

Der Fall *Johann F.*

Ungewöhnliche Wege gehen Wissenschaftler, um eine bislang rätselhafte Variante der Alzheimerkrankheit aufzuklären: Sie recherchieren detektivisch in Kirchenarchiven und weiteren Quellen. Die Spur führt sie Jahrhunderte zurück in das Bistum Passau.

In Kürze

- ▶ Wenn die Alzheimerkrankheit relativ früh und gehäuft über Generationen in einer Familie auftritt, ist eine **genetische Ursache** sehr wahrscheinlich. Solche Familien bieten unter anderem die Möglichkeit, noch unbekannte Alzheimergene zu entdecken.
- ▶ Die erste großräumige **historische Bevölkerungsdatenbank Deutschlands**, die auf Informationen aus alten Kirchenbüchern basiert, ermöglichte es, den Stammbaum des zweiten von Alois Alzheimer untersuchten Patienten zu rekonstruieren. Dieser Mann litt an einer **ungewöhnlichen Variante der Krankheit**.
- ▶ Nun hoffen die Mediziner, über noch lebende, aber erkrankte Verwandte der **Ursache dieser Variante** auf die Spur zu kommen. Sie erwarten sich davon Aufschluss über die normalen und gestörten Mechanismen – und neue Ansätze für eventuelle Therapien.

Von Hans-H. Klünemann, Wolfgang Fronhöfer, Erich Fuchs und Herbert W. Wurster

Gerade einmal 54 Jahre alt war Johann F., als er mit schweren geistigen Beeinträchtigungen in die Königliche Psychiatrische Klinik von München eingeliefert wurde. Dort gelangte der Holzhändler in die Obhut von Alois Alzheimer (1864–1915), jenem Arzt und Neuropathologen, nach dem die häufigste Form von Demenz seit 1910 benannt ist. Von 1907 bis 1910 dokumentierte Alzheimer präzise, wie sich die Krankheit seines Patienten entwickelte. So sei Johann F. »vergesslich und schwerfällig«, finde sich nicht mehr zurecht und könne selbst einfache Aufträge nicht mehr ausführen. Stattdessen packe er »seine Bettstücke immer wieder zu einem Bündel zusammen und will damit fort«. Der Nervenarzt beschreibt seinen Patienten als »stumpf, leicht euphorisch«, das Nachsprechen sei noch immer gut, Gegenstände benutze er jedoch oft falsch. »Schon ganz frühzeitig«, hält Alzheimer fest, habe er bei seinem Patienten »eine ausgesprochene Wortverarmung« festgestellt, die sich schließlich »zu einem völligen Verlust der Spontansprache steigerte«.

Im Jahr 1910 stirbt Johann F. Die feingewebliche mikroskopische Untersuchung seines Gehirns offenbart Unerwartetes: Die Verhältnisse in der Hirnrinde unterscheiden sich deutlich von denen bei Auguste Deter. Die 1906 verstorbene Patientin war der erste von Alzheimer beobachtete Fall mit ähnlichen Symptomen einer frühen Demenz (siehe SdW 3/2001, S. 44). Wie dort findet er zwar viele klumpige Ablagerungen, so genannte Plaques,

außerhalb der Nervenzellen – nicht aber die zweite Auffälligkeit, nämlich die typischen faserigen »Bündel« innerhalb der Neurone.

Alzheimer selbst schildert das unerwartete Resultat 1911 so: »Recht bemerkenswert ist die Beobachtung, dass sich in zahlreichen, aus sehr vielen Stellen des Gehirns angefertigten Präparaten nicht eine einzige Zelle finden ließ, welche die von mir beschriebene eigenartige Fibrillendegeneration zeigte. Eine Zellveränderung also, welche in den bisher beschriebenen Fällen ... ungemein häufig vorkam ..., fehlte hier, obwohl die Plaques eine Größe und Häufigkeit zeigten wie in keinem der untersuchten Fälle.« Die mikroskopischen Präparate, die eingefärbten Gewebeschnitte, wurden übrigens zusammen mit weiteren Originalen in den 1990er Jahren in München wiederentdeckt (siehe Bildserie S. 42).

