor die Konzentration des Proteins reduziert, doch diese Forschung ist noch ganz am Anfang. Deshalb ist auch noch nicht klar, ob die Werte im Liquor auch schon früh, also bei ersten kognitiven Einschränkungen auffällig sind (Pilebro et al. 2016)

8.2. Medikamentöse Therapien bei Amyloid-Plaques

Die bisherigen Arzneimittel auf dem Markt verzögern den Krankheitsverlauf und lindern die Symptome der Alzheimer-Demenz nur für kurze Zeit. Bis jetzt kann der Gehirnschwund der Patientinnen und Patienten nicht dauerhaft aufgehalten werden. Ein Medikament zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit würde nicht nur vielen Menschen helfen, sondern auch große Anerkennung und sicherlich viel Geld für Pharmaunternehmen bedeuten.

Forscherinnen und Forscher auf der ganzen Welt sind seit Jahrzehnten damit beschäftigt, Medikamente zu entwickeln, die Plaque-Ablagerungen im Gehirn verhindern oder, wenn sie schon bestehen, auflösen können. Allerdings haben die letzten Jahre fast ausschließlich Misserfolge gebracht: Etliche Medikamente haben sich in der Erprobung mit Patientinnen und Patienten nicht bewährt, oder hatten zu viele Nebenwirkungen und ihre Entwicklung musste eingestellt werden. In der Studie, die von Jeffrey L Cummings, Travis Morstorf and Kate Zhong 2014 publiziert wurde, kam man zu dem Ergebnis, dass Alzheimer-Medikamenten-Forschung die niedrigste Erfolgsrate hat. Die von 2002 bis 2012 in klinischen Studien erprobten Medikamente ergaben eine Misserfolgsquote von 99,6 % (Cummings et al. 2014).

Vom Molekül zum Medikament – ein Testmarathon

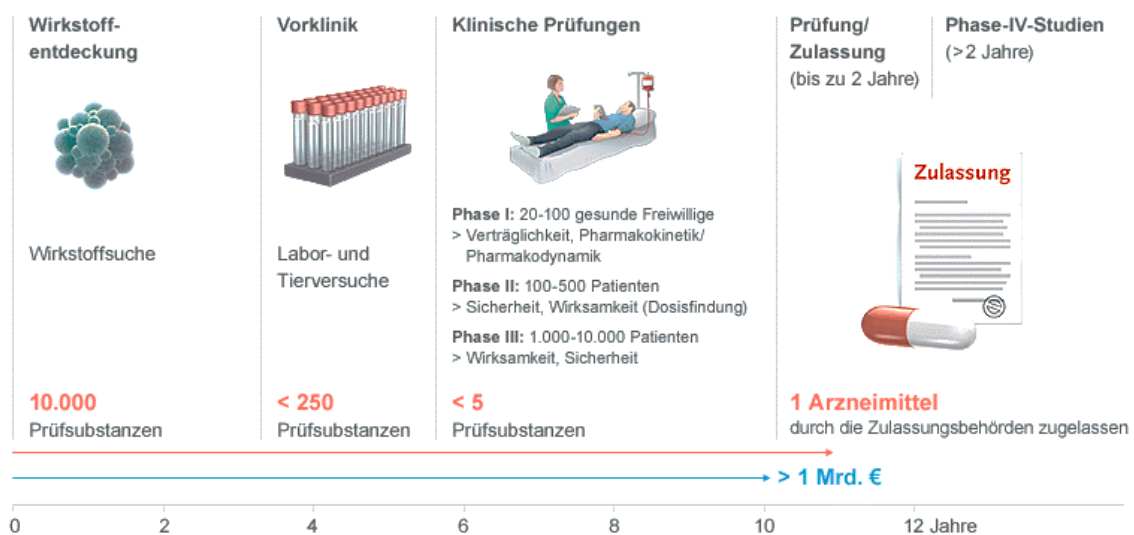


Abb. 8: Der Weg eines Arzneimittels von der Forschung bis zur Zulassung

Ein Medikament zu entwickeln kostet nicht nur viel Geld, sondern dauert auch lange. Um eine Zulassung zu erlangen muss ein Medikament von Phase I bis Phase IV gelangen und vorher noch präklinische Prüfungen durchlaufen. Dabei werden eine Reihe von biochemisch-pharmakologischen Versuchen entweder an Tieren oder/ und an Zellkulturen vorgenommen. In

der Abbildung 7 von Bayer ist erkenntlich wie eine Arzneimittelprüfung von der Wirkstoffentdeckung bis hin zur Zulassung ungefähr abläuft (Ruppert und Vfa 2010).

Vor allem bei der Alzheimer-Krankheit ist das Zusammenspiel der verschiedenen Proteine, Enzyme, Moleküle und anderer Stoffen so komplex, dass unklar ist, wie es genau zu Ablagerungen kommt und wie das Problem gelöst werden kann. Einige Forschungsansätze, die vielversprechend sind oder es bis vor kurzem waren, folgen.

8.2.1. γ -Sekretase Inhibitoren und γ -Sekretase Modulatoren

Für die Entwicklung eines neuen Medikamentes ist der vielversprechendste Ansatzpunkt zurzeit die γ -Sekretase, die das Amyloid-Vorläufer-Protein spaltet bzw. „schneidet“. Durch zwei unterschiedliche Weisen kann in den Prozess der γ - Sekretase und damit auf die Bildung des Amyloid-Proteins eingegriffen werden. In der Entwicklung befinden sich zwei unterschiedliche Substanzen, einerseits Inhibitoren und andererseits Modulatoren der γ -Sekretase. Der Zeitpunkt der Behandlung ist bei beiden, Inhibitoren wie Modulatoren entscheidend.

