

Demenz – neue Ansätze in Forschung, Diagnose und Therapie

Vorgeschichte, Gegenwart und Zukunft der Demenzbehandlung – Etappen der Anthropologie

PROF. DR. HANS FÖRSTL, DIREKTOR DER KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE DER TU MÜNCHEN



Demenz ist das symptomatische Resultat unterschiedlichster altersassoziierter Hirnveränderungen die ein Teil der Menschen noch erlebt, während der andere Teil vorher anderen Erkrankungen erlegen ist. Die meisten der Erkrankungen, die letztlich zu einer Demenz führen können, sind heute gut behandelbar. Die Heilung einer bereits vorhandenen Demenz als Endergebnis fortgeschrittener degenerativer, vaskulärer und anderer Hirnveränderungen ist nicht möglich und wird nicht möglich sein. Die Ideengeschichte der Demenzbehandlung wird kurz skizziert. Sämtliche dem Zeitgeist gehorchenden wissenschaftlichen und klinischen Fleißarbeiten waren und sind lobenswert. Derzeit deutet sich an, dass Schlaf und vergessene Grundgedanken der Humoralpathologie überraschend an erneuter, wissenschaftlich fundierter Bedeutung gewinnen.

Vorgeschichte

In Zeiten ewigen Lebens waren die Leiden im irdischen Jammertal von ganz nachrangiger Bedeutung. Der Blödsinn der Greise wurde höchstens nebensächlich bemerkt, aber nur selten beklagt. Die tiefere „genetische“ Ursache dagegen war im einschlägigen Kapitel des Alten Testaments klar beschrieben. Der Organismus des homo sapiens lebt am Leistungslimit und gibt einen Großteil der Gesamtenergie an das anspruchsvolle Gehirn ab nur um sich selber besser zu erkennen und gesäte Zwietracht einigermaßen zu kontrollieren. Als zerebrale Gegenleistung werden Kooperation und Lebenserwartung verbessert und zwar solange bis die Grenzen der biologischen Leistungsfähigkeit im Senium überschritten werden (Förstl, 2012).

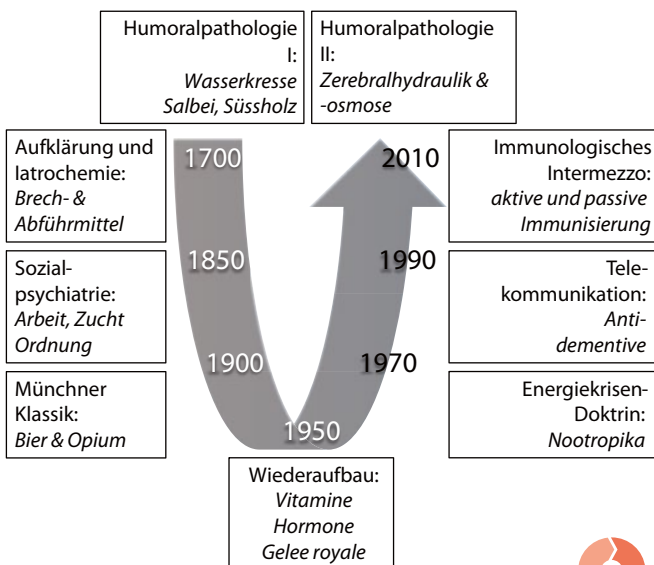
Versuche, das alte, kalte und trockene Gehirn wieder ins Gleichgewicht zu bringen, gab es seit der Antike. Nach zweitausend Jahren relativ sanfter Humoralpathologie folgten härtere Jahre der aufklärerischen Iatrochemie, die den Dementen Brech- und Abführmittel verabreichte. Die nonpharmakologischen Ansätze der Sozialpsychiatrie umfassten Arbeit, Zucht und Ordnung auch und gerade für die geistig Gebrechlichen. Die gute alte Zeit gewährte Entspannung mit abendlichem Bier und Opium für die aufgeregte und aggressive Alte. Vitamine, Hormone und Gelee royale wurden in der Phase des Wirtschaftswunders empfohlen und während der Ölkrise stand die Versorgung mit Energieträgern im Vordergrund (Nootropika).