Unverändert bemerkenswert ist der Krankheitsfall Johann F. bis heute. Denn noch immer konnte nicht geklärt werden, was die außergewöhnliche Beobachtung von Alois Alzheimer zu bedeuten hat. Mediziner kennen zwar inzwischen viele weitere Fälle dieser so genannten Plaque-only-Alzheimerkrankheit – doch die in neuerer Zeit beschriebenen Patienten mit der »reinen Plaqueform« waren fast alle im Alter über 80 Jahren verstorben, und ihre Gehirnzellen enthielten oft eine weitere Sorte von Ablagerungen, die für die Parkinsonkrankheit und eine andere Art von Demenz typisch ist (siehe Randspalte S. 43). Unsere Arbeitsgruppe will dieses nahezu ein Jahrhundert alte Rätsel lösen. Die Kernfrage dabei lautet: Handelt es sich bei der reinen Plaqueform der Alzheimerkrankheit möglicherweise um eine Variante, die vererbt wird? Denn dann ließe sich eventuellen ursächlichen Ge-

AUS: KONRAD UND ULRICHE MAURER, ALZHEIMER – DAS LEBEN EINES ARZTES UND DIE KARRIERE EINER KRANKHEIT, PIPER, 1998; MIT FRIEDL. GER. VON KONRAD UND ULRICHE MAURER



Alois Alzheimer – stehend, dritter von rechts, mit seinen Mitarbeitern in München um 1910 – arbeitete dort in der Psychiatrischen Klinik. Zwischen 1907 und 1910 beschäftigte sich der fränkische Arzt und Millionär intensiv mit dem Leiden des bei Einweisung 54-jährigen Patienten Johann F. und dokumentierte dessen Krankheitsverlauf präzise. Im Obduktionsbuch trug er bei dem verstorbenen Mann »Alzheimer'sche Krankheit« ein, der erstmalige Vermerk überhaupt (unten).

nen und dem besonderen Krankheitsmechanismus leichter auf die Spur kommen.

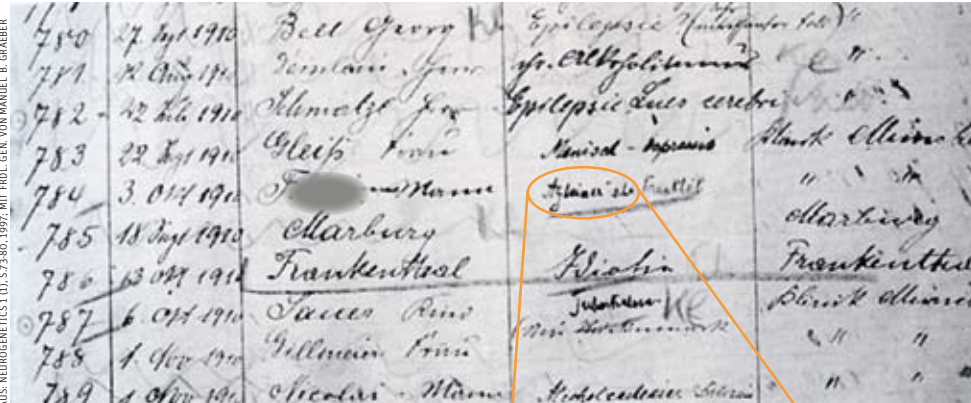
Auf moderne molekularbiologische Methoden können wir für unsere Untersuchungen nur bedingt zurückzugreifen. Eine komplette Sequenzierung aller bekannten Gene – also ein Bestimmen der Abfolge der Basen und damit der Buchstaben des Genetextes auf dem Erbmolekül DNA – ist bei alten Gewebeschnitten kaum möglich. Zum einen liegt die Erbsubstanz auf Grund der vorangegangenen Konservierung mit Formalin nur noch in Bruchstücken vor, zum anderen müssten fast alle historischen Glasplättchen zerstört werden, um an das dazwischen eingebettete Material heranzukommen. Eine molekularbiologische Analyse von winzigen Proben solch mikrometerdünner Gewebeschnitte hätte nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn man zuvor genau weiß, worin der genetische Defekt besteht und wo er im Erbgut zu suchen ist.

Liegt es in der Familie?

Um Licht in das Dunkel zu bringen, betreiben wir aufwändige genealogische Nachforschungen in Kirchenarchiven mit jahrhundertalten Beständen. Wir suchen nach Indizien für eine solche Demenz bei den Vorfahren von Johann F., aber auch nach möglichen Nachfahren, die Träger einer Veranlagung sein können, ohne unbedingt selbst zu erkranken. Diese Ergebnisse wollen wir als Grundlage für nachfolgende humangenetische Analysen nutzen.

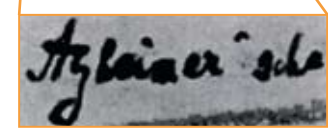
Was macht uns so sicher, überhaupt auf etwas »Genetisches« zu stoßen? Nun, die wesentlichen Erkenntnisse der bisherigen Forschung zur Alzheimerkrankheit an sich sprechen deutlich dafür.