8.2.1.1. γ -Sekretase Inhibitoren

Dieser Hemmstoff hat das Ziel, die Aktivität der γ -Sekretase vollständig zu unterdrücken. Die bereits entwickelten Moleküle haben eine hohe Wirksamkeit, denn sie dringen effektiv in das Gehirn ein und verhindern so die Bildung der Amyloid-Proteine, allerdings sind die Substanzen in der klinischen Anwendung noch sehr problematisch, da sie auch die Wirkung vieler anderer Proteine beeinflussen. Nun wird versucht, mit Hilfe der richtigen Dosierung, die Nebenwirkungen im Toleranzbereich zu halten und trotzdem eine ausreichende Wirkung auf die Hemmung der Amyloid-Proteine zu erzielen.

8.2.1.2. γ -Sekretase Modulatoren

Die Modulatoren greifen in den Amyloidstoffwechsel ein, indem sie die Schnittposition der γ -Sekretase so verändern, dass weniger toxische Amyloid-Proteine entstehen und mehr von der Art, die gut auf natürlichem Wege abtransportiert werden können (*siehe: die Amyloid-Hypothese*). In Abbildung 9 ist zum besseren Verständnis noch einmal die Spaltung des Vorläufer-Proteins zu sehen und wie in Folge einer falschen Spaltung Amyloid-Plaques entstehen, die nicht „entsorgt“ werden kann.

Die Hoffnung ist, dass die Modulatoren auch präventiv eingesetzt werden können, zum Beispiel bei Patientinnen und Patienten, die eine genetische Prädisposition haben. Allerdings haben Untersuchungen gezeigt, dass Mutationen in den Preselin-Genen die Wirkung der Modulatoren

deutlich verringern. Personen mit dieser Form der familiären Alzheimer-Erkrankung sprechen nicht oder nur sehr schlecht auf eine Behandlung dieser Art an.

Die genaue Wirkung von γ -Sekretase Modulatoren ist noch nicht ganz klar, aber ein wichtiger Vorteil der Modulatoren im Gegensatz zu den Inhibitoren ist, dass sie keinen bis wenig schädlichen Einfluss über die γ -Sekretase auf andere Proteine haben (Leibinnes 2010: Wie das Gamma zu Alpha und Beta kam).

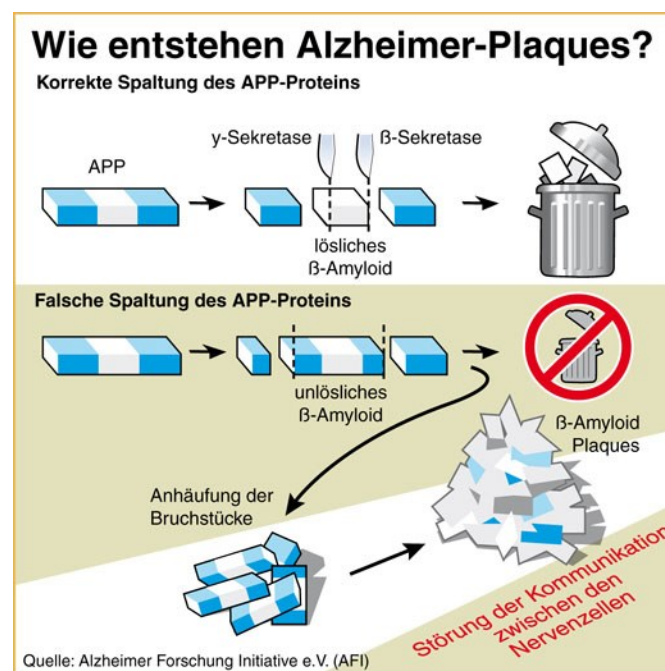


Abb. 9: Korrekte und inkorrekte Spaltung des APP-Proteins

8.2.2. Monoklonale Antikörper und Impfstoffe

Studien über Babineuzumab, Solanezumab und auch Gantenerumab, es handelt sich um drei Antikörper gegen das Protein Beta-Amyloid, hatten große Hoffnungen geschürt, endlich einen Impfstoff gegen die Alzheimer-Krankheit zu entwickeln.

Allerdings haben die Ergebnisse der ersten zwei Antikörper aus einer Phase-III-Studie 2012 gezeigt, dass sie nun aus dem Rennen sind, denn eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten konnte nicht erzielt werden. Nur für den Antikörper Gantenerumab scheint noch eine Chance zu bestehen, allerdings läuft die groß angelegte Studie, die den Wirkstoff an Patientinnen und Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen testet, noch bis 2017. (Doody et al. 2014; Salloway et al. 2014)

Der Deutsche Ärzteverlag (Deutscher Ärzteverlag GmbH und Ärzteblatt 2015) berichtet über die Studienergebnisse zu zwei Antikörpern, die bei der Tagung der US-Alzheimer's Association in Washington vorgestellt wurden, dass die Ergebnisse nicht eindeutig sind. In diesen Fällen waren

die Versuche, das Immunsystem durch Impfungen zu sensibilisieren, damit Abwehrzellen dann die krankmachenden Eiweißablagerungen entfernen, schief gegangen. Bei dem Impfstoff namens AN-1792 starben 18 von 300 Patientinnen und Patienten an einer schweren Hirn- bzw. Hirnhautinfektion.

Ein weiterer Antikörper, der in letzter Zeit mit eher positiven Ergebnissen aufwarten konnte, ist Aducanumab von Biogen. Der Antikörper, der wie Solanezumab an Beta-Amyloide bindet und deren Entfernung durch das Immunsystem veranlassen soll, wurde an Patientinnen und Patienten mit milder Alzheimer-Demenz getestet (Deutscher Ärzteverlag GmbH und Ärzteblatt 2015).

