

Asmus Finzen

Früh- und Risikodiagnostik bei Demenz – warum, wie?

Wer sich für Früh- und Risikodiagnostik von Demenzerkrankungen einsetzte, musste noch vor wenigen Jahren mit Ablehnung und Widerstand rechnen. Frühzeitige Diagnosen seien angesichts der schlechten Prognose der Alzheimerschen Erkrankung sinnlos, ja schädlich. Wer wolle mit 60 Jahren wissen, dass sein Risiko, mit 70 an Alzheimer zu erkranken, erhöht ist; und welcher Patient mit einer leichten kognitiven Störung (MCI) wolle schon wissen, dass er in einigen Jahren mit Wahrscheinlichkeit an einer Demenz erkranken werde. Abgesehen davon, dass solche Argumente lebensfremd sind, sind sie medizinisch unsinnig. Denn es geht dabei nicht nur um die Sicherung der Diagnose einer Alzheimer-Demenz, sondern auch um eine Abgrenzung zur vaskulären Demenz und zur Altersdepression. Zwar ist es richtig, dass Demenzen vom Alzheimer-Typ nach dem derzeitigen Stand der Medizin nicht geheilt werden können. Heilbarkeit und Behandelbarkeit sind aber unterschiedliche Dinge. Demenzerkrankungen sind behandelbar, wenn auch nur symptomatisch. Aber die Chancen der Behandlung sind umso besser, je früher man damit beginnt.

Dabei geht es nicht um die Intervention mit Medikamenten. Die Demenzentwicklung kann in der Phase der leichten kognitiven Störung um Jahre hinausgeschoben werden, oder – je nach Lebensalter – ganz vermieden werden: durch gesunde Gestaltung der Lebensführung, letztlich um Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie die Lebenserwartung generell erhöhen. Entsprechend sind körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, geistige Aktivität, ausreichend Schlaf, Nichtraucher, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, mäßiger Gebrauch von Alkohol – neben der Behandlung von Diabetes und Hypertonie – wichtige Marksteine der Demenz-Prophylaxe.

Früh- und Risiko-Diagnostik

Seit die Demenztherapeuten erkannt haben, dass die präventiven und therapeutischen Möglichkeiten um so größer sind, je früher die Diagnose gestellt wird, ist Frühdiagnose, wie es auf dem Kopenhagener Welt Alzheimer Kongress 2014 hieß, zum neuen Mantra der Demenztherapeuten geworden.

Die Alzheimer-Demenz wird im medizinischen Alltag klinisch diagnostiziert. Dabei wird die fachärztliche Untersuchung durch die neuropsychologische Testung ergänzt

und erhärtet. Zur weiteren Absicherung werden Magnet-Resonanz-Tomographien (MRT) und Liquor-Analysen (CSF) durchgeführt. Diese Untersuchungen sind in ihrer Gesamtheit zeit- und kostenaufwendig. Für die Kranken sind sie belastend. Ausserdem lässt ihre Zuverlässigkeit zu wünschen übrig: Ihre Validität beträgt 60 bis höchstens 80 Prozent. Das bedeutet, dass jede dritte Diagnose falsch ist, dass jeder dritte Kranke nicht erfasst wird oder – noch schlimmer – jeder dritte Untersuchte fälschlich als krank diagnostiziert.

Die Unsicherheit der etablierten Diagnoseverfahren ist um so größer, je weniger weit die klinisch erfassbare Krankheitssymptomatik fortgeschritten ist. Forscher und Ärzte versuchen deshalb seit Jahren, ein einfaches Diagnose-Verfahren zu entwickeln, das die Kranken wenig belastet und zugleich zuverlässig (spezifisch und sensitiv) ist – und dass es erlaubt, nicht nur die manifeste Form der Erkrankung zu diagnostizieren, sondern auch ihre Frühstadien. Der Bedarf besteht: Demenz-Sprechstunden und Memory-Kliniken berichten von einem zunehmenden Zustrom von besorgten Patienten mit subjektiven Gedächtnisstörungen. Im Internet werden zahlreiche mehr oder weniger seriöse Untersuchungen und Tests angeboten. In Kopenhagen hatten die Vorträge zur Frühdiagnostik das größte Medienecho – darunter auch ein Versuch, die Demenzerkrankungen und ihren Verlauf durch Untersuchung des Augenhintergrundes festzustellen.