AUS: NEUROGENETICS 1 (0), S.73-80, 1997, MIT FRIEDL. GER. VON MANUEL B. GRABER

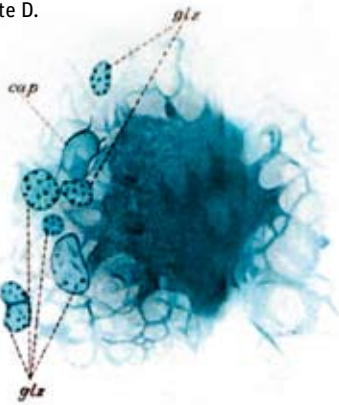


Das beängstigende Hirnleiden raubt den Betroffenen ihr Gedächtnis, ihren Verstand, ihre Persönlichkeit. Und das alles, weil Nervenzellen in der Hirnrinde in großer Zahl zu Grunde gehen, besonders in beiden Schläfenlappen des Gehirns. Diese Lokalisation erklärt, warum es den betroffenen Menschen immer schwerer fällt, sich zu erinnern, warum ihr Sprach- und Denkvermögen nachlässt. Auch gelingt es ihnen immer weniger, sich zu orientieren oder Gegenstände zu erkennen und richtig zu handhaben. Im letzten Stadium der Erkrankung können sie das Bett nicht mehr verlassen und sind auf ständige Pflege angewiesen.

Wie man inzwischen weiß, lagern sich bei Alzheimerpatienten bestimmte Proteine beziehungsweise deren Spaltstücke auf krankhafte Weise ab. Die Plaques außerhalb der Neurone setzen sich hauptsächlich aus Beta-Amyloid zusammen, einem ungewöhnlichen Spaltstück des so genannten Beta-Amyloid-Vorläuferproteins. Dagegen beruhen die inneren Ablagerungen auf einem Protein namens »tau«. Dieser Eiweißstoff ist normalerweise ein stabilisie-



Plaque im Gehirn von Auguste D.



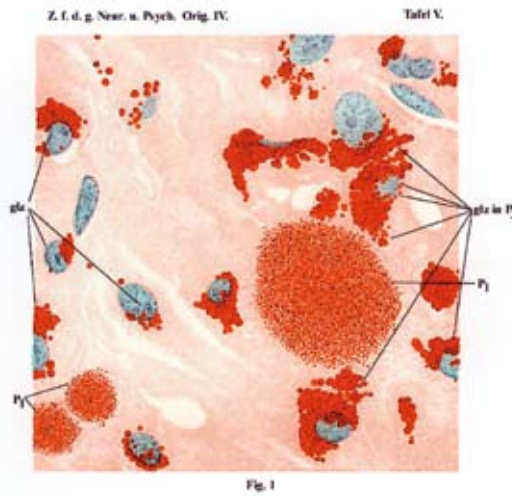
Johann F. erwies sich als ungewöhnlicher Fall. Anders als das Gehirn von Auguste D. (der ersten Patientin) und des Korbmachers R. M. enthielt sein Hirngewebe keine Fibrillenbündel neben den Plaques, Letztere dafür aber besonders ausgeprägt. Bei allen dreien handelte es sich um so genannte präsenile Fälle. Je jünger der Patient, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass eine genetische Belastung vorliegt. Abgebildet sind die historischen Zeichnungen.

- glz Gliazelle
- cap Kapillare
- P1 zentraler Teil, Kern der Plaque
- P2 peripherer Teil, Hof der Plaque

Neurofibrillen im Gehirn des Korbmachers R. M.



Plaques im Gehirn des Johann F., in so genannter Fettfärbung



derem auch beim normalen Alterungsprozess auftreten, aber dann gewöhnlich nicht derart stark. Hinzu kommt, dass die bislang ausfindig gemachten Alzheimergene allesamt wichtig für das Entstehen von Beta-Amyloid sind, dem »Baustein« der Plaques.

Nicht dass Alter und Alterung unerheblich wären: In westlichen Ländern leiden nach einer Studie 1,5 Prozent der Mittsechziger an Morbus Alzheimer, unter den 85-Jährigen sind es dann schon etwa 20 Prozent. Nach dem Alter gilt aber eine familiäre Belastung als bedeutendster Risikofaktor: Bei einem Viertel bis fast der Hälfte der untersuchten Alzheimerpatienten findet sich mindestens ein weiterer Betroffener in der engeren Blutsverwandtschaft. Verwandte ersten Grades tragen ein umso höheres Erkrankungsrisiko, je jünger der Patient war, als sich bei ihm die ersten Symptome zeigten. Andererseits kann sogar bei 80-jährigen eineiigen Zwillingen, deren Erbgut ja identisch ist, trotz Erkrankung des einen Zwillinges der andere verschont bleiben – neben den genetischen muss es also noch weitere, bislang unbekannte Faktoren geben, die für das Auftreten oder Ausbleiben der Krankheit verantwortlich sind.