8.3. Forschungsansätze zu Tau-Protein

Das andere wichtige Molekül im Fokus der Forscherinnen und Forscher ist das Tau-Protein. Dies scheint allerdings derzeit der schwierigere Weg zu sein um pharmakologische Therapien zu entwickeln, da es sich bei Tau um ein komplexes Protein handelt, das nicht leicht zugänglich ist. Tau bzw. Tau-Protein gehört zur Gruppe der Mikrotubuli-assoziierten Proteine (MAPs), spielt eine wichtige Rolle beim axonalen Transport, der Stabilisierung der Mikrotubuli und bei der Differenzierung von Nervenzellen (*siehe: die Amyloid-Hypothese*).

8.3.1. Verfilzung verhindern

Derzeit werden Wirkstoffe entwickelt, die die Bildung von Tau-Fibrillen verhindern sollen. Der fortgeschrittenste Wirkstoff dieser Art ist das Leuko-Methylthionium und derzeit in Phase-III-Studien erprobt (Spektrum.de 2000; Hampel et al. 2003). Trotz der hohen Komplexität der Vorgänge von Tau-Proteinen in Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit wird versucht Arzneimittel zu finden, die das Verfilzen von Tau verhindern oder die Mikrotubuli stabilisieren (Interpharma 2010).

8.3.2. Stabilisierung der Mikrotubuli

Derzeit werden Taxane erforscht, die die Mikrotubuli stabilisieren, also den Verlust von Mikrotubuli, Mitochondrien und dendritischen Dornen verhindern sollen. Taxol hat allerdings keinen Einfluss auf die übermäßige Phosphorylierung von Tau oder die Fehlverteilung, ebensowenig wie auf die Aktivierung von Kinasen.

Dafür scheinen bessere potenzielle therapeutische Ansatzpunkte für die Downregulation von Tau, TLL6 oder Spastin zu sein (Elsevier GmbH 2013).

8.4. Enzym Fyn: Bindeglied zwischen Tau und Beta-Amyloid

Das Bindeglied Fyn und dessen pathogene Veränderungen in Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit, ist ebenfalls ein Forschungsansatz, der erprobt werden muss. Kürzliche Ergebnisse lassen vermuten, dass Fyn in synaptische Abläufe, wie zelluläre Mechanismen für Lernen und Gedächtnis, verwickelt ist. Außerdem spielt Fyn eine Rolle bei der Regulierung der Amyloid-Beta-Produktion und vermittelt bei synaptischen Defiziten und Neurotoxizität.

Obwohl die Ergebnisse vieler Studien ergeben haben, dass Fyn eine wichtige Rolle bei der Alzheimer-Krankheit inne hat, sind die genauen zellulären und molekularen Mechanismen und Abläufe unklar und daraus resultierend braucht es zuerst mehr Untersuchungen und Forschung in diese Richtung. Das könnte helfen einen alternativen Anhaltspunkt bei der pharmakologischen Entwicklung von Alzheimer-Medikamenten zu identifizieren (Yang et al. 2011).

8.5. Immunisierung

Als größte Hoffnung auf eine zukünftige Therapie bei der Alzheimer-Krankheit wird derzeit eine Impfung gesehen, die dem Gehirn Schutz vor pathogenen Eiweißablagerungen gewähren soll. Eine Impfung mit Amyloid-Bruchstücken wurde bereits bei Versuchen mit Mäusen durchgeführt und es zeigte sich, dass sich die krank machenden Plaques wieder auflösen. Bei den genveränderten Mäusen, die pathogene und Alzheimer-typische Plaque-Ablagerungen im Gehirn aufwiesen, verbesserte sich nach der Immunisierung die kognitive Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit Lernfähigkeit und Gedächtnis. Wenngleich sich die Amyloid-Immunisierung noch nicht auf den Menschen übertragen lässt, besteht große Hoffnung, dass durch die synthetischen Amyloid-Fragmente, das Immunsystem von Menschen eines Tages so angeregt werden könnte, dass der Körper selbst Abwehrmechanismen in Gang setzt um die Entstehung von pathogener Plaque zu hemmen.

Eine Studie mit 360 Patientinnen und Patienten zeigte, dass nach der Immunisierung ein Teil der Patientinnen und Patienten Antikörper gebildet hatte. Daraus resultierend verlangsamte sich bei eben diesen Personen das Fortschreiten der Krankheit. Allerdings kann die Studie trotzdem nur als Teilerfolg verbucht werden, da sie aufgrund von schweren Komplikationen abgebrochen werden musste. Es wird vermutet, dass Enzephalitis und Meningitis als Folge einer Überreaktion des Immunsystems entstanden sind.

Nun besteht die Aufgabe darin, einen Impfstoff zu entwickeln, der keine so schwerwiegenden Komplikationen im Gehirn verursacht. Zum Beispiel wird gerade daran geforscht, ob statt der

Amyloid-Fragmente eventuell eine passive Immunisierung, also eine Antikörper-Impfung als Therapie in Frage kommen könnte (Graz et al. 2004).

Eine andere „Angriffsstelle“ haben Forscherinnen und Forscher der Med-Uni Wien und Graz untersucht, bei der laut eigenen Angaben (entnommen aus der Pressemitteilung) die Verträglichkeit der Impfung gut ist. Die Studie läuft zurzeit in Phase II und soll die Bildung des pathogenen Tau-Proteins hemmen bzw. die Hyperphosphorylierung eben dieses, stoppen (Dietl und Medwedeff 2015).