Telekommunikation und Vernetzung unserer Zeit finden konzeptionell ihre Entsprechung in dem Versuch einer verbesserten Reizübertragung über den synaptischen Spalt (Antidementiva). Nach einem immunologischen Intermezzo

steht die Renaissance der Renaissance bevor: die Bedeutung von Hydraulik und Osmose für die zerebrale Ökologie werden wiederentdeckt.

Etwa 2000 Jahre lang bestimmte die Humoralpathologie das therapeutische Handeln auch hinsichtlich der Demenz. Sie wurde abgelöst von der aufklärerischen Iatrochemie, der strapaziösen Sozialpsychiatrie und der toleranten Münchner Klassik. Wiederaufbau und Ölkrise prägten

Zeitgeist und Demenzbehandlung



Quelle: Prof. Dr. Hans Förstl



Abbildung 1: Etwa 2000 Jahre lang bestimmte die Humoralpathologie das therapeutische Handeln auch hinsichtlich der Demenz. Aktuell gibt die Grundlagenforschung Hinweise für die Bedeutung der zerebralen Hydraulik und Osmose, also eine Neuauflage der Humoralpathologie.

in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts den Umgang mit dem Demenzproblem als Vitamin- und Treibstoffmangel. Die Pharmakologie der Antidementiva verbessert in unserem Zeitalter der Telekommunikation die Signaltransmission von Neuron zu Neuron. Aktuell ergibt die Grundlagenforschung wichtige Hinweise für die Bedeutung der zerebralen Hydraulik und Osmose, also eine Neuauflage der Humoralpathologie.

Derzeit gelten Alter und Alzheimer als Hauptrisikofaktor und Hauptursache der Demenz. Seit der Greisenblödsinn, die senile Demenz konzeptionell mit der präsenilen Alzheimer-Krankheit in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts fusioniert wurden, wächst die Erwartung altersassoziierte Hirnveränderungen und deren klinische Folgen erfolgreich zu verhindern oder zu behandeln wie andere Krankheiten auch. Die typische Alterung anderer Gewebe wie Knochen, Muskel bis hin zur Retina wird weniger tragisch aufgenommen als die strukturellen und funktionellen Veränderungen des Zentralnervensystems.

Verständlicherweise werden die Leistungen des Gehirns als besonders privat und vornehm empfunden und sein Versagen wird dementsprechend als besonders persönlicher Schicksalsschlag wahrgenommen, wobei sich Angehörige, alte Freunde, Medien und die Öffentlichkeit oft mehr über die Demenz empören als die Betroffenen selbst. Nur die Eitelsten und Kühnsten (und Dummsten) ekeln sich vorher schon derart vor der eigenen Zukunft, dass sie vorab streng verfügen, so sicher nicht leben zu wollen – wovon man später oftmals nichts mehr wissen möchte und auch tatsächlich nichts mehr weiß.

Grundlagenforschung, Industrie und praktische Medizin – mitverantwortlich für die nunmehr schicksalhafte

Lebensverlängerung – sind daher aufgerufen Mittel gegen die Folgen des Alterns zu entwickeln. Die Wirksamkeit entsprechender Pharmaka wurde im Zweiten Weltkrieg erprobt und Jahrzehnte zur Marktreife gebracht.

Kurze Gegenwart

Cholinesterase-Inhibitoren sind die am besten untersuchten Antidementiva. Am häufigsten werden Donepezil, Rivastigmin und auch Galantamin eingesetzt. Diese Substanzen verhindern den allzu schnellen Abbau des bei manifester Alzheimer-Demenz nur noch vermindert zur Verfügung stehenden Acetylcholin und verbessern dadurch Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Memantin ist ein Glutamatrezeptor (NMDA)-Antagonist und vermindert das Erregungsniveau der glutamatergen Pyramidenzellen. Die Kombination von Cholinesterase-Inhibitoren und Memantine wirkt synergistisch und verbessert den Signal-Rausch-Abstand in Hippokampus und Neokortex.