Fundgrube Kirchenbucharchiv

Insgesamt sprechen die bisherigen Befunde nur bei den seltenen, klar erkennbar familiären Alzheimerformen für eine so genannte autosomal dominante Vererbung. Ein Träger des betreffenden Gens gibt es im Mittel an die Hälfte seiner Kinder weiter, die dann – weil das Gen dominant ist – praktisch durchweg als Erwachsene ebenfalls in einem relativ frühen Alter erkrankt. Identifiziert sind inzwischen dominante Defekte in drei Genen: Eines trägt die Bauanweisung für das Amyloid-Vorläuferprotein APP, die beiden anderen (das Presenilin-1- und das Presenilin-2-Gen) kodieren für Enzyme, die es spalten.

Als zusätzlicher genetischer Risikofaktor gilt das Vorhandensein des Apolipoproteins E4, kurz ApoE4. Es handelt sich um eine Variante eines Proteins, das Cholesterin im Blut transportiert. Besonders hoch ist das Demenzrisiko für Menschen, die reinerbig (homozygot) für E4 sind, also von beiden Elternteilen die entsprechende Genversion geerbt haben. Rund die Hälfte aller Alzheimerpatienten trägt aber andere Varianten und ist nicht einmal gemischerterbig für ApoE4. Die E4-Variante ist also weder hinreichend noch notwendig für das Entstehen einer Alzheimerdemenz. Wohlgedenkt: Hier handelt es sich nicht um einen Gendefekt, sondern um eine Genvariante, wie man sie von den Blutgruppen kennt – etwa nur A, nur B oder mischerbig AB.

render Bestandteil des inneren Gerüsts der Zelle, speziell der Leitschienen für den Transport von Substanzen. Weil Neurone sehr lange Fortsätze besitzen, sind funktionierende Leitschienen für sie besonders wichtig. Im Gehirn verstorbener Alzheimerpatienten sind die tau-Proteine aber meist unnatürlich vernetzt. So sah Alois Alzheimer bei seinem ersten Fall auffällige Ansammlungen von Fibrillen in den Nervenzellkörpern samt ihren Fortsätzen. Als »Bündel«, da noch geordnet, bezeichnete er 1907 die Gebilde in den Zellen, als »Knäuel«, da wirr, wenn die Zellen abgestorben waren.

Tau-Ablagerungen treten jedoch erst nach den Plaques auf. Zudem kommen sie noch bei etlichen anderen Erkrankungen vor, beispielsweise einer Demenzform namens Niemann-Pick-Krankheit vom Typ C. Unter anderem deswegen sehen viele Wissenschaftler die Plaques beziehungsweise deren Vorstufen als bedeutsamer für die Alzheimerkrankheit an – wenngleich diese Ablagerungen unter an-

PLAQUE OBERN UND NEUROFIBRILLEN AUS: F. NISSL, A. ALZHEIMER (HG.), HISTOLOGISCHE UND HISTOPATHOLOGISCHE ARBEITEN ÜBER DIE GROSSHIRNINDE, BD. 3, 1910, GUSTAV FISCHER VERLAG JENA

AUS BEITRAG VON A. ALZHEIMER IN: ZEITSCHRIFT FÜR GESAMTE NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE, 1911, BD. 4, S. 386-385

Die bisher bekannten Gene und ihre Proteine können leider erst eine kleine Zahl der Alzheimererkrankungen erklären. Daher ist es bedeutsam, weitere genetische Einflüsse zu finden. Denn mit jedem erkannten Faktor vergrößert sich die Chance, die Prozesse, die zur Alzheimerdemenz führen, auf molekularer Ebene besser zu verstehen. Damit wachsen die Möglichkeiten, Medikamente zu entwickeln, die gezielt in das Geschehen eingreifen.

Unser Beitrag dazu sind unter anderem intensive genealogische Nachforschungen zu Johann F., dem außergewöhnlichen Patienten von Alois Alzheimer. Sie führten uns nach Passau, in eines der größten deutschen Kirchenarchive. Solche Archive stellen eine ausgezeichnete Quelle dar: Auf Anordnung des Konzils von Trient wurde im 16. Jahrhundert jede katholische Pfarrei verpflichtet, Buch darüber zu führen, wann ein Gemeindeglied geboren wurde, wann es heiratete und verstarb.