Alzheimer-Diagnostik im Blut/Serum

Die Suche nach einem einfachen zuverlässigen diagnostischen Verfahren konzentriert sich seit einigen Jahren auf entsprechende Indikatoren im Blut bzw. im Serum. Leider ist es bisher nicht gelungen, ein Verfahren zu entwickeln, das diese Anforderungen erfüllt. Der österreichische Alzheimer-Forscher Joseph Marksteiner stellte unlängst auf dem Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie (2013) fest: die Frage nach der Alzheimer-Diagnose aus dem Blut, die wir uns alle wünschen, sei offen. Sie sei praktisch nur über die Proteomics möglich, wenn man an die 100 Proteine Mithilfe von Biomarkern bestimme. Das aber sei in jeder Hinsicht zu aufwendig. Man könne aber die genannte Zahl von durch sorgfältige Filterung auf eine geringere Zahl ausgewählter Eiweiße reduzieren, die besonders aussagekräftig für die Alzheimerdiagnostik seien – und die sich Mithilfe von Biomarkern bestimmen ließen. Diesen Weg haben in den letzten Jahren mehrere wissenschaftliche Arbeitsgruppen beschritten. In diesem Jahr ist Bewegung in die Szene gekommen: Zu Be-

ginn des Jahres wurde ein solcher Ansatz einer amerikanischen Gruppe in Nature Medicine (2014) beschrieben. Im Frühjahr folgte die Veröffentlichung einer englischen Gruppe in Alzheimer's and Dementia, und im Sommer erklärte das deutsche Start-up-Unternehmen Predemtec (Hennigsdorf bei Berlin), dass es an der Entwicklung eines solchen Testes arbeite.

Das amerikanische Team unter der Leitung von Howard Federoff (Mapstone et al. 2014) von der Georgetown Universität (Washington D.C.) griff im Rahmen ihrer Studie zunächst auf 525 Teilnehmer einer Altersstudie zurück. Im Verlauf von fünf Jahren erkrankten 28 Teilnehmer entweder an einem manifesten Morbus Alzheimer oder an amnestischen milden kognitiven Einschränkungen (MCI), die als Vorstufe der Erkrankung zu werten sind. 46 Teilnehmer waren bereits zu Beginn der Studie erkrankt. Die Forscher führten im Serum von 53 Studienteilnehmern mit MCI oder Demenz und einer Kontrollgruppe an 53 Senioren, die gesund geblieben waren, eine umfassende Inventur der Lipide durch. Sie gingen davon aus, dass bei der Zerstörung von Nervenzellen im Gehirn einige in den Zellmembranen vorhandenen demenz-spezifischen Lipide ins Blut freigesetzt würden. Tatsächlich konnten die Patienten mit manifester Alzheimer Demenz oder der Vorstufe anhand von 10 Phospholipiden im Blut identifiziert werden. Die Forscher geben eine diagnostische Genauigkeit von 90% an. Sie hoffen, dass ihr Verfahren in etwa zwei Jahren so ausgereift ist, dass man es in klinischen Studien zu verwenden kann.