8.6. Behandlung mit Lithium

Im Juni 2015 haben Forscherinnen und Forscher eine Metaanalyse und einer systematischen Übersichtsarbeit zum Thema Lithium-Therapie bei Alzheimer-Krankheit veröffentlicht. Dabei handelte es sich um drei randomisiert kontrollierte Untersuchungen mit 232 Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Dabei wurde deutlich, dass Lithium im Vergleich zu den Placebo-Gruppen den kognitiven Rückgang signifikant verlangsamt. Die Conclusio der Forscherinnen und Forscher ist, dass die Ergebnisse darauf hinweisen, dass eine Lithium-Behandlung positive Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Menschen mit MCI und Alzheimer-Krankheit haben könnte. (Matsunaga et al. 2015).

8.7. NSAR-Derivate

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAP) oder auch NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) sind Schmerzmittel, die zurzeit als Mittel zur Vorbeugung der Alzheimer-Demenz in den Fokus geraten sind. Die Überlegung ist: Wenn eine Entzündung die Ursache für Alzheimer ist, müssten einfache Entzündungsmittel, wie zum Beispiel Voltaren oder Ibuprofen, Alzheimer vorbeugen.

Der Artikel von Deardoff und Grossberg zeigt, dass der Gebrauch von NSAR-Derivaten über längere Zeit in epidemiologischen Studien in Zusammenhang mit einem reduzierten Risiko für Alzheimer-Demenz gesetzt wurde. Randomisierte kontrollierte Studien allerdings konnten diese Ergebnisse nicht erzielen und unterstützen. Folglich können NSAR weder für präventive Zwecke noch als Behandlung von Alzheimer- Patientinnen und Patienten empfohlen werden. Auf der anderen Seite ist für Patientinnen und Patienten, die keine kognitiven Beeinträchtigungen haben und NSAR über längere Zeit einnehmen, ein geringeres Risiko für Alzheimer-Demenz zu beobachten (Deardorff und Grossberg 2016).

8.8. Die Keton-Hypothese

Das Gehirn nutzt als Energie eigentlich hauptsächlich Traubenzucker (Glucose) und es wird vermutet, dass bei Demenz oder Alzheimer-Erkrankung diese Vorgänge nicht mehr einwandfrei ablaufen. Die Folge ist, dass das Gehirn die Glucose nicht verwerten kann und deshalb eine Unterversorgung auftritt, die die Gedächtnisleistung stark beeinträchtigt.

Die Keton-Kur versucht nun mit einer alternativen Energiequelle, nämlich den Ketonkörperchen, das Gleichgewicht wiederherzustellen. Ketonkörperchen entstehen in der Leber durch Verstoffwechslung von mittelkettigen Triglyceriden (MCT), besonders in Hungerzeiten und bei einer Fastenkur, wenn vermehrt Fett abgebaut wird. Sie fungieren in dieser Zeit als wichtige Energiequelle für alle Organe, aber besonders für das Gehirn (Cunnane et al. 2016).

Fettsäuren bestehen aus einer Kette von Kohlenstoffatomen. Bei etwa zwei Dritteln der Fettsäuren im Kokosöl ist diese Kette relativ kurz, die entsprechenden Fette werden deshalb auch als MCT bezeichnet. Diese sollen sich gesundheitlich von Fetten mit längerkettigen Fettsäuren deutlich unterscheiden.

Hinweise auf einen positiven Effekt haben mehrere Studien gezeigt, in denen Forscherinnen und Forscher bei einigen Patientinnen und Patienten mit Alzheimer eine verbesserte Gedächtnisleistung nach der Einnahme von Kokosöl feststellten. Da die Studien jedoch eindeutige methodische Schwächen aufweisen oder nur wenige Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben, ist keine Schlussfolgerung möglich und das Ergebnis anzuzweifeln.

Ein Beispiel für so eine Studie ist die von Hu Yang et al., in der die Wirksamkeit von Kokosöl an Patientinnen und Patienten zwischen 65 und 80 Jahren mit Alzheimer-Demenz untersucht wurde. Dabei bekamen 22 Personen drei Wochen lang zweimal am Tag 20 Milliliter Kokosöl zu einer Mahlzeit, 22 wurden zum Vergleich nicht speziell behandelt. Die Forscherinnen und Forscher untersuchten, wie sich die geistigen Fähigkeiten am Ende der Studie im Vergleich zum Zustand vorher entwickelt hatten und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die geistigen Fähigkeiten der Personen, die Kokosöl bekommen hatten, verbessert hatten, wohingegen die Personen, die keine zusätzliche Behandlung erfahren hatten, gleich geblieben waren (Hu Yang et al. 2015).

Eines der berühmtesten Bücher über Alzheimer handelt von der Keton-Kur, die Mary Newport ihrem Mann Steve verabreicht (Newport 2013). Dabei beschreibt sie eine Verbesserung seines Zustandes und euphorisch berichtet sie, dass sie davon überzeugt ist, dass das natürliche Fett der Kokosnuss oder der Palmölpalme die Erkrankung aufgehalten bzw. verlangsamt hat. Sie empfiehlt die Keton-Kur zur Vorbeugung und zur Selbsthilfe bei Alzheimer (Newport 2013).

Ebensolche Veröffentlichungen von einzelnen Patientinnen und Patienten sind oft zu finden. Eine größere Studie über einen längeren Zeitraum, die methodisch gut gemacht ist, lässt sich aber kaum auftreiben. Auch fehlen meist Angaben zur Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie, was die Ergebnisse, dann nicht aussagekräftiger scheinen lässt.

Derzeit läuft in den USA eine Studie, die Ergebnisse werden 2017 erwartet, für ein Mittel mit Kokosöl, das an Alzheimer-Patienten untersucht wird.