Diese symptomatisch wirkenden Medikamente stehen seit mehr als zwanzig Jahren zur Verfügung. Klinisch wirksamere Substanzen wurden seither für die typische Alzheimer Demenz nicht eingeführt. Und die symptomatische Wirksamkeit der beiden verfügbaren Prinzipien verhindert sogar die Weiterentwicklung andersartiger, möglicherweise zusätzlich hilfreicher Substanzen, die im

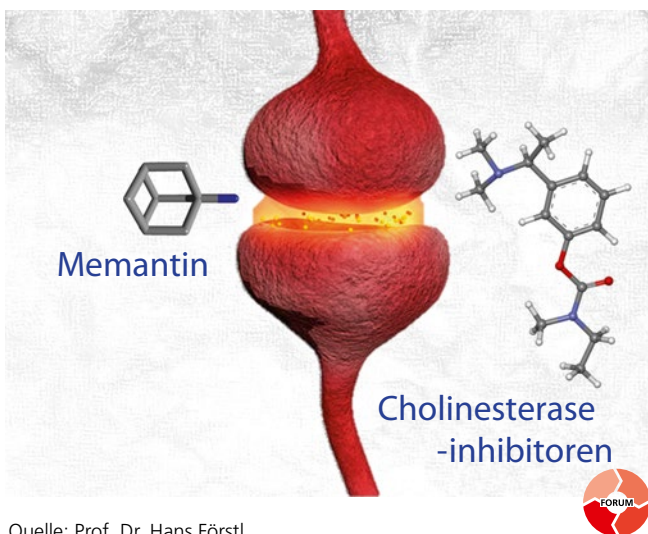
direkten Vergleich keine noch höhere Effektivität demonstrieren können.

Ferne Zukunft

Lost Highways. Einige Wege führten in die Irre, vielleicht vorläufig oder scheinbar:

- **Aktive Immunisierung.** Sechs Prozent Meningoenzephalitiden im ersten Anlauf ließen diesen Ansatz auf Anhieb zu riskant erscheinen (Sternner et al., 2016);
- **Nootropika.** Da sie vor der kognitiven Wende der Alzheimer-Ära in ohne modernen Ansprüchen genügende Einführungsstudien gegen altersassoziierte „hirnorganische Psychosyndrome“ verwandt worden waren, genießen sogenannte Nootropika wie Piracetam und Propentophyllin bis auf weiteres keinen Respekt und eine seriöse Wirksamkeitsprüfung darf auf absehbare Zeit nicht erwartet werden. Mit einem kommerziellen Gewinn ist kaum zu rechnen;
- **Calcium-Antagonisten,** z. B. Amlodipin, Isradipin, Nilvadipin und Nimodipin übertreffen die symptomatische Wirksamkeit der Antidementiva bei neurodegenerativen Hirnerkrankungen nicht;
- **5-HT₂-Rezeptorantagonisten,** z. B. Naftidrofuryl, inhibieren die Plättchenaggregation, vermindern den aeroben Metabolismus und die Kontraktion glatter Muskulatur unter Ischämiebedingungen. Ein überzeugender Nachweis kognitiver Verbesserungen gelang in Phase III-Studien nicht (Andrews et al., 2018);
- **Phosphodiesterase-Inhibitoren,** z. B. Cilostazol, vermehren cAMP und inhibieren die Plättchenaggregation;
- **Citicolin.** Cytidin-5-diphosphocholin besitzt einen Stellenwert in der Phospholipid-Synthese, verbessert damit die Neuroplastizität und wirkt neuroprotektiv (Alvarez-Sabin et al., 2011; Castagna et al., 2016; Gareri et al., 2015; 2017; Spiers et al., 1996). Die Substanz ist in Russland und Spanien zur Behandlung kognitiver Störungen zugelassen, nicht aber in Deutschland;
- **Phytopharmaka,** z. B. Ginkgo biloba, Hyperzin A, Vinpocetin sollen unter anderem neuroprotektiv wirken (Farooq et al. 2017). Die Datenlage ist für Ginkgo biloba EGb 761® am umfangreichsten und erstreckt sich auch auf andere Indikationsbereiche (Spiegel et al., 2018);
- **Actovegin®** wird durch Ultrafiltration aus Kalbsblut hergestellt und enthält angeblich 200 bioaktive Bestandteile, darunter keine Proteine. Nach Herstellerangaben

Antidementiva – die Gruppe der Cholinesterase-Inhibitoren



Quelle: Prof. Dr. Hans Förstl

Abbildung 2: Die Stressbedingungen einer manifesten Demenz führen zu einer neuronalen Übererregung, die durch Cholinesterase-Inhibitoren und Memantin synergistisch abgemildert werden kann.

eignet es sich zur Behandlung kognitiver Störungen bei Demenz und zur Therapie der diabetischen Polyneuropathie, indem es die zelluläre Aufnahme von Sauerstoff und Nährstoffen sowie die Durchblutung steigert (Guekht et al., 2017).