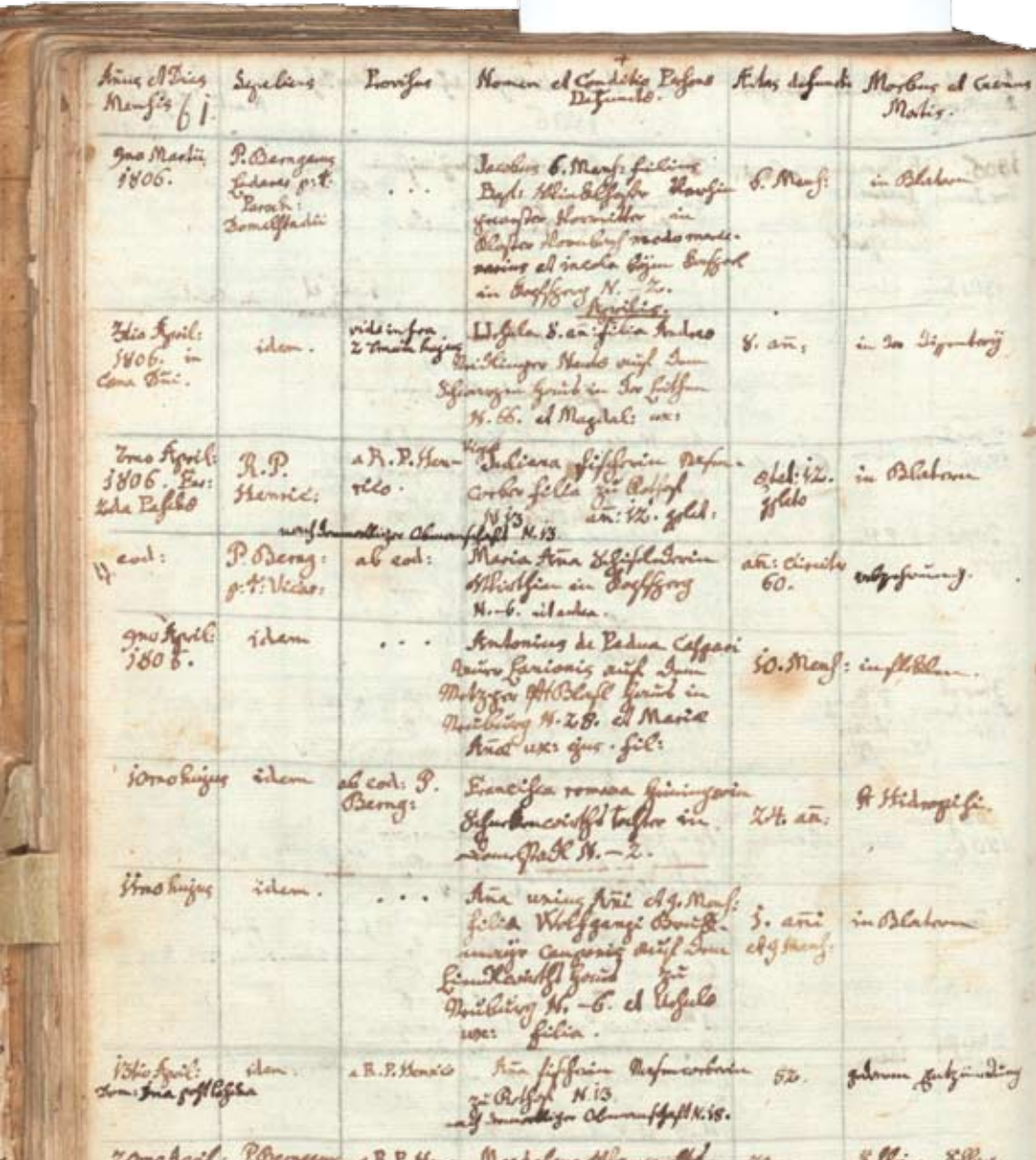
Neben diesen persönlichen Daten, die Verwandtschaftsbeziehungen nachvollziehen las-

sen, bietet ein Teil der historischen Kirchenbücher der Diözese Passau aber für unsere Zwecke ein wichtiges medizinisches Plus: Kraft eines bayerischen Gesetzes von 1792 mussten »die Toten durch einen bewährten Arzt oder einen geschickten Wundarzt« angeschaut werden. Von da an bis 1876 oblag der Kirche dort offiziell die Dokumentation auch der Leichenschau – die Eintragungen geben also Hinweise auf die Todesursache. (Seit 1876 existieren kirchliche und weltliche Personenregister nebeneinander.)