8.9. THC

Noch am Anfang der Forschung befindet sich eine Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Tetrahydrocannabinol (THC) und der Alzheimer-Krankheit. Es wurden Hinweise gefunden, dass die psychoaktive Substanz bei frühem Einsatz die pathogenen Amyloid-Ablagerungen an Nervenzellen beeinflussen kann. Versuche an Mäusen zeigten, dass THC die Bildung von Beta-Amyloid verhindern und bestehende pathogene Zellen sogar vernichten kann. Es ist wahrscheinlich, dass dabei auch die entzündungshemmenden Effekte der Substanz eine große Rolle spielen und einen divergenten Effekt auf pathogene Tau-Proteine ausüben (Aso et al. 2015).

8.10. Asthmamittel Montelukast

Eine andere Herangehensweise haben Dr. Julia Marschallinger und Univ.-Prof. Dr. Ludwig Aigner vom Institut für Molekulare Regenerative Medizin der Paracelsus Medizinische Privatuniversität (PMU) in Salzburg in ihrer Arbeit veröffentlicht. Hierbei geht es um eine Arzneimittelanwendungserweiterung, die vor allem den Vorteil der Kosteneinsparung mit sich bringt.

Die Idee ist, die Eiweißmoleküle im Blut, die die Gehirnalterung beeinflussen und durch Asthma- und Allergietherapien bereits bekannt sind, mit dem Asthmamittel Montelukast zu therapieren. Dafür wird der Leukotrien-Signalweg genutzt, um so Entzündungsreaktionen im Gehirn, die die Nervenzellerneuerung hemmen und zur Aufweichung der Blut-Hirn-Schranke führen und infolge dessen Gehirnleistungsstörungen hervorrufen, zu unterbinden. Das Asthma-Medikament Montelukast hat diese Fähigkeit und kann die störenden Mechanismen im Gehirn blockieren und, so die Hoffnung, damit die Gehirnleistung wieder komplett herstellen (Marschallinger et al. 2015).

8.11. Ganglioside hemmen

Einem Team aus mehreren Forscherinnen und Forschern aus dem Bereich der molekularen Pathologie ist es gelungen, durch einen Wirkstoff die Bildung von Gangliosiden, Bestandteilen der Zellmembran, die eine große Rolle beim Zellstoffwechsel spielen, zu hemmen. Ganglioside spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Etablierung von Zellkontakten, bei der neuronalen Informationsübertragung und bei der Erkennung der Nervenzellen durch das Immunsystem.

Die Übertragung des Insulinsignals in die Zellen ist von zentraler Bedeutung für Gedächtnis und Erinnerung. Bei der Alzheimer-Krankheit lagern sich die Alzheimer-typischen Amyloid-Oligomere (Vorstufen der Alzheimer-Plaques) im Gehirn ab und stören dabei auch die Wirkung des Insulins auf die Nervenzellen. Durch diese Hemmung von Gangliosiden können sich Oligomere nicht ablagern, die Zellen bleiben verschont und der Signalweg für Insulin etc. bleibt frei.

Die Ergebnisse implizieren, dass die Reduktion von Gangliosiden der Forschung eine potentielle neue Richtung im Kampf gegen die Alzheimer-Krankheit eröffnet (Herzer et al. 2016).

11. Diskussion

Die Arbeit gibt einen Überblick zu Demenz und Alzheimer, den Verlauf der Krankheiten und die möglichen Ursachen der Entstehung dieser weit verbreiteten Krankheit. Noch ist nicht genau erforscht, wie die Krankheit wirklich entsteht und ob nun Acetylcholinmangel, die Ablagerung von Amyloid-Plaques, oder andere Faktoren Grund für die Entwicklung der Demenz sind. Wahrscheinlich sind die Kombination der aufgeführten Auslöser und noch unbekannte Ursachen dafür verantwortlich.

Resümierend kann aber gesagt werden, dass die bekannten Risikofaktoren und die daraus resultierenden Präventionsmaßnahmen wie viel körperliche Bewegung, normaler Blutdruck, kein Übergewicht, soziale Kontakte, lebenslange Neugier und Lernbereitschaft, der Verzicht aufs Rauchen und der vermehrte Verzehr von Fisch, Gemüse und Obst, den Ausbruch verzögern können. Präventive Maßnahmen und Vorbeugen haben aber eine Grenze, dann nämlich, wenn genetische Dispositionen vorliegen. Für diesen Fall können Früherkennung und die neuesten bildgebenden Verfahren wie PET- und Nervenwasseruntersuchungen mit bestimmten Markern eine Diagnose und damit eine frühe Therapie initialisieren.

Heutige medikamentöse Therapiemaßnahmen können die Alzheimer-Krankheit zwar nicht heilen, aber den Verlauf stark verlangsamen und so Betroffenen eine längere hohe Lebensqualität sichern. Dabei ist es wichtig, individuelle Therapien auf Patientinnen und Patienten anzupassen und mit nicht-medikamentösen Maßnahmen zu kombinieren.

Die aktuellen Fortschritte im Bereich der bildgebenden Verfahren zur Früherkennung oder Diagnoseunterstützung sind vielversprechend, erleichtern eine auf den Erkrankten angepasste Therapie und lassen gleichzeitig die Krankheit besser verstehen.

Bei der Medikamentenentwicklung scheint es, als würde jede vermeintliche Antwort bisher mindestens zwei neue Fragen produzieren, jede Erklärung zu einer weiteren Stufe von Komplexität führen und neue Therapieansätze nach einer Zeit entweder gefährliche Nebenwirkungen aufweisen oder keine signifikanten Verbesserungen bringen. Auch schon erforschte Medikamente mit eigentlich anders vorgesehenen Indikationen zeigen, dass viele große Angriffspunkte für die Forschung zur Entwicklung von neuen Maßnahmen bestehen.