Die englische Arbeitsgruppe unter Leitung von Abdul Hye (2014) von der Alterspsychiatrischen Abteilung des Londoner Kings College arbeitet an der Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen durch die Untersuchung von Plasmaproteinen. Sie sorgte beim Kopenhagener Welt-Alzheimer-Kongress (2014) und der gleichzeitigen Veröffentlichung in der Online-Ausgabe der Zeitschrift Alzheimer's and Dementia (2014) für Aufsehen. Sie versuchten, durch die Untersuchung von Biomarkern im Plasma Aussagen zum Demenzverlauf zu machen. Die englischen Wissenschaftler isolierten bei einer Gruppe von fast 1.200 Probanden 26 Proteine, die dafür in Frage kamen. 16 davon standen nach ihrer Einschätzung im Zusammenhang mit der Schwere der Krankheit und negativen kognitiven Entwicklungen. Für die Untersuchung der MCI-Gruppe wurden schließlich zehn Plasmaproteine ausgewählt. Diese zehn Marker haben nach Aussage der Forscher eine Vorhersagegenauigkeit (Accuracy) von 87%, eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 88%. Ihre eher bescheidene Schlussfolgerung: Solche Biomarker können sich für die Diagnostik von Patienten mit

milden kognitiven Symptomen und Störungen der Merkfähigkeit als nützlich erweisen.

Die Wissenschaftler der deutschen Predemtec GmbH haben aufgrund der Literatur zunächst 18, dann 12, und nach eingehender Prüfung, schließlich 6 solcher Proteine ausgewählt; und dann das Blut/Serum von Alzheimer-Patienten, Kranken mit leichten kognitiven Störungen (die später etwa zur Hälfte an Demenz erkranken) und Gesunden untersucht. In der Zusammenschau der ausgewählten Faktoren hat sich eine hohe Zuverlässigkeit der Diagnostik der Kranken in Abgrenzung von den gesunden Personen ergeben. Auch die Abgrenzung der Demenz-Risikogruppe unter den Personen mit einer leichten kognitiven Störung – sowie die Differentialdiagnose zu vaskulären Demenzen und Altersdepressionen – ist ausreichend zuverlässig. Mit anderen Worten: es ist gelungen, einen zuverlässigen und wenig aufwendigen Bluttest zur Diagnostik sowie zur Früh- und Risikodiagnostik zu entwickeln, der Mithilfe der Elisa-Technik auch einfach und kostengünstig im Alltag angewendet werden kann.

Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass eine dieser Gruppen – oder alle drei – in den nächsten Jahren einen praxistauglichen Test zur Frühdiagnostik der alzhaimerschen Erkrankung und anderer Demenzen präsentieren werden.

Quellen

[DGPPN/DGN-S3-Leitlinie "Demenzen", 2016](#)

Abdul Hye, Joanna Riddoch-Contreras, Alison L. Baird, Nicholas J. Ashton, Chantal Bazenet, Rufina Leung, Eric Westman, Andrew Simmons, Richard Dobson, Martina Sattlecker, Michelle Lupton, Katie Lunnon, Aoife Keohane, Malcolm Ward, Ian Pike, Hans Dieter Zucht, Danielle Pepin, Wei Zheng, Alan Tunnicliffe, Jill Richardson, Serge Gauthier, Hilikka Soinine¹, Iwona Kłoszewska, Patrizia Mecocci¹, Magda Tsolak, Bruno Vellas, Simon Lovestone: Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers and Dementia* (2014). Online Advance Publication. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1749.

Mark Mapstone, Amrita K Cheema, Massimo S Fiandaca, Xiaogang Zhong, Timothy R Mhyre, Linda H MacArthur, William J Hall, Susan G Fisher, Derick R Peterson, James M Haley¹, Michael D Nazar¹, Steven A Rich, Dan J Berlau, Carrie B Peltz, Ming T Tan⁶, Claudia H Kawas & Howard J Federoff: Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nature Medicine* (2014). Online Advance Publication.

doi:10.1038/nm.3466

Joseph Marksteiner (2013): Demenz: Forschungsergebnisse der letzten Jahre. Vortrag beim Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie 2013

Predemtecdx: Pesseerklärung vom 31.7.2014; www.Predemtecdx.com

Shirley Wang: Alzheimer' Disease Figth Focuses on Preventive Treatment. Wall Street Journal Online, 16.7.2014