Ein weiterer Vorteil kommt hinzu. Im Südosten Bayerns, wo die Diözese Passau liegt, lebte eine überwiegend bäuerliche Bevölkerung, die kaum durch Zuwanderungen durchmischt wurde. Die genealogische und konfessionelle Situation ist in dieser Region seit dem 16. Jahrhundert bis etwa 1945 nahezu unverändert geblieben, was gleichzeitig bedeutet, dass sich fast die gesamte historische Bevölkerung der Diözese in unseren Quellen, den zentral gelagerten katholischen Pfarrmatrikeln, findet.

DIE REINE PLAQUEFORM

Bei einer US-Studie von 1993 an 147 verstorbenen Alzheimerpatienten zeigte rund ein Viertel der Gehirne die so genannte reine Plaqueform dieser Krankheit. Oft trat allerdings zugleich eine als Lewykörperchen bezeichnete Form von Ablagerung auf. Ob diese auch bei Johann F. vorkam, lässt sich an den wiederentdeckten Präparaten wegen der angewandten Färbemethode nicht erkennen. Michael Graeber am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in Martinsried und seine Kollegen veröffentlichten den Fund 1997.



ARCHIV DES BISTUMS PASSAU

Historische Kirchenbücher des Bistums Passau ähnlich dieser Matrikel ermöglichten es, Vorfahren und Nachkommen von Johann F. zu ermitteln. Ein Teil der Pfarrmatrikeln verzeichnete bei Verstorbenen auch das Ergebnis der Leichenschau. Eine Übernahme der verschiedenen Einträge zu Taufe, Heirat, Paten- oder Trauzugenschaft und so fort in eine Datenbank verlangt gute Kenntnis alter Schriften. Zudem muss eine intelligente Software entwickelt werden, die eine sichere Zuordnung der Einträge zu einer bestimmten Person erlaubt, trotz Dialekt- und Schreibvarianten. Ein ergänzender Text mit Abbildung hierzu steht unter www.spektrum.de/artikel/992816.

Diese günstige Überlieferungs- und Erschließungssituation führte zur Etablierung einer Datenbank – ein umfangreiches Projekt, das die Archivare 1997 in Kooperation mit dem Institut für Softwaresysteme in technischen Anwendungen der Informatik der Universität Passau in Angriff nahmen. Es galt zunächst, die Einträge der Tauf-, Trauungs- und Sterbematrikeln aller Pfarreien des Bistums – schätzungsweise sechs Millionen Datensätze – vom Beginn der Überlieferung im späten 16. Jahrhundert bis zum Jahr 1900 in einer einfach zu handhabenden Datenbank zu erfassen. (Die Zeitgrenze hat datenschutzrechtliche Gründe.)