- **Cerebrolysin®** ist eine aus Schweinehirnen gewonnene Peptidmischung, die unter anderem BDNF, NGF, GDNF und CNTF enthält. Regenerative Prozesse sollen damit verbessert und die kognitive Leistung nach Schlaganfall erhöht werden. Das Präparat wird in Österreich empfohlen (Gauthier et al., 2015).

- **Komplexe Cocktails nach traditionellen Rezepten**, z. B. aus der Ming-Dynastie mit Ginseng, Rehmannia glutinosa, Angelica polymorpha, Atractylodes macrocephala, Glycyrrhiza uralensis, Ziziphus jujube und Polygala tenuifolia (Ong et al., 2018); der TCM mit Hirudo, Cornu saigae tataricae, Mesobuthus martensii, Eupolyphaga seu steleophaga, Calculus bovis artefactus, Paeoniae rubrae, Radix astragali, Radix salviae miltiorrhizae, Rhizoma Chuanxiong, Radix angelicae sinensis, Radix polygalae, Prunus persica, Carthamus tinctorius und Rhizoma acori tatarinowii (Pakdaman et al., 2018); oder aus der ayurvedischen Medizin mit Withania somnifera, Curcuma longa, Bacopo monnieri, Convolvulus pluricaulis, Evolvulus alsinoides, Centella asiatica und Commiphora mukul (Farooqui et al., 2018).

- **Benzodiazepine**. Anxiolytika, Sedativa, Schlafmittel befördern die Entstehung einer Demenz. Tierexperimentelle Hinweise können jedoch so interpretiert werden, als sei der zerebrale Funktionszustand der tief schlafenden Alzheimer-Maus mit Benzodiazepinen teilweise wieder zu normalisieren (Busche et al., 2017).

Laufende Phase-III-Studien. Nur 26 Substanzen befanden sich Anfang 2018 in Phase III (Cummings et al., 2018), zwei Drittel zielten auf eine Krankheits-Modifikation:

- **BACE-Inhibitoren.** CNP520; Elenbecestat; JNJ-54861911; LY3314814; Solanezumab; Verubecestat;
- **Monoklonale Antikörper.** Aducanumab; Crenezumab; Gantenerumab; Solanezumab;
- **Andere Immuntherapien.** Azeliragon (TTP488); Cromolyn und Ibuprofen (Mastzellstabilisation und NSAID); Immunglobulin;
- **Amyloid-Aggregations-Inhibitor.** Natrium-Oligomannurat (GV-971);
- **Tau-Aggregations-Inhibitor.** TRx0237 (LMTX);

- **Neurotransmitter-basiert.** AVP-761 (Sigma-1-Rezeptor und NMDA-Rezeptor Antagonist); Escitalopram (SS-RI); ITI-007 (5HT2-Antagonist); Methylphenidat; Nabilon (Cannabinoid-Rezeptor); Octahydroaminoacridin-Succinat (Cholinesterase-Inhibitor); Suvorexant (Orexin-Rezeptor-Antagonist); Zolpidem;

- **Omega-3-Fettsäuren.** Icosapent-Ethyl;

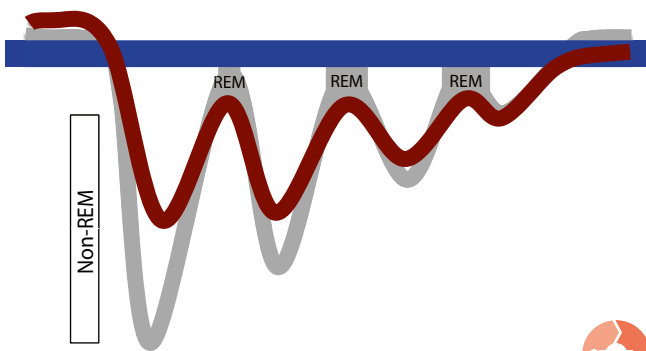
- **Hormon.** Humulin (intranasales Insulin).