Anfangs wurde versucht, den jetzigen Stand der Medizin aufzuzeigen und darauf aufbauend wurden ein paar ausgewählte Themen der Forschung erklärt. Dabei hat sich erst gezeigt, wie komplex das Thema ist und eine genaue Selektion der verschiedenen Forschungsansätze musste

vorgenommen werden. Folglich ist es leicht möglich, dass eventuell genauso wichtige oder aktuellere Studien nicht miteinbezogen wurden.

Daraus resultierend kann gesagt werden, dass weitere Literaturarbeiten, die sich auf kleinere Themengebiete fokussieren, wie zum Beispiel bildgebende Verfahren zur Diagnoseunterstützung Alzheimer, notwendig sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine neue Therapie, die die Alzheimer-Krankheit verhindern oder sogar heilen könnte, in den nächsten Jahren eher nicht auf den Markt kommen wird, wir aber in die richtige Richtung gehen um die Krankheit und ihre Ursachen zu verstehen.

Literaturverzeichnis

Alzheimer's Association (2016): 7 Stufen von Alzheimer. Hg. v. Alzheimer's Association Deutschland, [online]

<http://www.alz.org/de/stadien-der-alzheimer-krankheit.asp>

[1.10.2016]

Antoni, Gunnar; Arvidsson, Sandra; Lindqvist, Per; Pilebro, Björn; Suhr, Ole; Sundström, Torbjörn; Sörensen, Jens; Westermark, Per (2016): Positron emission tomography (PET) utilizing Pittsburgh compound B (PIB) for detection of amyloid heart deposits in hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR). Journal of Nuclear Cardiology. Springer Medizin, [online]

<https://www.springermedizin.de/positron-emission-tomography-pet-utilizing-pittsburgh-compound-b/10720736?searchBackButton=true&fulltextView=true>

[01.10.2016]

Aso, Ester; Sanchez-Pla, Alexandre; Vegas-Lozano, Esteban; Maldonado, Rafael; Ferrer, Isidro (2015): Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in AbetaPP/PS1 mice. In: Journal of Alzheimer's disease : JAD 43 (3), S. 977–991. DOI: 10.3233/JAD-141014.

Barthel, H.; Meyer, P.T.; Drzezga, A; Bartenstein, A.; Boecker, H.; Brust, P.; Buchert, R.; Coenen, H.; Fougère, C.I.; Gründer, G.; Grünwald, F.; Krause, B.J.; Kuwert, T.; Schreckenberger, M.; Tatsch, K.; Langen, K. J.; Sabri, O (2015): Beta-Amyloid-PET-Bildgebung des Gehirns. Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V., Hannover, [online]

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-052l_S1_Beta_Amyloid-PET-Bildgebung_Gehirn_2016-02.pdf

[01.10.2016]

Bayerischer Rundfunk (2016): Neue Forschungsansätze: Wem kann die Therapie nützen? | BR.de, [online]

<http://www.br.de/radio/bayern2/wissen/gesundheitsgesprach/themen/alzheimer-forschungsansaeetze-fruehstadium-100.html>

[01.10.2016]

Beheim-Schwarzbach, Beate (2016): Neue Forschungsansätze: Wem kann die Therapie nützen? | Themen von A - Z | Gesundheitsgespräch | Wissen | Bayern 2 | Radio | BR.de, [online]

<http://www.br.de/radio/bayern2/wissen/gesundheitsgesprach/themen/alzheimer-forschungsansaeetze-fruehstadium-100.html>

[06.08.2016]

Bialojan, Anne-Grit; Blechschmidt, Cristiane; Diener, Hans Christoph; Frings, Markus; Gerwig, Marcus; Goebel, Hans-Hilmar; Kastrup, Oliver; Koeppen, Susanne und Maier, Wolfgang (2015): Psyhyrembel Online|Demenz, [online]

<https://www-1psyhyrembel-1de-1psyhyrembel.han.medunigraz.at/#/demenz/K05MH/doc/>

[28.09.2016]

Cummings, Jeffrey L.; Morstorf, Travis; Zhong, Kate (2014): Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. In: Alzheimer's research & therapy 6 (4), S. 37. DOI: 10.1186/alzrt269.

Cunnane, Stephen C.; Courchesne-Loyer, Alexandre; St-Pierre, Valerie; Vandenberghe, Camille; Pierotti, Tyler; Fortier, Melanie et al. (2016): Can ketones compensate for deteriorating brain

glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. In: Annals of the New York Academy of Sciences 1367 (1), S. 12–20. DOI: 10.1111/nyas.12999.

Deardorff, William James; Grossberg, George T. (2016): Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. In: Expert review of neurotherapeutics, S. 1–16. DOI: 10.1080/14737175.2016.1200972.

Deutscher Ärzteverlag GmbH; Ärzteblatt, Redaktion Deutsches (2015): Alzheimer: Studien zu Antikörpern wecken neue Hoffnungen. Indianapolis/Cambridge/Massachusetts/Amsterdam, [online]
<http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/63576>
[01.10.2016]

DGPPN und DGN- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und deutsche Gesellschaft der Neurologie (2015): S3-Leitlinie "Demenzen“, [online]
https://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/REV_S3-leitlinie-demenzen.pdf
[01.10.2016]

Dilling, Horst; Mombour, Werner; Schmidt, Martin H. (Hg.) (2015): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. Weltgesundheitsorganisation. 10. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015. Bern: Hogrefe Verlag.

Doody, Rachele S.; Thomas, Ronald G.; Farlow, Martin; Iwatsubo, Takeshi; Vellas, Bruno; Joffe, Steven et al. (2014): Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. In: The New England journal of medicine 370 (4), S. 311–321. DOI: 10.1056/NEJMoa1312889.