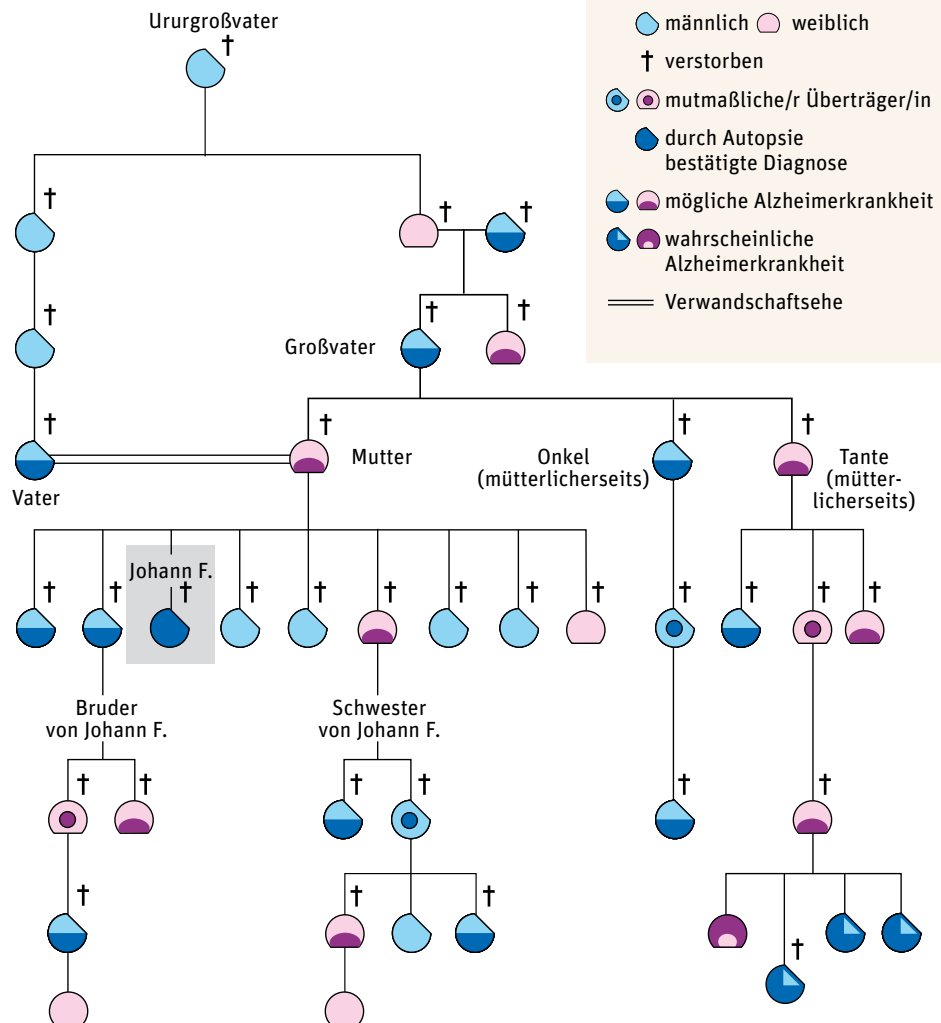
Die Datenbank ermöglichte es schließlich, die Familiengeschichte des Johann F. detailliert nachzuvollziehen. Aus den Angaben seiner Krankenakte ging zunächst hervor, dass er aus dem südlichen Landkreis Passau stammt.

Wie wir aus der Fachliteratur zudem wussten, war in den 1930er, 1950er und 1960er Jahren immer wieder über eine familiäre Häufung der Alzheimerkrankheit in Bayern berichtet worden. Gab es etwa verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den in der Fachliteratur beschriebenen Fällen und Johann F.?

Letztlich erwies sich diese Idee als zwar interessante, aber falsche Fährte (immerhin stießen wir dabei auf Fälle mit einer bisher nicht bekannten Mutation im Presenilin-1-Gen). Doch der übrige Ansatz entpuppte sich als richtig. Insgesamt haben wir in den Kirchenbüchern bislang über 1400 Familienangehörige des Johann F. ermittelt, darunter rund 1000 Blutsverwandte. In einer Linie mit etwa 350 Abkömmlingen fanden sich keinerlei schriftliche Hinweise auf eine Hirnerkrankung. In anderen Linien entdeckten wir bisher insgesamt 53 Personen, bei denen davon

EINE FAMILIE MIT PROBLEMEN

Wie dieser vereinfachte rekonstruierte Stammbaum der Großfamilie von Johann F. illustriert, litten etliche Mitglieder bei ihrem Tod an Problemen, die eine Alzheimerkrankheit möglich erscheinen lassen (halb gefüllte Symbole). In der jüngeren Generation gibt es ein Geschwisterquartett, das nach dem Ergebnis von Standardtests wahrscheinlich Alzheimer hat (dreiviertel gefüllt). Einer der Betroffenen, inzwischen verstorben, wies keine Mutationen in bekannten Genen auf, die für bestimmte Demenzformen, darunter Alzheimer, relevant sind. Eine Autopsie seines Gehirns – die als einzige Untersuchung eine definitive Diagnose erlaubt, ob er wie Johann F. an der reinen Plaqueform litt – war nicht möglich.



SPKTRUM DER WISSENSCHAFT / BISKE-GRAFIK, WACH, H. KLÜNNEMANN ET AL. IN: ALZHEIMER DISEASE AND ASSOCIATED DISORDERS, OKT-DEZ. 2006, BD. 28(4), S.291-294

auszugehen ist, dass eine »Geisteskrankheit« zum Tod führte. Ab 1750 belegen die Kirchenbucheinträge, dass etliche der Ahnen des Johann F. an Problemen litten, die auf eine Alzheimerkrankheit hindeuten. Wohlgemerkt: hindeuten. Denn vor 1910 umschrieben die Ärzte das Leiden so, wie sie sich den Krankheitsprozess am besten erklären konnten. Erst 1910 wird die Bezeichnung »Alzheimersche Krankheit« zum ersten Mal eingetragen – und zwar eigenhändig von Alzheimer in das Sektionsbuch der Münchener Psychiatrischen Klinik: als Todesursache bei Johann F. (siehe Abbildung S. 41).

