

Wie viel Vergessen ist normal?

Brille verlegt, Schlüssel verloren, Termin verpasst – wo verläuft eigentlich die Grenze zwischen Schusseligkeit und der Alzheimer-Krankheit? Neuropsychologische Tests und moderne bildgebende Verfahren geben Aufschluss.

WIE WAR DAS NOCH GLEICH?
Wenn unser Gedächtnis öfter streikt, muss nicht gleich eine Alzheimer-Demenz dahinterstecken.

Paul ist vergesslich geworden. Ständig sucht der 65-Jährige nach seinen Sachen, weil er sich absolut nicht erinnern kann, wo er diese abgelegt hat. Oder er geht in den Keller und fragt sich dann verwirrt, was er dort eigentlich wollte. Seine Angehörigen sind beunruhigt, drängen Paul dazu, einen Arzt aufzusuchen.

Doch ist ein bisschen Schusseligkeit wirklich so schlimm? Portemonnaie verlegen, einen Geburtstag versäumen – das kann doch mal vorkommen. Und werden solche kleinen »Aussetzer« nicht ohnehin mit dem Alter häufiger? Der Rentner sieht keinerlei Grund zur Beunruhigung – bis er eines Tages vergisst, seinen Enkel von der Schule abzuholen. Das ist ihm noch nie passiert! Nun beginnt auch er zu grübeln: Ist seine Vergesslichkeit noch normal oder leidet er etwa an der Alzheimer-Erkrankung? Sollte er sich doch untersuchen lassen?

Pauls Sorge ist nicht unbegründet, steigt doch das Erkrankungsrisiko für Morbus Alzheimer – so der fachliche Name – in der Altersgruppe ab sechzig deutlich an. Bei jüngeren Menschen ist das Leiden äußerst selten. Bei ihnen sind Gedächtnisstörungen meistens Ausdruck von Stress, Überarbeitung oder Depressionen. Jenseits der 60 nimmt die Zahl der Alzheimer-Patienten jedoch stetig zu: Zwischen 60 und 65 Jahren ist nur etwa jeder Zwanzigste betroffen, bei den über 85-Jährigen bereits jeder Vierte.

DEN NERVENZERFALL BREMSEN

Bei »Alzheimer« handelt es sich um eine neurodegenerative Krankheit, der eine Zerstörung von Nervenzellen in verschiedenen Hirnregionen zu Grunde liegt. So haben die Betroffenen nicht nur Probleme mit ihrem Gedächtnis, sondern auch mit weiteren kognitiven Funktionen wie Sprache, Aufmerksamkeit, räumlicher Orientierung, Denken und Rechnen.

Bis heute ist die gefürchtete Demenzerkrankung unheilbar. Geeignete Thera-

pien zögern jedoch ihren Verlauf um einige Jahre hinaus. So unterstützt etwa eine medikamentöse Erhöhung des Neurotransmitters Acetylcholin im Gehirn den Dialog zwischen den Nervenzellen und bremst somit möglicherweise ihren Abbau. Und: Diese Behandlung ist im Frühstadium der Krankheit zwei- bis dreimal effektiver als später, wenn die Symptome schon voll ausgebildet und die Kontakte zwischen den Nervenzellen bereits zusammengebrochen sind.

Früherkennung ist daher sinnvoll. Zwar gelingt eine endgültige Diagnose bislang nur anhand von Gehirnschnitten – also bei bereits gestorbenen Patienten. Doch neuropsychologische Tests sowie moderne bildgebende Verfahren erlauben es heute, zumindest den Zustand des Gehirns einzuschätzen und so eine Demenzerkrankung von Störungen anderer Ursache abzugrenzen.

Pauls Entscheidung, unsere Gedächtnisprechstunde aufzusuchen, war daher richtig. Hier im Institut national de la santé et de la recherche médicale (IN- ▶

WIE STEHT'S UM DAS GEDÄCHTNIS?

VIELE ÄLTERE MENSCHEN haben ab und zu Schwierigkeiten, sich an bestimmte Fakten oder Ereignisse zu erinnern. Eine solche gelegentliche Vergesslichkeit betrachten Mediziner jedoch als **normale Alterserscheinung** – sofern sie sich nicht oder nur sehr langsam verschlimmert. Bildgebende Verfahren zeigen in diesen Fällen meist eine allgemeine leichte Abnahme des Gehirnvolumens sowie eine Einschränkung der Stirnhirnfunktionen.