Dorner, Thomas; Rieder, Anita; Stein, Viktoria, K. (2011): Besser Leben mit Demenz. Medizinische Leitlinie für integrierte Versorgung Demenzerkrankter. 1. Auflage, Competence Center Integrierte Versorgung, Wien

Drzezga, Alexander; Fellgiebel, Andreas; Sabri, Osama (2014): Frühdiagnose des Morbus Alzheimer: Amyloid-Bildgebung – Reif für die Routine?. Deutsches Ärzteblatt, Juni 2014: Vol 111, 6: A 1206-1210,
[online]
<http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=160856>
[01.10.2016]

Elsevier GmbH (2013): Alzheimer-Degeneration: Tau-Protein und Amyloid-beta wirken zusammen bei der Zerstörung von dendritischen Mikrotubuli. Symposium „Axonal transport, axon injuries and neurodegenerative disorders“, ECNP, [online]
<http://elsevier-medical.net/news/287/alzheimer-degeneration-tau-protein-und-amyloid-beta-wirken-zusammen-bei-der-zerst%C3%B6rung-von>
[01.10.2016]

Förstl, Hans; Kleinschmidt, Carola (2011): Demenz. Diagnose und Therapie ; MCI, Alzheimer, Lewy-Körperchen, Frontotemporal, Vaskulär u.a. Stuttgart: Schattauer.

Grimmer, Timo (2012): Neue Ansätze für die Therapie der Alzheimer-Krankheit . DAIZG, in: alzheimer-info, 4/2012, [online]

<https://www.deutsche-alzheimer.de/unser-service/archiv-alzheimer-info/neue-ansaeetze-fuer-die-therapie-der-alzheimer-krankheit.html>

[06.08.2016]

Haass, Christian (1998): Molecular Biology of Alzheimer's Disease. Genes and Mechanism Involved in Amyloid Generation. Harwood Academic Publishers, Amsterdam.

Hampel, Harald; Padberg, Frank; Möller, Hans-Jürgen (2003): Alzheimer-Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Hilgeroth, Andreas und Tell, Volkmar (2011): Alzheimer-Demenz. Neue Arzneistoffe, neue Hoffnung?. Pharmazeutische Zeitung, [online]

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=39853>

[07.08.2016]

Höfler, Sabine; Bengough, Theresa; Winkler, Petra; Griebler, Robert (Hg.) (2015):

Österreichischer Demenzbericht 2014. Bundesministerium für Gesundheit und Sozialministerium, [online]

http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Demenz/Oesterreichischer_Demenzbericht

[28.07.2016]

Herzer, Silke; Meldner, Sascha; Rehder, Klara; Grone, Hermann-Josef; Nordstrom, Viola (2016): Lipid microdomain modification sustains neuronal viability in models of Alzheimer's disease. In: Acta neuropathologica communications 4 (1), S. 103. DOI: 10.1186/s40478-016-0354-z.

Hu Yang, Ivan; La Rubia Orti, Jose Enrique de; Selvi Sabater, Pablo; Sancho Castillo, Sandra; Rochina, Mariano Julian; Manresa Ramon, Noemi; Montoya-Castilla, Inmaculada (2015): COCONUT OIL: NON-ALTERNATIVE DRUG TREATMENT AGAINST ALZHEIMER S DISEASE. In: Nutricion hospitalaria 32 (6), S. 2822–2827. DOI: 10.3305/nh.2015.32.6.9707.

Interpharma (2010): Forschung – das wirksamste Mittel gegen Demenz. Eine Informationsbroschüre der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz, [online]

http://www.interpharma.ch/sites/default/files/documents/informationsbroschuere_forschung-das-wirksamste-mittel-gegen-demenz_d.pdf

[01.10.2016]

Leibinnes, Christian (Hrsg.)(2010): Wie das Gamma zu Alpha und Beta kam. Alzheimer Forschung Initiative e.V. ,[online]

<https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/aktuelles.htm?showid=3242>

[28.09.2016]

Leibinnes, Christian (Hrsg.)(2015): Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Alzheimer Forschung Initiative e.V. [online]

<https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/symptome.htm>

[01.08.2016]

Leibinnes, Christian (Hrsg.)(2015): Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit. Alzheimer Forschung Initiative e.V., [online]

<https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/risikofaktoren.htm>

[28.09.2016]

Marschallinger, Julia; Schaffner, Iris; Klein, Barbara; Gelfert, Renate; Rivera, Francisco J.; Illes, Sebastian et al. (2015): Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. In: Nature communications 6, S. 8466. DOI: 10.1038/ncomms9466.

Matsunaga, Shinji; Kishi, Taro; Annas, Peter; Basun, Hans; Hampel, Harald; Iwata, Nakao (2015): Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: Journal of Alzheimer's disease : JAD 48 (2), S. 403–410. DOI: 10.3233/JAD-150437.

Möller, H.-J.; Müller-Spahn, F.; Kurtz, G (Hrsg.) (1996): Aktuelle Perspektiven der Biologischen Psychiatrie. Springer-Verlag, Wien, S.1-127.

Müller Thomas (2013): Liquor-Test spürt Amyloid auf. Ärzte Zeitung, Springer Medizin, [online]
<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/demenz/article/828099/alzheimer-liquor-test-spuert-amyloid.html>
[01.10.2016]

Murphy, M. Paul und LeVine Harry (2010): Alzheimer's Disease and the β -Amyloid Peptide. National Institutes Of Health, [online]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813509/> oder:
<http://www-1.ncbi-1.nlm-1.nih-1.gov-1/pubmed.han.medunigraz.at/pubmed/20061647>
[28.09.2016]

Newport, Mary T. (2013): Alzheimer - vorbeugen und behandeln. Die Keton-Kur: wie ein natürliches Fett die Erkrankung aufhält. 2. Aufl. Kirchzarten bei Freiburg: VAK-Verl.-GmbH.

