Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Matthias W. Riepe
Prof. Dr. med. Lutz Frölich
Dr. theol. h.c. Jürgen Gohde
Dr. med. Harald Herholz MPH
Prof. Dr. med. Frank Jessen
Prof. Dr. rer. pol. h.c. Herbert Rebscher
Dr. med. Jürgen Bausch

Symptome der frühen Alzheimer-Krankheit und neue Behandlungsoptionen

Zusammenfassung

Aufgrund der demografischen Entwicklung der Weltbevölkerung wird zukünftig ein deutlicher Anstieg an Personen mit Alzheimer-Krankheit erwartet. Biologische Veränderungen liegen bei dieser Erkrankung bereits vor der klinischen Manifestierung vor – dies bietet eine Chance bei Risikopopulationen und zur Primärprävention klinischer Symptome. In frühen Stadien der Erkrankung sind die Patient:innen im Alltag autonom, teils sogar noch berufstätig. Hier bietet sich die Chance zur Sekundärprävention und für krankheitsmodifizierende Therapien.

Der Einzug von Blutbiomarkern in die Diagnostik sowie eine Zulassung krankheitsmodifizierender Therapien können zukünftig die Herangehensweise bei dementiellen Erkrankungen grundlegend ändern. Dabei wird der Früherkennung von Frühstadien der Alzheimer-Erkrankung eine besondere Bedeutung zukommen. Die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit, Aufklärung und Beratung der Betroffenen sowie Prävention und Frühtherapie sind die Zukunft einer altersgerechten Medizin.

Der medizinische Fortschritt im Bereich der Alzheimer-Krankheit erfordert daher eine andere gesamtgesellschaftliche und medizinische Gewichtung mit Umdenken hin zur Umgestaltung von Diagnose und Therapie in frühen Stadien der Erkrankung.

Schlüsselwörter

Alzheimer-Krankheit, Demenz, Diagnostik, Biomarker, Bildgebung, kognitive Testung, krankheitsmodifizierende Therapien, DMT

Crossref/doi

http://doi.org/10.24945/MVF.03.23.1866-0533.2515

Um die öffentliche Diskussion zu grundlegenden Themen hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Versorgung von Demenzpatient:innen zu etablieren, die konkreten Handlungsbedarf aufzeigen, hat sich zu Beginn des Jahres 2020 das „Interdisziplinäre Diskussionsforum zu ethischen, ökonomischen und medizinischen Herausforderungen vor Krankheitsausbruch einer Demenz“ zusammengefunden. Aktuelle Entwicklungen im therapeutischen Bereich werden ebenso wie ethische Probleme, Versorgungslücken und spezielle Themen wie der Einsatz von Biomarkern zur Risikostratifizierung der Patient:innen in der Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit diskutiert. Fachübergreifende Expertise erfolgt durch unterschiedliche Akteure und Expert:innen des Gesundheitswesens aus den Bereichen Wissenschaft, Ethik, ärztliche Versorgung bzw. Versorgungsträger, Politik sowie Einrichtungen der Selbstverwaltung und forschender Arzneimittelhersteller. In der vorliegenden ersten Publikation wird vor dem Hintergrund aktueller Entwicklungen im diagnostischen Bereich und in Erwartung der möglichen Zulassung krankheitsmodifizierender Therapien speziell auf die Diagnostik von Frühsymptomen der Alzheimer-Krankheit und deren Anforderungen an die Beurteilung der therapeutischen Effektivität fokussiert.

Hintergrund

>> In Deutschland lebten Ende des Jahres 2021 fast 1,8 Mio. Menschen mit Demenz, davon knapp 1,2 Mio. Frauen und 0,6 Mio. Männer (1, 2). Gemäß Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren im Jahr 2019 weltweit bereits cirka 55,2 Mio. Menschen von einer Demenz betroffen, wobei Europa mit 14,1 Mio. Demenzerkrankten an zweiter Stelle liegt. Die Erkrankung ist stark altersassoziiert: So zeigen Daten aus Europa einen Anstieg der Prävalenz von 1,9% bei den 65-69-Jährigen auf über 36% bei den über 90-Jährigen (3).

Die Alzheimer-Krankheit ist mit einem Anteil von bis zu 80% die häufigste Demenzursache (4). Als chronisch-progrediente, degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems wird sie als Kontinuum verstanden, in dem unterschiedliche Symptomcluster die Stadien der Erkrankung definieren (5). Der klinischen Manifestation und dem testpsychologischen Nachweis, erfasst mit den bisher zur Verfügung stehenden kognitiven Testverfahren und Methoden zur Erfassung der Alltagskompetenz, geht eine langjährige präklinische Phase voraus (6). Die Phase des Übergangs von der Phase des Kontinuums ohne klinische Symptome zu einer nachweisbaren klinischen Symptomatik kann neben Gedächtnisstörungen begleitet sein von unspezifischen psychiatrischen Symptomen, z. B. Antriebsminderung oder gedrückter Stimmung. Aus methodischen Gründen sind Art und Ausmaß dieser Symptome in dieser Übergangsphase nur unzureichend erfassbar. Zu Beginn einer eindeutigen klinisch manifesten Alzheimer-Krankheit treten spezifische Beeinträchtigungen der Konsolidierung episodischer Gedächtnisleistungen auf (amnestisches MCI). Die globalere milde neurokognitive Störung wird diagnostiziert, wenn mindestens eine Domäne kognitiver Leistungsbereiche beeinträchtigt ist bei im Wesentlichen erhaltener Alltagskompetenz. Die leichte kognitive Störung und die milde neurokognitive Störung sind somit Syndrome im Zwischenbereich zwischen normaler Leistungsfähigkeit und Demenz (7). Bei weiterer Progredienz der Erkrankung entwickelt sich eine Demenz, d. h. eine so deutliche Beeinträchtigung kognitiver Leistungsbereiche, dass die Alltagskompetenz gestört ist (Abb. 1).