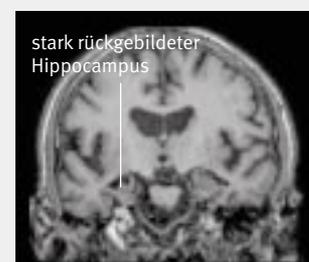
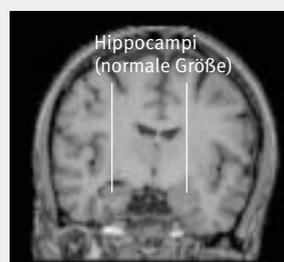
Leichte kognitive Störungen (MCI) zeichnen sich durch eine Häufung derartiger Erinnerungslücken aus. Zudem haben Betroffene Schwierigkeiten beim Abspeichern aktueller Geschehnisse. Auch ihr Gehirn verändert sich: Vor allem Hippocampus und Schläfenlappen schrumpfen. Außerdem lässt die Aktivität des hinteren cingulären Cortex und im Übergang zwischen Schläfen- und Scheitellappen (Temporo-Parietallappen) nach. Die weitere Entwicklung dieser Störungen ist sehr unterschiedlich und sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Nehmen Gedächtnisprobleme und Veränderungen im Denkorgan weiter zu, sprechen Mediziner von der **Alzheimer-Krankheit**. Betroffene leiden unter starker Vergesslichkeit und zunehmenden Schwierigkeiten beim Speichern neuer Informationen. Außerdem ist mindestens eine weitere kognitive Funktion be-

einträchtig, etwa Sprache oder Aufmerksamkeit – im fortgeschrittenen Stadium dann sogar alle. Im Gehirn der Patienten fällt eine deutliche Verkleinerung des Hippocampus sowie des hinteren cingulären Cortex und des Temporo-Parietallappens auf. Die bei MCI-Patienten beobachteten Aktivitätsverluste verstärken sich und dehnen sich auf den Frontalcortex aus.

EINGESCHRUMPELT

Die Alzheimer-Demenz hinterlässt deutliche Spuren im Denkorgan. So verkleinern sich die Hippocampi – zwei für das Gedächtnis essenzielle Strukturen – bei Patienten (rechts) im Vergleich zu Gesunden (links) extrem.



INSERM, ECRIL, UNIVERSITÄT CAEN, FRANKREICH

FRÜHERKENNUNG

▷ SERM) in Caen, Frankreich, nimmt er zunächst an einer vollständigen neuropsychologischen Untersuchung teil.

Zuerst untersucht der Neuropsychologe Pauls Merkfähigkeit. Dazu muss sich der Proband Wörter einprägen und später aus der freien Erinnerung oder assoziativ, also mittels Hinweisen, aufsagen.

Pauls nächste Aufgabe lautet, Zahlen und Buchstaben zu verbinden, die durcheinander auf einem Blatt geschrieben stehen: durch einen Strich von der Ziffer »1«, zum ersten Buchstaben des Alphabets, dem »A«, dann weiter zur »2«, von dort aus zum »B« und so weiter. Der Wechsel zwischen Buchstaben und Zahlen erfordert eine gewisse mentale Flexi-

bilität – und gerade diese ist bei Alzheimer-Patienten, im Gegensatz zu Personen mit normalen Alterserscheinungen, oft eingeschränkt.

In der dritten Runde steht Pauls Konzentrationsfähigkeit auf dem Prüfstand: Der Mann muss zeigen, ob er in der Lage ist, seine Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Aspekt einer Situation zu fokussieren und alles andere auszublenden. Im normalen Leben passiert das beispielsweise, wenn wir einem Gesprächspartner zuhören, ohne uns vom Geplauder in der Umgebung ablenken zu lassen. Im Test zeigt der Neuropsychologe seinem Patienten ein Blatt, auf dem die Namen dutzender verschiedener Farben

geschrieben stehen. Die Schrift ist jedoch jeweils anders gefärbt, als es das Wort vermuten ließe. »Rot« prangt also beispielsweise in blauen Lettern auf dem Papier. Nun soll der Kandidat so schnell wie möglich die Farben der Worte benennen. Keine leichte Aufgabe, muss er doch seine natürliche Tendenz zum Lesen unterdrücken und sich ganz auf die Farben konzentrieren.