Österreichische Alzheimer Gesellschaft (o.J.): Vergesslichkeit als Warnsymptom, [online]
<http://www.alzheimer-gesellschaft.at/index.php?id=47>
[28.09.2016]

Pilebro, Bjorn; Arvidsson, Sandra; Lindqvist, Per; Sundstrom, Torbjorn; Westermark, Per; Antoni, Gunnar et al. (2016): Positron emission tomography (PET) utilizing Pittsburgh compound B (PIB) for detection of amyloid heart deposits in hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR). In: Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. DOI: 10.1007/s12350-016-0638-5.

PR Newswire Association LLC (2015): Alzheimer-Forschung präsentiert neue Ergebnisse auf Alzheimer's Association International Conference® 2015, [online]
<http://www.prnewswire.com/news-releases/alzheimer-forschung-prasentiert-neue-ergebnisse-auf-alzheimers-association-international-conference-2015-518437661.html>
[07.08.2016]

Psyhyrembel Redaktion (2016): Alzheimer-Krankheit, [online]
<https://www-1psyhyrembel-1de-1psyhyrembel.han.medunigraz.at/Alzheimer-Krankheit/K025A/doc/>
[28.09.2016]

Reisberg, Barry (1987): Hirnleistungsstörungen: Alzheimersche Krankheit und Demenz. 2. Auflage, Beltz Verlag, Weinheim und Basel.

Reisberg, Barry; Franssen, Emile H.; Souren, Liduïn E.M.; Auer, Stefanie R.; Akram, Imran und Kenowsky, Sunnie (2002): Evidence and mechanisms of Retrogenesis in Alzheimer's and other

dementias: Management and treatment import. American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias, July/August; Vol 17, 4: 1-11.

Ruppert, Thorsten; Vfa: Wie entsteht ein neues Medikament 2010, [online]

<https://www.vfa.de/download/wie-entsteht-ein-neues-medikament.pdf>

[01.10.2016]

Salloway, Stephen; Sperling, Reisa; Fox, Nick C.; Blennow, Kaj; Klunk, William; Raskind, Murray et al. (2014): Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. In: The New England journal of medicine 370 (4), S. 322–333. DOI: 10.1056/NEJMoa1304839.

Schröder, Johannes und Kaiser, Elmar (o.J.): Frühe Anzeichen der Alzheimer-Erkrankung. Information für niedergelassene Ärzte und Krankenhäuser, Universitätsklinikum Heidelberg, [online]

<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/?id=116290>

[01.10.2016]

Schröder, Stefan G. (2006): Psychopathologie der Demenz. Symptomatologie und Verlauf dementieller Syndrome. Schattauer GmbH, Stuttgart.

Schweiger, Hans-Dieter (2008): Alzheimer: Antidementiva gegen den schleichenden Abbau. Hg. v. Pharmazeutische Zeitung online. Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH., [online]

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=6531>

[03.10.2016]

Spektrum.de (2000): Tau - Lexikon der Neurowissenschaft. Heidelberg, [online]

<http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/tau/12767>

[01.10.2016]

Verein „Alzheimer Austria“ (2016): Symptome der Alzheimer Krankheit, [online]

<http://www.alzheimer-selbsthilfe.at/was-ist-demenz/symptome-der-alzheimer-krankheit/>

[05.08.2016].

Verein „Alzheimer Austria“ (2016): Verlauf der Alzheimer-Krankheit, [online]

<http://www.alzheimer-selbsthilfe.at/was-ist-demenz/der-verlauf-der-alzheimer-erkrankung/>

[28.09.2016]

Yang, Kai; Belrose, Jillian; Trepanier, Catherine H.; Lei, Gang; Jackson, Michael F.; MacDonald, John F. (2011): Fyn, a potential target for Alzheimer's disease. In: Journal of Alzheimer's disease : JAD 27 (2), S. 243–252. DOI: 10.3233/JAD-2011-110353.

Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Demenzformen

http://www.alzheimerinfo.de/alzheimer/demenz_alzheimer/

[07.08.16]

Abb. 2: Demenzphasen und ihre Symptome

<http://demenz.behandeln.de/demenz-verlauf.html>

[07.08.16]

Abb. 3: Retrogenese-Theorie nach Reisberg Barry
<http://aja.sagepub.com/content/17/4/202.full.pdf+html>
[28.09.16]

Abb. 4: Normale und kranke Neuronen
https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/illustrationen_plaquesfibrillen.htm
[07.08.16]

Abb. 5: Gesunde und erkrankte Nervenzellen
<https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/aktuelles.htm?showid=4362&archivemode=1&archiveyear=2014>
[07.08.16]

Abb. 6: Eine Auswahl an Therapiemöglichkeiten
<https://www.wegweiser-demenz.de/informationen/medizinischer-hintergrund-demenz/behandlung-und-therapie/nicht-medikamentoes.html>
[07.08.16]

Abb. 7: PET-Scan bei MCI und AD
<https://www.sciencedaily.com/releases/2009/07/090714085812.htm>
[05.10.16]

Abb. 8: Der Weg eines Arzneimittels von der Forschung bis zur Zulassung
<http://www.medizinfo.de/arzneimittel/recht/arzneimittelpruefung.shtml>
[05.10.16]

Abb. 9: Korrekte und inkorrekte Spaltung des APP-Proteins
<https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/aktuelles.htm?showid=4352>
[06.10.16]