Das früheste Symptom der klinischen Alzheimer-Erkrankung ist die Beeinträchtigung der Konsolidierung episodischer Gedächtnisleistungen, manchmal begleitet von einer uncharakteristischen, teils reaktiven, teils biologisch begründbaren unspezifischen neuropsychiatrischen Symptomatik. Im Falle der leichten neurokognitiven Störung (ICD-11) oder der milden neurokognitiven Störung (DSM-5) können Defizite in ein oder mehreren Bereichen vorliegen – bei Nachweis spezifischer Biomarker (s. u.) ist dies die alzheimerbedingte leichte kognitive Störung. Im Gehirn oder im Liquor cerebrospinalis (CSF) sind charakteristische Amyloidablagerungen oder Amyloid-Peptide nachweisbar (8). Die Alzheimer-Demenz stellt schließlich das fortgeschrittene Stadium der Alzheimer-Krankheit in der Spätphase der Erkrankung mit zunehmendem Verlust kognitiver Fähigkeiten und Verlust der Selbstständigkeit im Alter durch beeinträchtigte Alltagsfunktionen auf Basis einer irreversiblen strukturellen Schädigung des Gehirns dar.

Neueste Prävalenzschätzungen basierend auf aktuellen Literaturrecherchen und einem Model, welches die biomarkerbestätigte Pathologie der Alzheimer-Krankheit einschloss, verdeutlichen den bislang unentdeckten Anteil an Personen, der sich in einem Frühstadium der Krankheit befindet (9). So wird die Zahl der Personen mit präklinischer Alzheimer-Krankheit weltweit auf zirka 315 Mio. geschätzt, was 17% aller Personen im Alter von ≥50 Jahren entspricht (davon 52% Frauen); die Anzahl an Personen mit prodromaler Alzheimer-Krankheit wird weltweit auf cirka 69 Mio. geschätzt, was 3,7% aller Personen im Alter von ≥50 Jahren entspricht (57% Frauen). Diese Daten sind so interpretierbar, dass die Mehrheit der Personen mit Alzheimer-Pathologie nicht an Demenz leidet, sondern sich in einem frühen Stadium der Krankheit befindet. Vor diesem Hintergrund gewinnen Früherkennung, Aufklärung und Beratung sowie die Frühbehandlung und Prävention von Demenzen an Wichtigkeit, insofern sie von spezifischen Beratungs- oder Behandlungsmöglichkeiten begleitet sind. Insbesondere wird anhand dieser Zahlen das optimale Zeitfenster für die Demenzprävention deutlich (9).

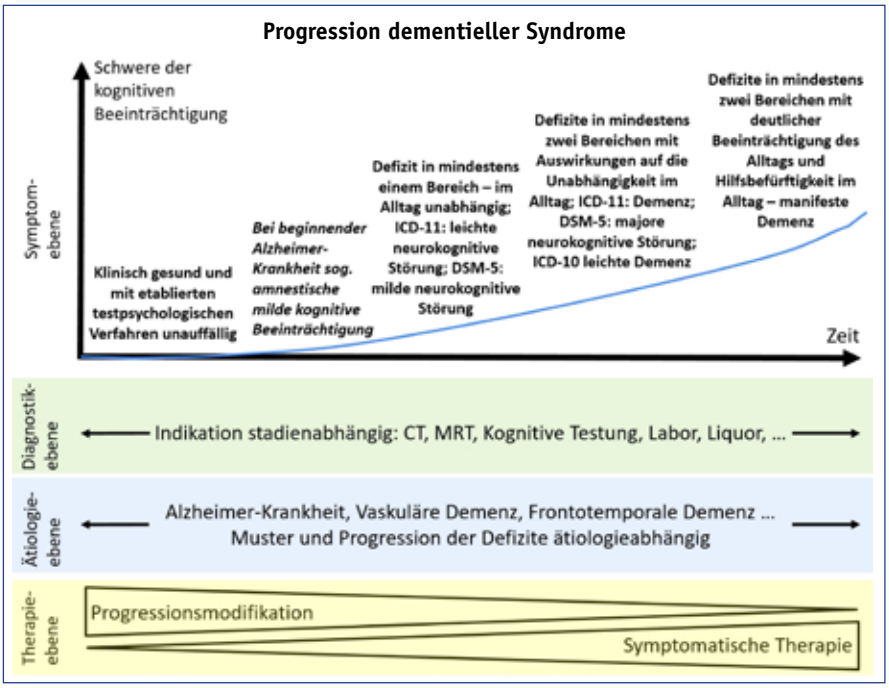


Abb. 1: Progression dementieller Syndrome. Die kognitiven Defizite beeinträchtigen zunächst nicht die Unabhängigkeit im Alltag. Das Klassifikationssystem ICD-11 nennt dieses Stadium leichte kognitive Störung, das System der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft, DSM-5, milde neurokognitive Störung. Im Stadium der Beeinträchtigung der Unabhängigkeit im Alltag wird das Syndrom im Klassifikationssystem des ICD-11 Demenz genannt, im Klassifikationssystem DSM-5 majore kognitive Störung. Im Vorgängersystem ICD-10 bedeutet der Begriff Demenz eine deutliche Beeinträchtigung der Unabhängigkeit im Alltag. Bei der Progression der Symptome der Alzheimer-Krankheit gibt es ein Stadium, in dem ausschließlich eine Beeinträchtigung der Konsolidierung episodischer Gedächtnisleistungen vorliegt – amnestische milde kognitive Beeinträchtigung. Obwohl die Symptomatik ein Kontinuum ist, ist in der Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit zu beachten, dass die frühe klinische Symptomatik eine ausführliche Testung der Gedächtnisleistungen erfordert (Quelle: Riepe; eigene Darstellung).[1]

1: Alle Ärzt:innen der vertragsärztlichen Versorgung und aus ärztlich geleiteten Einrichtungen sind in Deutschland verpflichtet, Diagnosen gemäß des Krankheitsmanuals ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) in der jeweiligen deutschen Version zu kodieren (6). Die geltende Version ICD-10 wurde überarbeitet und ist aktuell als Entwurfsfassung des ICD-11 im Internet als erste Version einer deutschen Übersetzung zugänglich (https://www.bfarm.de ICD/ICD-11). Die Überarbeitung des ICD-10 war insbesondere für die Demenzen und ihre Vorläufersyndrome aufgrund der medizinischen Fortschritte im Bereich der Früh- und Differentialdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen und neuester Erkenntnisse unumgänglich.