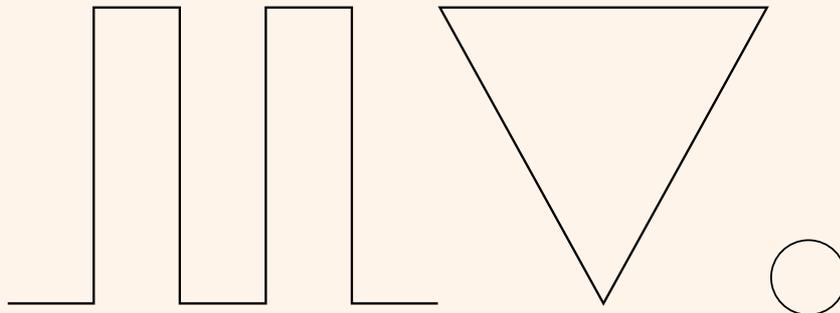
Dann bittet der Neuropsychologe seinen Probanden noch, ein Bild nachzuzeichnen, um seine räumliche Wahrnehmungsfähigkeit unter Beweis zu stellen. Und schließlich soll er Gesten imitieren, diktierter Wörter aufschreiben, sowie einfache Additions- oder Multiplikationsaufgaben lösen, um zu zeigen, wie es um sein allgemeines Denk- und Rechenvermögen bestellt ist.

DIAGNOSTISCHE ZWISCHENBILANZ

Paul schneidet bei den meisten Tests recht gut ab. Allein sein Gedächtnis weist geringe Defizite auf. So kann er nicht alle Wörter wiedergeben, die er sich einprägen sollte, und auch beim Nachzeichnen eines Bilds vergisst er ab und an ein paar Details. Für den Neuropsychologen fallen diese Schwierigkeiten unter leichte kognitive Störungen, die nach der englischen Bezeichnung »Mild Cognitive Impairment« kurz MCI genannt werden. Gemeint sind damit Verluste im Erinnerungsvermögen, welche die altersbedingten übersteigen, jedoch andere kognitive Funktionen nicht in Mitleidenschaft ziehen. Mediziner sehen darin eine Grauzone zwischen den üblichen Altersbeschwerden und der Alzheimer-Krankheit.

Im Klartext bedeutet dies für Paul, dass er sich weiteren Untersuchungen unterziehen muss – auch wenn sein Zustand derzeit nicht Besorgnis erregend ist. Es gilt abzuklären, ob seine leichten kognitiven Beeinträchtigungen mögli-

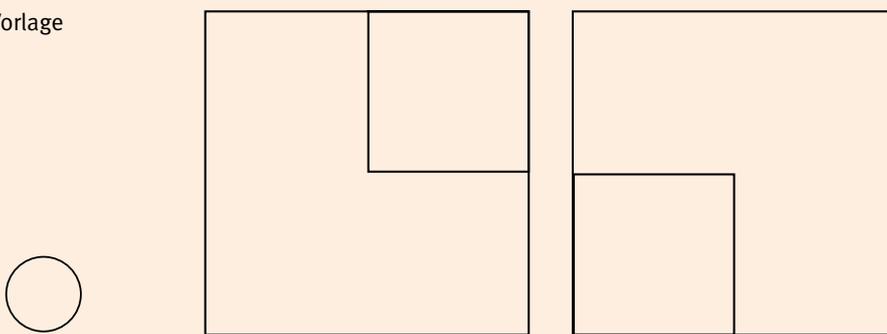
Vorlage



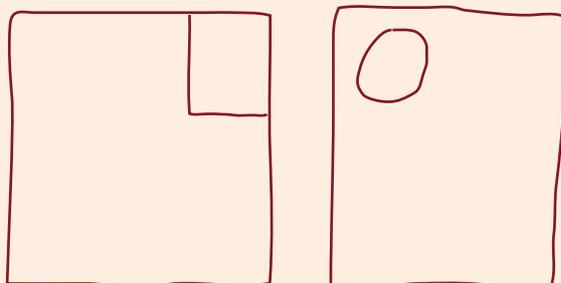
Patientenzeichnung



Vorlage



Patientenzeichnung



GEHIRNGEST, NACH VORLAGE GEDÄCHTNISPRESTUNDE, MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER

VERRÄTERISCHE BILDER

Diese Zeichnungen fertigte eine 53-jährige Patientin aus dem Gedächtnis nach einer zuvor gezeigten Vorlage an. Das Ergebnis deutet auf eine dramatische Abnahme ihrer visuellen Merkfähigkeit hin.

NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS sowie klassische Magnetresonanztomografie (MR) und Positronenemissionstomografie sind noch lang nicht alles, was sich Wissenschaftler bei der Fahndung nach den alzheimerartigen Veränderungen im Gehirn einfallen lassen. Eine recht junge Methode – derzeit noch selten im klinischen Einsatz – ist das diffusionsgewichtete Tensor-Imaging (DTI). Diese spezialisierte MR-Anwendung ist in der Lage, Neuronenbahnen darzustellen. Das Verfahren beruht darauf, dass die normalerweise zufällige Bewegung der Wassermoleküle auf Grund der anatomischen Strukturen im Gehirn eine bevorzugte Richtung annimmt, und zwar entlang der Neuronenfortsätze, den Axonen. Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es unter anderem zu einer Schädigung der Axonmembran, was die gerichtete Molekülbewegung beeinträchtigt. Die DTI-Methode misst diese Veränderung und deckt so Schäden der Nervenzellfortsätze auf – und zwar schon lange bevor die einzelnen Neuronen letztlich absterben.

Neues in Sachen Bildgebung hatte erst im März dieses Jahres auch eine japanische Forschergruppe zu vermelden. Den Wissenschaftlern um Makoto Higuchi vom Riken-Hirnforschungsinstitut in Saitama ist es gelungen, die Amyloid-Plaques im Gehirn von lebenden »Alzheimer-Mäusen« sicht-

bar zu machen. Dazu injizierten sie den Tieren ein Molekül, das die Blut-Hirnschranke überwinden kann und sich an die Proteinablagerungen heftet. Die gespritzte Substanz enthielt radioaktives Fluor-19, das im MRT nachweisbar ist und so die Plaques ans Tageslicht bringt. Beim Menschen liegt der Einsatz dieser Methode allerdings noch in weiter Ferne.

AUCH BIOCHEMISCHE VERÄNDERUNGEN IM GEHIRN lassen sich zur Diagnose nutzen. Harald Hampel von der Ludwig-Maximilians-Universität in München setzt beispielsweise auf das veränderte Tau-Protein. Dieser Eiweißstoff ist bei Alzheimer-Patienten mit übermäßig vielen Phosphatanhängseln versehen, wodurch er seine Stützfunktion verliert und die Nervenzellen ihre Stabilität einbüßen (siehe Artikel S. 18). Da das Tau-Protein auch in der Gehirnflüssigkeit nachweisbar ist, eignet es sich als Biomarker zum Nachweis von Morbus Alzheimer. In einer klinischen Studie mit 77 Freiwilligen, die unter leichten Störungen der Merkfähigkeit litten, entnahmen die Forscher ihren Probanden eine kleine Menge der Gehirnflüssigkeit. Ergebnis: Der erhöhte Gehalt an hyperphosphoryliertem Tau korrelierte mit dem Verlust der Denkleistung. Der Nachweis des veränderten Proteins wird in einigen Laboren bereits durchgeführt.

cherweise Vorzeichen einer Alzheimer-Krankheit sind. Dazu wird der 65-Jährige »in die Röhre« geschoben: Die Magnetresonanztomografie, kurz MRT, eine Methode, mit der sich weiche Strukturen des Körperinneren gut sichtbar machen lassen, soll zeigen, wie es um Pauls Hirnstruktur steht. So klären die Ärzte, ob Größe und Form seines Gehirns von der Norm abweichen oder ob es vielleicht Tumoren oder Spuren von früheren Verletzungen, schweren Schlägen oder Erschütterungen aufweist.

Diese Untersuchung dient in erster Linie dazu, andere Erkrankungen oder Hirnschäden als Ursache für die Gedächtnisstörungen auszuschließen. Doch es gibt auch bestimmte Anzeichen der Alzheimer-Krankheit, die sich im MRT erkennen lassen. Die fortschreitende Zerstörung von Nervenzellen hinterlässt im Gehirn nämlich Spuren: kleine, ganz charakteristische Läsionen – so genannte neurofibrilläre Degenerationen. Diese tauchen zunächst in spezifischen Regionen auf, vor allem im Hippocampus, einer essenziellen Struktur für das Gedächtnis, sowie in der ihn umgebenden

Großhirnrinde, dem Parahippocampus. Im weiteren Verlauf breiten sich die Verletzungen auch auf andere Areale aus, bis schließlich das ganze Gehirn betroffen ist.