Als hauptsächliche methodische Probleme in den Längsschnittstudien zur Modifikation des Krankheitsverlaufes wurden identifiziert (Ritter et al., 2018): Fehldiagnoserate im Frühstadium (über 20 Prozent); Variabilität des natürlichen Krankheitsverlaufes; unzureichende Erfassung exekutiver Störungen; multifaktorielle Krankheitsgrundlagen; fehlende Repräsentativität der untersuchten Stichproben. Man trauert den Zeiten nach, zu denen demente Patienten noch richtig dement waren und Placebo-Gruppen sich zuverlässig verschlechterten.

Künftige Studien. Derzeit sind 89 „Alzheimer-Studien“ bei clinicaltrials.gov registriert, für die noch nicht mit einer Rekrutierung begonnen wurde. Fünf Studien verfolgen immunologische Ansätze. In vier Projekten ist geplant, wieder die Wirkung von Cholinesterase-Hemmern oder Memantin zu untersuchen; vier Studien sind auf Neurotransmitter ausgerichtet und in sieben soll die Wirkung anderer, z. B. neuroprotektiver pharmakologischer Prinzipien geprüft werden. Fünf Studien planen die Untersuchung elektrischer (z. B. DBS), fünf die Prüfung anderer physikalischer Interventionen (z. B. „Photobiomodulation“, Laser-Stimulation).

Wenn die Revolution nicht stattfindet – wovon man vorsichtshalber ausgehen sollte – so gibt es doch Hoffnung. Vergleiche aus den letzten Jahrzehnten ergaben Hinweise auf einen deutlichen Rückgang der altersbezogenen Demenzraten. Dabei ist anzunehmen, dass das wachsende Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung in der westlichen Welt (Cations et al., 2018) und auch die bessere medizinische Versorgung modifizierbarer Risikofaktoren (Lafortune et al., 2016) zu diesem Trend beigetragen haben – und damit allerdings auch zu einer weiter steigenden Lebenserwartung (Hauptrisikofaktor für die Manifestation einer Demenz). Im Detail konnte allerdings noch nicht der einheitliche und robuste wissenschaftliche Beweis einer signifikanten Auswirkung der besseren Diabetes mellitus-2-Behandlung (Sastre et al., 2017) oder einer Blutdrucksenkung (Hernandorena et al., 2017; Zonneveld et al., 2018) auf kognitive Leistung und Demenz erbracht werden.

Schlafmittel und schlechter Schlaf



Quelle: Prof. Dr. Hans Förstl

Abbildung 3: Das glymphatische (gliale Lymph-) System kann die nächtliche Reinigung des Gehirns nur leisten, wenn die Tiefschlafphasen des Non-REM-Schlafes erreicht werden. Dies wird durch Benzodiazepine und Z-Substanzen zuverlässig verhindert.

Nachbemerkung zum Schlaf. Da der Mensch nächtens oft unaufmerksam ist, misst er dem Schlaf oft nur geringe Bedeutung zu, auch für geistige Leistungsfähigkeit und Demenzrisiko. Neben epidemiologischen Hinweisen gibt es eine Reihe neurobiologischer Erkenntnisse, die den Zusammenhang von Schlafstörungen und kognitiven Defiziten plausibel erscheinen lassen (Busche et al., 2017; Feld et al., 2017). Die Schlafqualität im mittleren Lebensalter, Amyloid-Ablagerung und Demenzrisiko werden unter anderem von Aquaporin4-Polymorphismen beeinflusst (Rainey-Smith et al., 2018), die möglicherweise geeignete Targets für eine pharmakologische Intervention darstellen (Hubbard et al., 2017; Verkman et al., 2017).