Pathogenetischer Prozess der Alzheimer-Krankheit

Im Verlauf des pathogenetischen Prozesses kommt es zu einer zerebralen Autoaggregation von Amyloid-Peptiden zu amyloiden Plaques, der Aggregation von Tau-Fibrillen sowie zu Neuroinflammation, was auf zellulärer Ebene zur Neurodegeneration und klinisch zu kognitivem Abbau führt (10, 11). Gemäß der Amyloid-Kaskaden-Hypothese geht das Auftreten der zerebralen Amyloidablagerungen der Tau-Pathologie voran und gilt als notwendige Bedingung für die Progression der Alzheimer-Krankheit (12). Ferner sind die über Proteinaggregate angestoßenen Veränderungen des Immunsystems ein wichtiger pathogenetischer Faktor als Motor der Neurodegeneration (13). Die beiden neuropathologischen Marker (veränderte Mengen von Amyloid-beta Peptid und Tau-Protein im Gehirn oder dem CSF) sind dabei lange vor Auftreten erster klinischer Symptome nachweisbar.

Wendepunkt in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit: krankheitsmodifizierende Therapien

In Europa sind bislang lediglich Therapien zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit im Stadium der Demenz zugelassen. Diese Medikamente zielen auf eine Besserung oder zumindest Stabilisierung der kognitiven Defizite und der Alltagskompetenz sowie eine Verminderung der mit Demenz einhergehenden Verhaltensstörungen ab.

In den vergangenen 10–15 Jahren wurden intensiv Wirkstoffe entwickelt und beforscht, welche auf die Pathophysiologie der neurodegenerativen Prozesse bei Alzheimer-Krankheit abzielen. Diese sogenannten krankheitsmodifizierenden Therapien (Disease-modifying therapies, DMT) richten sich speziell gegen neuropathologische molekulare Prozesse, die am Anfang der Kaskade der pathologischen Ereignisse stehen, wie z. B. die Amyloidaggregation (14). Daher zielt das Konzept der DMT zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit speziell auf die Frühstadien mit Biomarkern als diagnostische Grundlage ab. Eine Sicherung der Diagnose in frühen Stadien setzt die Untersuchung von Biomarkern voraus, da der Phänotyp, z. B. in Abgrenzung zu kognitiven Defiziten bei depressiven Störungen, allein nicht ausreicht (15).

Früherkennung der Alzheimer-Krankheit: Biomarker-Kandidaten

Für die Chronologie der pathophysiologischen Veränderungen im Verlauf der Alzheimer-Krankheit entwickelten Jack et al. 2010 ein von vielen Befunden gestütztes Modell, welches in den nachfolgenden Jahren mehrfach neu ausgerichtet wurde und wegweisend für die Grundlagen neuer pharmakologischer Interventionen war (5, 16, 17). In diesem wird zwischen Biomarkern für die Amyloid-Pathologie, die Tau-Pathologie und die Neurodegeneration unterschieden (ATN-Klassifikation).

Für die Erfassung der Amyloid-Pathologie können mittels Lumbalpunktion im Liquor das pathologisch relevante Fragment Amyloid