SPURENSUCHE IM GEHIRN

Zwar sind die Läsionen selbst nur in Hirnschnitten verstorbener Patienten zu erkennen. Die Verletzungen führen jedoch zu so genannten Atrophien, zu Rückbildungen in den betroffenen Regionen, insbesondere im Hippocampus. Und diese lassen sich mit Hilfe des Tomografen leicht sichtbar machen. Mehr noch: Bei einigen Patienten tritt der Hippocampusschwund bereits in einem sehr frühen Alzheimer-Stadium auf – noch bevor die kognitive Leistungsfähigkeit nachlässt. Dies macht die MRT zu einem interessanten Werkzeug für die Früherkennung der gefürchteten Krankheit, auch wenn es derzeit nicht möglich ist, allein anhand der Bilder eine eindeutige Diagnose zu stellen.

In Pauls Fall zeigen die MRT-Aufnahmen weder alzheimerartige Anomalien noch Verletzungen, die auf andere

Krankheiten hindeuten – lediglich eine diffuse Rückbildung im gesamten Gehirn, die aber mit größter Wahrscheinlichkeit altersbedingt ist. Dennoch rät ihm der Arzt, die Untersuchung in sechs Monaten zu wiederholen, um sicher zu gehen, dass sein Zustand stabil bleibt.

Außerdem ermuntert er seinen Patienten, an einer Studie teilzunehmen, bei der wir Gedächtnisstörungen und die damit assoziierten Veränderungen über einen längeren Zeitraum auf neuropsychologischer Ebene sowie mit bildgebenden Verfahren untersuchen. Auf diese Weise wollen wir mehr über den fortschreitenden Zerfall des Gehirns in Erfahrung bringen und neue Kriterien für die Diagnose finden.

Paul willigt ein und unterzieht sich zunächst einigen Tests, um diesmal seine Fähigkeiten in Sachen Gedächtnisspeicherung und Abrufen der Information unter Beweis zu stellen. Im Anschluss nehmen wir die leichten Veränderungen in seinem Gehirn nochmals unter die Lupe. Dazu bedienen wir uns einer besonderen statistischen Auswertung der MRT-Aufnahmen. Sie erlaubt es, genau

WO GUTER RAT NICHT TEUER IST

IN FAST ALLEN GRÖßEREN STÄDTEN GIBT ES EINRICHTUNGEN, die auf die Diagnose und Therapie von Demenzkrankheiten spezialisiert sind – so genannte Gedächtnissprechstunden, Gedächtnisambulanzen oder Memorykliniken. Wer mit seiner Vergesslichkeit zu kämpfen hat, kann sich hier von Neurologen, Psychiatern, Internisten, Geriatern und Psychologen gründlich untersuchen lassen, um so die genaue Ursache der Gedächtnisstörung abzuklären. Das Team fasst die Einzelergebnisse zusammen und bewertet sie. In einem ausführlichen Beratungsgespräch informiert der betreuende Arzt anschließend den Patienten und seine Angehörigen über die Diagnose und die Therapiemöglichkeiten.

Eine Liste mit Gedächtnissprechstunden in Deutschland, Österreich und der Schweiz findet sich unter www.hirmliga.de/Fruherkennung/fruherkennung.html

▷ Aussagen über das Volumen einzelner Hirnregionen zu machen – und damit auch darüber, ob und wie stark einzelne Strukturen von der Norm abweichen.

Die MRT-Volumetrie bringt Feinheiten ans Tageslicht, die beim bloßen Betrachten der Aufnahmen verborgen bleiben. So haben wir in unserer Arbeitsgruppe im INSERM entdeckt, dass schon bei Personen, die nur unter leichten kognitiven Störungen leiden, in der hippocampalen Region vermehrt Neuronen verschwinden. Zudem weisen die Gehirne von MCI-Patienten weitere Anomalien auf, etwa in Teilen des Schläfenlappens und des cingulären Cortex – Arealen, die bei Demenzkranken ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen sind. Der Grat zwischen den moderaten Störungen und der eigentlichen Alzheimer-Erkrankung scheint demnach äußerst schmal zu sein.