Astrozytäres Aquaporin4 an Glia limitans externa und den perikapillären Virchow-Robinschen Räumen eröffnet im Tiefschlaf den glymphatischen Fluss durch das Interstitium unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke und fasziliert damit die Entsorgung pathologischer Proteine wie z. B. beta-Amyloid (Nakada et al., 2017), aber nur wenn man gut schläft und die Schlafarchitektur nicht mit Benzodiazepinen und Z-Substanzen korrumpiert.

E-Mail-Kontakt: hans.foerstl@tum.de

Literatur

- Alvarez-Sabin J et al. (2011) Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*.
- Andrews M et al. (2018) 5HT6 antagonists in the treatment of Alzheimer's dementia: current progress. *Neurol Ther*.
- Busche MA et al. (2017) Wie Schlaf und Alzheimer zusammenhängen: Insomnie, amnesie und Amyloid. *Nervenarzt*.
- Castagna A et al. (2016) The CITRIVAD study: CITlicoline plus RIVAstigmine in elderly patients affected with dementia study. *Clin Drug Invest*.
- Cationa M et al. (2018) What does the general public understand about prevention and treatment of dementia? A systematic review of population-based surveys. *PLOS one*.
- Cummings J et al. (2018) Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's & Dementia*.
- Farooq MU et al. (2017) Pharmacotherapy for vascular cognitive impairment. *CNS Drugs*.
- Farooqui AA et al. (2018) Ayurvedic medicine for the treatment of dementia: mechanistic aspects. *Evid Based Complement Alternat Med*.
- Feld GB et al. (2017) Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Curr Opin Neurobiol*.
- Förstl H (2012) Gut leben & sterben mit Alzheimer. *Kursbuch*.
- Gareri P et al. (2015) The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Intervent Aging*.
- Gareri P et al. (2017) The Citicholinage study: citicoline plus cholinesterase inhibitors in aged patients affected with Alzheimer's disease study. *J Alzheimers Dis*.
- Gauthier S et al. (2015) Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*.
- Guekht A et al. (2017) ARTEMIDA trial (a randomized trial of efficacy, 12 months inter-national double-blind actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke*.
- Hernandorena I et al. (2017) Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia. *Expert Opin Pharmacother*.
- Hubbard JA et al. (2018) The role of aquaporin-4 in synaptic plasticity, memory and disease. *Brain Res Bull*.
- Lafortune L et al. (2016) Behavioural risk factors in mid-life associated with successful ageing, disability, dementia and frailty in later life: a rapid systematic review. *PLOS one*.
- Nakada T et al. (2017) Aquaporin-4 functionality and Virchow-Robin space water dynamics: physiological model for neurovascular coupling and glymphatic flow. *Int J Mol Sci*.
- Ong W-Y et al. (2018) Qi Fu Yin – a Ming dynasty prescription for the treatment of dementia. *Molecular Neurobiology*.
- Pakdaman H et al. (2018) Efficacy and safety of MLC601 in patients with mild to moderate Alzheimer disease: an extension 4-year follow-up study. *Dementia Geriatr Cogn Disord Extra*.
- Rainey-Smith SR et al. (2018) Genetic variation in aquaporin-4 moderates the relationship between sleep and brain A β -amyloid burden. *Translational Psychiatry*.
- Ritter A et al. (2018) Neuroscience learning from longitudinal cohort studies of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*.
- Sastre A et al. (2017) Effect of the treatment of type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Spiegel R et al. (2018) Ginkgo biloba extract EGb 761® alleviates neurosensory symptoms in patients with dementia: a meta-analysis of treatment effects on tinnitus and dizziness in randomized, placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*.
- Spiers PA et al. (1996) Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol*.
- Sterner RM et al. (2016) Active vaccines for Alzheimer disease treatment. *J Am Med Dir Assoc*.
- Verkman AS et al. (2017) The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opin Ther Targets*.
- Zonneveld TP et al. (2018) Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*.

PROF. DR. HANS FÖRSTL



Geboren 1954 in München. Dort auch Studium der Humanmedizin und anderer Fächer bis 1982. Danach kurz Mikrobiologie und bis 1987 Neurologie. Facharzt für Neurologie, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Langjähriges Interesse an Demenz. C3-Professur am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Lehrstuhl für Psychiatrie an der University of Western Australia. Seit 1997 Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München.