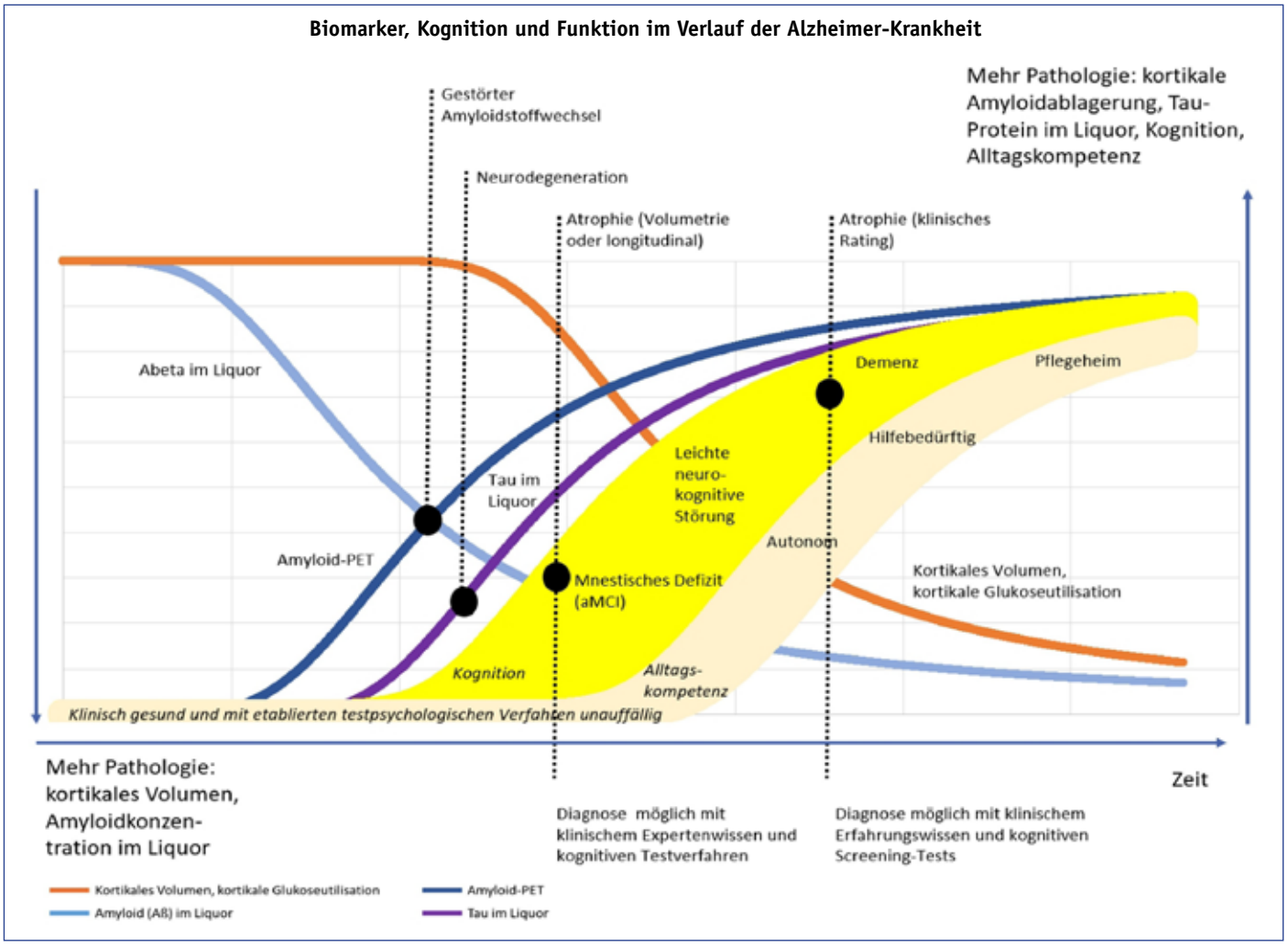


Abb. 2: Adaptiertes Modell zum zeitlichen Verlauf von Biomarker-Auffälligkeiten und erster kognitiver Symptome im Alzheimer-Kontinuum, vgl. auch Abb. 1 (Quelle: Riepe; eigene Darstellung).

beta$_{1-42}$ (Aß$_{1-42}$) und die Aß$_{42/40}$-Ratio bestimmt werden. Die Aß$_{42/40}$-Ratio kann im Vergleich zu Aß$_{1-42}$ die Sensitivität und Spezifität der Detektion der Alzheimer-Krankheit verbessern (18). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Messung des zerebralen Amyloid-Levels mittels Positronenemissionstomographie (PET). Verschiedene Studien konnten eine Korrelation zwischen der zerebralen Amyloid-Tracer-Bindung und einer erniedrigten Aß$_{1-42}$-Konzentration bzw. Aß$_{42/40}$-Ratio im Liquor nachweisen (19, 20).

Der Nachweis des Gesamt-Tau (tTau)-Proteins im Liquor weist auf einen Nervenzellverlust und eine Neurodegeneration hin und korreliert bei der Alzheimer-Krankheit mit der Konzentration des phosphorylierten Tau-Proteins (pTau) im Liquor (18, 21). Die Detektion und Quantifizierung der Tau-Pathologie bei Alzheimer-Krankheit erfolgt dabei anhand der Messung des pTau im Liquor. Zur Erfassung zerebraler Tau-Ablagerung sind bisher nur in Entwicklung befindliche Tau-PET-Tracer in wissenschaftlichem Einsatz. Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen zerebraler Tau-Ablagerung gemessen mittels Tau-PET und Konzentrationen an pTau- und tTau-Protein im Liquor sowie histopathologischem Tau-Nachweis (22–24). Bei Verwendung geeigneter kognitiver Testverfahren gibt es Korrelationen zwischen Biomarkern und Gedächtnisleistungen (25, 26).

Das Muster der Hirnatrophie kann mittels struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) beurteilt werden. Insbesondere die mediale Temporallappenatrophie gilt als typisch für eine Neurodegeneration bei Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit. Mittels Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET kann der zerebrale Glukosemetabolismus dargestellt werden, der auf die synaptische Dysfunktion und das Ausmaß der Neurodegeneration hinweist. Für die Alzheimer-Krankheit typisch sind hier ein Hypometabolismus im medialen Parietallappen (Praecuneus) und in den temporoparietalen sowie frontalen Hirnarealen (27).

Basierend auf dem Modell von Jack et al. ist das aktuelle Verständnis, dass die Erkrankung lange vor Symptombeginn mit Amyloidablagerungen beginnt, die als Erstes durch Liquor- oder PET-Untersuchungen im präklinischen Stadium nachgewiesen werden können. Die Tau-Pathologie breitet sich nachfolgend über die medialen Temporallappen aus und sowohl die Konzentrationen an tTau sowie pTau im Liquor werden im Verlauf dieser Ausbreitung auf andere Gehirnregionen auffällig; *in vivo* kann die Ausbreitung mittels Tau-PET dargestellt werden. Es folgt die Neurodegeneration, deren Folge – die zerebrale Atrophie – mittels MRT sowie die neuronale Funktionsstörung durch FDG-PET nachgewiesen werden können.

Mit der voranschreitenden Neurodegeneration werden neben den Markern von Amyloidstoffwechsel und Neurodegeneration auch kognitive Defizite und zerebrale Atrophie messbar (Abb. 2). Die Beeinträchtigung beginnt als Störung mit einem mnestischen Defizit, in der die Alltagsfunktionen noch ungestört sind. Betroffene können die

zu diesem Zeitpunkt häufig vorliegende unspezifische Beeinträchtigung nicht einordnen; ebenso wenig die aktuell vorherrschende klinische Routineversorgung.

Die Diagnostik mittels Amyloid-PET findet aktuell außerhalb des Forschungskontextes nur sehr beschränkt Anwendung. So wird die Kostenübernahme nur im Rahmen der ENABLE-Studie in der Erprobungsphase durch den G-BA gewährt (28). Gegenstand der Erprobungsstudie ist die Frage, ob Patient:innen mit gesicherter Demenzdiagnose, aber ungeklärter Ursache, von einer zusätzlichen Untersuchung mittels Amyloid-PET profitieren.