GRÖSSE IST NICHT ALLES

Ganz offensichtlich entwickeln aber nicht alle Personen mit MCI zwangsläufig eine Demenz. Vielmehr bleibt es bei einem Teil von ihnen bei den leichten Beeinträchtigungen. Doch worin unterscheiden sie sich von der anderen Gruppe? Um diesem Rätsel auf die Spur zu kommen, »durchleuchten« wir das Gehirn unseres Probanden im dritten Teil des Studienprotokolls mit einem weiteren bildgebenden Verfahren: der Positronen-Emissionstomografie, kurz PET genannt. Mit ihrer Hilfe sind wir in der Lage, Stoffwechselaktivitäten von Geweben sichtbar zu machen. Paul bekommt

dazu eine geringe Dosis radioaktiv markierter Glukose injiziert. Da der Zucker dem Gehirn als Energielieferant dient, sammelt sich die Substanz vorwiegend in stoffwechselaktiven Arealen an. Das heißt, je stärker ein Bereich im Einsatz ist, umso mehr Glukose akkumuliert sich dort und umso deutlicher tritt er in den Aufnahmen hervor. Umgekehrt lassen sich inaktive Areale durch ein fehlendes Signal identifizieren. So können wir leicht Rückschlüsse auf die vorhandene oder eben fehlende Funktion verschiedener Hirnregionen ziehen. Die PET stellt damit eine gute Ergänzung zur MRT-Untersuchung dar. Denn wie wir mittlerweile wissen, kann eine Gehirnstruktur in Form und Volumen durchaus unauffällig sein und trotzdem eine Fehlfunktion aufweisen. Umgekehrt ist es möglich, dass eine leicht rückgebildete Region ihre Aufgabe voll und ganz erfüllt, etwa weil die verbleibenden Neurone wirkungsvoller arbeiten und so das Defizit ausgleichen.

Tatsächlich haben wir in Caen mit Hilfe der PET-Untersuchungen herausgefunden, dass auch bei Alzheimer-Patienten sichtbar geschrumpfte Gehirnareale nicht zwangsläufig Schuld an den kognitiven Ausfällen tragen. In manchen Fällen verhält sich der angegriffene Hippocampus völlig normal, während der Stoffwechsel in anderen Regionen auffällig reduziert ist – etwa im hinteren cingulären Cortex und in der Übergangsregion zwischen Scheitel- und Schläfenlappen, dem Temporo-Parietallappen. Doch was noch wichtiger ist: Wir sehen diesen

Aktivitätsverlust bereits bevor sich akute Symptome bemerkbar machen. Und genau dadurch wird die PET zu einem wichtigen diagnostischen Werkzeug, das uns Prognosen über die weitere Entwicklung eines vergesslich gewordenen Menschen erlaubt.

So wissen wir bereits, dass der rechte Temporo-Parietallappen bei jenen Patienten seine Arbeit zurückschraubt, die schließlich an Morbus Alzheimer erkranken. Bleibt es hingegen bei leichten kognitiven Störungen, beobachten wir diese Abnahme nicht. Damit ist klar, dass ein Erfassen der Hirnaktivität mittels PET für die Alzheimer-Diagnose im Frühstadium effektiver ist als neuropsychologische Untersuchungen alleine. Zwar sind die bildgebenden Verfahren teuer, aber wir sind sicher, dass sie künftig dennoch zum unverzichtbaren Bestandteil der Alzheimer-Früherkennung werden – ist doch der Gewinn für den Patienten, seine Familie und die ganze Gesellschaft von unschätzbarem Wert. Nicht zuletzt, weil wir die Gesundheit der Betroffenen umso länger erhalten können, je eher wir die Krankheit entdecken.

Und Paul? In seinem Fall haben die Untersuchungen keine weiteren Anomalien ans Tageslicht gebracht. Er leidet tatsächlich nur an leichten kognitiven Störungen. Es ist also höchst unwahrscheinlich, dass Paul von heute auf morgen die Erinnerungen an wichtige Ereignisse verliert und vermutlich wird er noch lange ein eigenständiges Leben führen. ◀

Gaël Chételat ist Forschungsbeauftragte der Gruppe kognitive Neuropsychologie und funktionelle Neuroanatomie des Gehirns im INSERM. **Catherine Lalevée** ist Neuropsychologin am Universitätsklinikum von Caen.

Literaturtipps

Chételat, G., Baron, J.-C.: Early Diagnostic of Alzheimer's Disease: Contribution of Structural Neuroimaging. In: *Neuroimage* 18, 2003, S. 525 – 541.

Hampel, H. et al.: Aktuelle Entwicklungen der strukturellen MRT zur Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz. In: *Nervenheilkunde* 24, 2005, S. 113 – 119.