Der Einsatz blutbasierter Tests könnte möglicherweise die Früherkennung in hausärztlichen Versorgungsbereichen ergänzen und einen höheren Anteil an Menschen einer qualifizierten Untersuchung in Gedächtnisambulanzen zuführen. Der Einsatz plasmabasierter Biomarker zur Früherkennung ist weniger risikoreich für Patient:innen, weniger aufwendig anzuwenden (auch außerhalb von Fachzentren) und günstiger als z. B. PET, MRT oder die invasive Liquorpunktion, aber noch nicht validiert (29, 30). Blutbasierte Biomarker spielen bislang ausschließlich im Forschungskontext eine Rolle, was sich allerdings in wenigen Jahren mit Zulassung adäquater Biomarker-Tests für die Routinediagnostik und -versorgung ändern könnte.

Sowohl der Einzug von Blutbiomarkern in die Versorgung als auch die Zulassung krankheitsmodifizierender Therapien werden die therapeutische Situation sowie die diagnostische Herangehensweise an dementielle Erkrankungen grundlegend ändern. Die Koordination möglicher Therapien mit den dann notwendigen diagnostischen Verfahren wird schließlich einer institutionellen und präzisen Klärung bedürfen.

Bedarf in der Anpassung des diagnostischen Vorgehens

In den 1980er-Jahren wurden gemäß der gängigen Definition einer Demenz das Vorhandensein alltagsrelevanter Defizite der Patient:innen von erheblichem Ausmaß sowohl für die Diagnosestellung als auch den therapeutischen Ansatz gefordert. In dieser Zeit wurden neuropsychologische Tests in Form zusammengesetzter Skalen eingesetzt, die den Schweregrad der einzelnen klinischen Defizite in multiplen kognitiven Domänen – wie beispielsweise episodisches Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Sprache – durch Aufsummierung der Defizite in diesen Bereichen abbildeten.

Aktuell sind Medikamente in der Entwicklung, welche die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit zum Ziel haben. So werden Wirkstoffe an symptomatischen Patient:innen im Stadium der leichten kognitiven Störung oder leichten Demenz in Phase-III-Studien untersucht (12). Allerdings konnte nur in der neuesten Studie mit einem Arzneimittel, das auf den pathophysiologischen Prozess der Alzheimer-Krankheit abzielt, ein klinischer Wirksamkeitsnachweis erbracht werden. Diese Studienergebnisse (Stand Dez. 2022) zeigen erstmals signifikante klinische Ergebnisse und einen Zusammenhang zwischen einer antikörpervermittelten Verminderung der Amyloidablagerungen im Gehirn und einer gleichzeitigen Verlangsamung des Abbaus geistiger Fähigkeiten bei Alzheimer-Patient:innen in frühen Stadien. Die klinische Relevanz der derzeit bereits publizierten Studienergebnisse ist noch Gegenstand der Diskussion.

Eine mögliche Erklärung für den in früheren Studien fehlenden quantitativen Wirksamkeitsnachweis ist, dass die Medikamente zu spät eingesetzt wurden – nämlich gerade in einem Stadium, in dem bereits Defizite in multiplen Bereichen vorlagen. Hiermit sind zwei Probleme verbunden: Die Progression der Erkrankung wird zeit- und schweregradabhängig in klinischen Skalen unterschiedlich erfasst und entgeht aus Gründen mangelnder Sensitivität so dem Nachweis (31), und zum Zweiten hat der Gewebeschaden möglicherweise schon zu einem so ausgeprägten Zelltod geführt, dass die aus dem Gewebeschaden resultierende klinische Symptomatik nicht mehr relevant beeinflussbar ist.

Wenn denn Evidenz vorliegt, so erfordert die Entwicklung therapeutischer Strategien für frühe Erkrankungsstadien eine Änderung des diagnostischen Vorgehens und der Erfassung der therapeutischen Wirkung. Statt globaler Skalen müssen spezifische und sensitive kognitive Testverfahren eingesetzt werden. Im Fall der Alzheimer-Krankheit sind die frühesten Symptome die Beeinträchtigung episodischer Gedächtnisleistungen und der räumlichen Orientierung in fremden Umgebungen. Andere Symptome, etwa Apraxie und Sprachstörungen, treten erst im weiteren Krankheitsverlauf auf (32). Die kognitive Testung zur Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit muss daher ausführliche Testverfahren episodischer Gedächtnisleistungen bzw. der räumlichen Orientierung einschließen. Ergänzend zu diesen kognitiven Testverfahren müssen Biomarkeruntersuchungen erfolgen (15).

Gleichzeitig – aber unabhängig von diagnostischem Vorgehen und Messung der therapeutischen Wirksamkeit – besteht aus gesundheitspolitischen Gründen und aus Gründen der Akzeptanz in der Breite der Ärzteschaft die Notwendigkeit, die prognostische Bedeutung früher Symptome und die Bedeutung der Biomarkerdiagnostik bei klinischen Symptomen aufzuzeigen.

Das klinische Urteil von Hausärzt:innen hinsichtlich des Vorliegens einer Demenz ist eher spezifisch als sensitiv (33). Hypothetisch – wenn auch bisher nicht untersucht – ist, dass das klinische Urteil von Ärzt:innen mit jahrelanger Erfahrung in der Demenzdiagnostik hinsichtlich des Erkennens einer beginnenden Demenz ebenfalls sehr spezifisch ist – allerdings weniger sensitiv als mit begleitender Anwendung eines auf die Frühdiagnostik ausgerichteten standardisierten Verfahrens. Bisher gehen diese Erkenntnisse nicht in die gestufte Diagnostik der Alzheimer-Krankheit ein.

Gesundheitspolitische Konsequenzen

In den kommenden Jahren ist mit einer beträchtlichen Zunahme von Patient:innen mit Alzheimer-Krankheit zu rechnen. Aufgrund der demografischen Entwicklung werden unter gleichbleibenden Prävalenzraten schätzungsweise im Jahr 2050 bis zu 2,8 Mio. Menschen im Alter ab 65 Jahren in Deutschland an Demenz erkrankt sein (1). Gemäß der Organisation *Alzheimer Europe* werden sich die Zahlen in Westeuropa bis 2040 vermutlich verdoppeln (34), nach Hochrechnungen der WHO im Jahr 2050 weltweit 139 Mio. Menschen mit Demenz leben (35). Diese Zahlen verdeutlichen die Brisanz in der Entwicklung dieser Volkskrankheit, welche als globale epidemische Belastung immense gesellschaftliche, ökonomische und gesundheitspolitische Auswirkungen nach sich zieht. So werden allein die gesellschaftlichen Kosten für Demenz in Europa im Jahr 2010 gemäß Kostenanalysen auf 105,6 Milliarden Euro geschätzt (36).

Wenngleich in Deutschland in den letzten Jahren Fortschritte seitens des Gesetzgebers in die richtige Richtung unternommen wurden, ist insbesondere Aufholbedarf in der Früherkennung zu sehen. So werden beispielsweise mit der Nationalen Demenzstrategie viele Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung gefördert, allerdings mit nur geringem Fokus auf ein frühes Eingreifen. Auch die zunehmende Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung und

Prädiktion von Demenz erfordert ein frühzeitiges Nachdenken unter Einschluss eines Diskurses zu ethischen, sozialen und rechtlichen Aspekten. Daher ist das Erschließen neuer Wege in der Zusammenarbeit zwischen niedergelassenen Ärzt:innen und Expertenzentren sowie auch für Infrastruktur und Logistik gemäß Konsens der Expert:innen des Interdisziplinären Demenzforums dringend erforderlich.

Bereits 2020 hat der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung des Amyloid-PET bei Demenz erlassen (37). Im Februar 2022 folgte dann die Beauftragung der Studienbegleitung zur Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz, um Qualität zu sichern und die Lücke zwischen klinischer Forschung und Versorgungsforschung zu schließen. Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE) begleitet im Auftrag des G-BA die Erprobungsstudie und wird diese auswerten (28). Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sollen dem G-BA eine sichere Entscheidung über den medizinischen Nutzen der Amyloid-PET bei Vorliegen einer Demenz unklarer Genese ermöglichen. Damit wurde ein erster Schritt zur Entscheidungsfindung seitens des Gesetzgebers getätigt, ob diese Untersuchungsmethode als vertragsärztliche Leistung erbracht werden darf und zukünftig von den Kassen bezahlt wird. Für die Umsetzung der Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit für eine nutzbare Therapie sind somit weitere Reformen notwendig, um Diagnosewege zu standardisieren und zu stärken, damit Anreize für Zugang, Leistungsträger und Leistungserbringer abgestimmt sind. Für eine ethisch korrekte Demenzprädiktion wurden bereits Forderungen in der gemeinsamen Stellungnahme deutscher Verbände und Fachgesellschaften formuliert (38). Diese umfasst neue Impulse für eine teilhabeorientierte Verständigung, die Erforschung von Auswirkungen der Prädiktion sowie Leitlinien für Labore und die Beratung als auch Vereinbarungen zu befugten Testanbietern.

Im Rahmen eines geeigneten Maßnahmenkatalogs ist primär zudem unabdingbar, die Alzheimer-Krankheit zu entstigmatisieren. So ist „Alzheimer" bei Patient:innen und Ärzt:innen weiterhin und unmittelbar mit dem Endstadium Demenz verbunden. Anhand des Verlaufs der Alzheimer-Krankheit wird jedoch deren mit steigendem Lebensalter korrelierender Charakter deutlich, der sich über einen relativ langen Zeitraum erstreckt, wobei die Demenz schlussendlich das Endstadium charakterisiert. Dieses wird jedoch oft fälschlicherweise für das Charakteristikum der gesamten Erkrankungsdauer gehalten. Soziale Stigmatisierung und mangelnde Aufklärung hält Patient:innen oftmals davon ab, eigenständig Hilfe zu suchen, was häufig die verspätete Vorstellung der Patient:innen beim Arzt oder der Ärztin zur Folge hat.

Die Sicht auf die Alzheimer-Krankheit erfordert somit eine andere gesamtgesellschaftliche und medizinische Gewichtung. Die Wahl adäquater Messinstrumente zur Testung kognitiver Defizite und die Anwendung von Biomarkern würden die frühzeitige und genaue Identifikation und Diagnose von Patient:innen mit Alzheimer-Krankheit erlauben. Deutschland sollte sich den Chancen sowohl in der Entwicklung als auch der Finanzierbarkeit von Testverfahren mit hoher Testgüte zur Prädiktion von Alzheimer-Demenz unter Verwendung von Biomarkern stellen.

Fazit

Die Bedeutung und Aufgabe der Diagnostik hinsichtlich der Detektion von Demenzerkrankungen hat sich gewandelt. Während es früher die Aufgabe war, ein dementielles Syndrom frühzeitig zu diagnostizieren und charakterisieren, so besteht heute Aufgabe und Herausforderung darin, Erkrankungen, die im Verlauf zu einem dementiellen Syndrom führen, bereits im prädementiellen Stadium zu diagnostizieren. Hierzu sind spezifische kognitive Testverfahren anzuwenden, welche auf die Frühsymptome der Alzheimer-Krankheit bezogen sind, sowie Biomarker.

Sowohl die diagnostischen Instrumente zur Messung der therapeutischen Effektivität im prädementiellen Stadium einschließlich der Auswahl der Endpunkte in klinischen Studien müssen für dieses Stadium sensitiv sein – ansonsten könnte die mögliche Wirksamkeit pathophysiologieorientierter Medikamente unterschätzt werden und dies zu einer gesundheitsökonomischen Fehlbewertung führen.

Die diagnostischen Instrumente zur Messung der therapeutischen Effektivität im prädementiellen Stadium sollten alltagsrelevante Leistungen direkt widerspiegeln („ökologische Validität" des Testverfahrens) – auf diese Weise ist die kognitive Testung identisch mit der Erfassung eines patientenrelevanten Endpunktes. <<

Symptoms of early Alzheimer's disease and new treatment options

Due to the demographic development of the world population, a significant increase in the number of people with Alzheimer's disease is expected in the future. Biological changes are already present in this disease before clinical manifestation – this offers an opportunity in at-risk populations and for primary prevention of clinical symptoms. In early stages of the disease, patients are autonomous in their daily lives, sometimes even still working. This offers the opportunity for secondary prevention and disease-modifying therapies.

The introduction of blood biomarkers in diagnostics as well as the approval of disease-modifying therapies can fundamentally change the approach to dementia in the future. In this context, the early detection of early stages of Alzheimer's disease will be of particular importance. The early detection of Alzheimer's disease, education and counseling of those affected as well as prevention and early therapy are the future of age-appropriate medicine.

Therefore, medical advances in the field of Alzheimer's disease requires a different overall societal and medical emphasis with a shift in thinking towards the redesign of diagnosis and therapy in the early stages of the diseases.

Keywords

Alzheimer's disease, dementia, diagnostics, biomarker, diagnostic imaging, cognitive testing, disease modifying therapies, DMT

Autorenerklärung

Die vorstehende Stellungnahme wurde im Rahmen einer Videokonferenz mit den Autoren der Expertengruppe „Interdisziplinäres Demenzforum" am 16.12.2022 vorgestellt und diskutiert. Die Durchführung der wissenschaftlichen Interdisziplinären Diskussionsforen und die Teilnahme der Autoren wurden seitens der Firma Eisai GmbH, Frankfurt finanziell unterstützt. M. Riepe erhielt für die Erstellung der Publikation ein Honorar, die weiteren Autoren L. Frölich, J. Gohde, H. Herholz, F. Jessen, H. Rebscher, J. Bausch erhielten kein Honorar. Die Autoren erklären, dass keine weiteren Interessenkonflikte vorliegen. Frau Dr. Andrea Rathmann-Schmitz, MEDAHCON GmbH, Bonn, erhielt für das Medical Writing zum Manuskript einen Aufwendungsersatz von der Eisai GmbH.

Literatur

1. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. Selbsthilfe Demenz, Informationsblatt 1: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen; Stand August 2022. 2022. p. 1-8.
2. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. [DZNE]. Faktenzentrale: Demenz; Update: August 2022 [Available from: https://www.dzne.de/aktuelles/hintergrund/faktenzentrale/ (abgerufen am 09.01.2023).
3. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. Selbsthilfe Demenz, Informationsblatt 1, Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen, Seite 2, Datenbasis: Prävalenzraten für Europa aus dem WHO Global Status Report 2021, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes zum 31.12.2021 (Datenbank Genesis, Statistisches Bundesamt, Tabelle 12411-0013). 2022. p. 1-8.
4. Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly-an update. Journal of Alzheimer's disease: JAD. 2006;9(3 Suppl):61-70.
5. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. The Lancet Neurology. 2013;12(2):207-16.
6. Jessen F, Frölich L. [ICD-11: Neurocognitive Disorders]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 2018;86(3):172-7.
7. Frölich L, von Arnim C, Bohlken J, Pantel J, Peters O, Förstl H. [Mild cognitive impairment in geriatric practice: patient orientation, diagnostics, treatment and ethics]. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 2022, Aug 25; doi: 10.1007/s00391-022-02098-4.
8. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. The Lancet Neurology. 2021;20(6):484-96.
9. Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association. 2022; 1–13.
10. Ising C, Heneka MT. Functional and structural damage of neurons by innate immune mechanisms during neurodegeneration. Cell Death & Disease. 2018;9(2):120.
11. Ising C, Venegas C, Zhang S, Scheiblich H, Schmidt SV, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. Nature. 2019;575(7784):669-73.
12. Frölich L, Hausner L. Krankheitsmodifizierende Therapieansätze bei Alzheimer-Krankheit [Disease-modifying treatment approaches for Alzheimer's disease]. Nervenarzt. 2021;92(12):1239-48.
13. Castro-Gomez S, Binder J, Heneka MT. Neuroinflammation als Motor der Alzheimer-Erkrankung [Neuroinflammation as motor of Alzheimer's disease]. Nervenarzt. 2019;90(9):898-906.
14. Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. Alzheimer's & dementia (New York, N Y). 2021;7(1):e12179.
15. Lanza C, Sejunaite K, Steindel C, Scholz I, Riepe MW. Cognitive profiles in persons with depressive disorder and Alzheimer's disease. Brain communications. 2020;2(2):fcaa206.
16. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2016;87(5):539-47.
17. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. The Lancet Neurology. 2010;9(1):119-28.
18. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. The World Journal of Biological Psychiatry. 2018;19(4):244-328.
19. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee S-Y, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Aβ 42 in humans. Annals of Neurology. 2006;59(3):512-9.
20. Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, Parnetti L, Molinuevo JL, Eusebi P, et al. Cerebrospinal Fluid Aβ 42/40 Corresponds Better than Aβ 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2017;55:813-22.
21. Rostamzadeh A, Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädiktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung. Zusammenfassung aktueller Empfehlungen. Der Nervenarzt. 2020;91(9):832-42.
22. Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez-Isla T, Dumurgier J, et al. Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. Neurology. 2016;87(9):920.
23. Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, et al. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. Brain. 2016;139(8):2249-60.
24. Smith R, Wibom M, Pawlik D, Englund E, Hansson O. Correlation of In Vivo [18F]Flortaucipir With Postmortem Alzheimer Disease Tau Pathology. JAMA Neurology. 2019;76(3):310-7.
25. Sejunaite K, Lanza C, Riepe MW. Everyday Memory in Patients with Alzheimer's Disease: Fragmentary and Distorted. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2017;60(4):1489-98.
26. Riepe MW, Karl J, Tumani H, von Arnim CA. Tau-proteins as gender-specific state markers in amnestic mild cognitive impairment. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2010;30(2):93-100.
27. Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, Li J, Rusinek H, Convit A, et al. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD. Neurology. 2005;64(11):1860.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Pressemitteilung Methodenbewertung: Erprobung der Amyloid-PET bei Demenz: G-BA beauftragt Studienbegleitung 2022 [Available from: https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1020/ (abgerufen am 07.11.2022).
29. Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility. Nature reviews Neurology. 2022;18(7):400-18.
30. Smirnov DS, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H, Simrén J, Lantero-Rodriguez J, et al. Plasma biomarkers for Alzheimer's Disease in relation to neuropathology and cognitive change. Acta neuropathologica. 2022;143(4):487-503.
31. Riepe MW, Wilkinson D, Förstl H, Brieden A. Additive scales in degenerative disease-calculation of effect sizes and clinical judgment. BMC medical research methodology. 2011;11:169.
32. Hodges JR. Memory in the dementias. The Oxford handbook of memory. New York, NY, US: Oxford University Press; 2000. p. 441-59.
33. Creavin ST, Noel-Storr AH, Langdon RJ, Richard E, Creavin AL, Cullum S, et al. Clinical judgement by primary care physicians for the diagnosis of all-cause dementia or cognitive impairment in symptomatic people. The Cochrane database of systematic reviews. 2022;6(6):Cd012558.
34. Alzheimer Europe. Who cares? The state of dementia care in Europe Luxembourg 2006 [1-12]. Available from: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_survey_2006_who_cares_the_state_of_dementia_care_in_europe.pdf (abgerufen am 07.11.2022).
35. World Health Organization [WHO]. Global status report on the public health response to dementia 2021 [1-137]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344701/9789240033245-eng.pdf (abgerufen am 07.11.2022).
36. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. The Lancet Neurology. 2016;15(5):455-532.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Erprobungs-Richtlinie Amyloid-PET, in der Fassung vom 6. Februar 2020. 2020.
38. Schicktanz S, Perry J, Herten B, Stock Gissendanner S. [Dementia prediction as an ethical challenge: stakeholders demand counselling standards for Germany]. Nervenarzt. 2021;92(1):66-8.

Danksagung

Die Autoren danken der Eisai GmbH für die Sponsorenschaft der Interdisziplinären Diskussionsforen zur Ermöglichung des Projektes. Die Autoren bedanken sich ferner bei Frau Dr. Rathmann-Schmitz für die redaktionelle Unterstützung und kritische Durchsicht des Manuskripts im Rahmen der Publikationserstellung.

Zitationshinweis

Riepe et al.: „Symptome der frühen Alzheimer-Krankheit und neue Behandlungsoptionen“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (03/23), S. 55–61. http://doi.org/10.24945/MVF.03.23.1866-0533.2515

Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Matthias Riepe
ist Professor für Gerontopsychiatrie an der Universität Ulm nach vorheriger Professur für Gerontopsychiatrie an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, und vorangegangener apl. Professur für Neurologie an der Universität Ulm. Er ist Chefarzt der Abteilung Akutgeriatrie / Gerontopsychiatrie am Bezirkskrankenhaus Günzburg.
Kontakt: Matthias.Riepe@uni-ulm.de



Prof. Dr. med. Lutz Frölich
ist Professor für Alterspsychiatrie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und leitet die Abteilung für Alterspsychiatrie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Von 1987-2003 war er an den Universitäten Würzburg und Frankfurt/Main tätig.
Kontakt: Lutz.Froelich@zi-mannheim.de



Dr. theol. h.c. Jürgen Gohde
ist Mitglied des Beirats des IEGUS – Institut für europäische Gesundheits- und Sozialwirtschaft, Berlin. Er war von 2007-2016 Vorsitzender des Kuratoriums Deutsche Altershilfe.
Kontakt: Gohde@juergen-gohde.de



Dr. med. Harald Herholz MPH
ist Referent der Abteilung Arznei-, Heil- & Hilfsmittel der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen, Frankfurt am Main.
Kontakt: Harald.Herholz@kvhessen.de



Prof. Dr. med. Frank Jessen **ORCID: 0000-0003-1067-2102**
ist Professor für Psychiatrie und Psychotherapie und Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln. Er ist ferner klinischer Forscher am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und Vorsitzender des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen (DNG).
Kontakt: Frank.Jessen@uk-koeln.de



Prof. Dr. rer. pol. h.c. Herbert Rebscher
ist Leiter des Instituts für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (IGVresearch) und Professor für Gesundheitsökonomie und Gesundheitspolitik an der Rechts- und Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der Universität Bayreuth. Von 2004 bis 2017 war er Vorstandsvorsitzender der DAK-Gesundheit.
Kontakt: Herbert.Rebscher@igv-research.com



Dr. med. Jürgen Bausch
ist Kinder- und Allgemeinarzt in einer fachübergreifenden Gemeinschaftspraxis in Bad Soden-Salmünster. Er war Landesvorsitzender beim Hartmannbund Hessen, und 1. Vorsitzender der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen, deren Ehrenvorsitzender er seit 2001 ist. Er hat u. a. in diversen Unterausschüssen und Arbeitsgruppen des Gemeinsamen Bundesausschusses (u. a. Prävention, Arzneimittel) mitgearbeitet und ist Mitglied der Positivlistenkommission des BMG. Kontakt: Juergen.Bausch@gmx.de