Fortschreitender Sprachverlust

Der erste Vorfahre, der vermutlich an Morbus Alzheimer litt, war einer seiner Urgroßväter mütterlicherseits. Er wurde 1764 geboren und starb mit 68 Jahren an »Wahnsinn«. Der Großvater von Johann F., ein Sohn des Ur-ahns, wurde 66 Jahre alt. Bei ihm ist als Todesursache »Gehirnwassersucht« vermerkt. Eine Schwester des Großvaters – also eine Großtante von Johann F. – verstarb mit 42 Jahren an »Wahnsinn«. Auch die Nachkommenschaft ihres Bruders, des Großvaters, war betroffen (Stammbaum im Kasten links). Drei seiner Kinder, darunter die Mutter von Johann F. nebst dessen Tante, hatten den Aufzeichnungen zufolge typische Symptome, die auf eine Alzheimerkrankheit hindeuten.

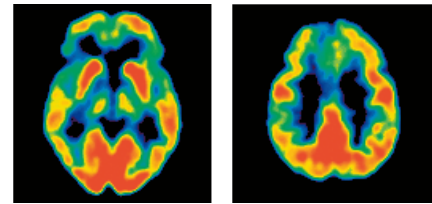
Und der Vater? Vor einiger Zeit entdeckten wir in der Staatsarchiv-Außenstelle Eichstätt auf einer notariellen Urkunde den Vermerk, der damals 67-Jährige habe seine Fähigkeit zu schreiben verloren. Auf einer acht Jahre älteren Urkunde steht dagegen noch seine Unterschrift. Er starb mit 69 an »Marasmus senilis«, was eine langsame Auszehrung aus verschiedenen Gründen bedeuten kann, wie auch einen körperlichen und geistigen Abbau. Ein Schlaganfall dürfte nicht für den Verlust der Schreibfähigkeit und den späteren Tod verantwortlich gewesen sein, wohl eher eine Demenz; denn ein Hirnschlag (»Apoplexie«) war wohlbekannt und wurde häufig als Todesursache in Kirchenbüchern verzeichnet.

Ein Leitsymptom bei der Krankheit seines Sohns Johann F. war der fortschreitende Sprachverlust. Aus der Linie der Tante hatten wir in deren Urenkelgeneration vier Nachkommen ausfindig gemacht, die anscheinend ebenfalls daran leiden (einer ist inzwischen verstorben). Für die Forschung könnte das ein Glücksfall sein, wenn das Gehirn nach dem Tod untersucht werden dürfte. Denn unter den Geschwistern von Johann F. und deren Nachfahren sind zwar weitere Fälle aufgetreten, die auf eine Alzheimerdemenz hindeuten,

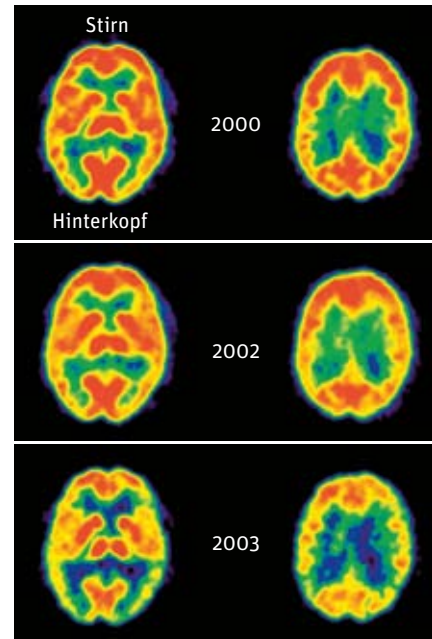
VERÄNDERTE HIRNAKTIVITÄT

Bei einem an Demenz erkrankten Mitglied der Großfamilie F. wurde eine Positronenemissionstomografie (PET) des Gehirns durchgeführt (oben). Dieser Patient besaß keine der bekannten Alzheimermutationen. Die Standardtests machten aber eine Demenz vom Alzheimer-Typ wahrscheinlich. Wie bei der Obduktion des Johann F. von Alois Alzheimer vor rund 100 Jahren dokumentiert, fand sich interessanterweise bei diesem Nachkommen ebenfalls eine ungewöhnlich starke Mitbeteiligung des Stirnhirns, erkennbar an der verringerten Hirnaktivität (rot steht für hohe, blau für niedrige Aktivität in den zwei Schnittebenen).

Anders das PET einer etwa gleich alten Alzheimerkranken mit einer Mutation im Presenilin-1-Gen: Es zeigt in frühen Stadien keine starken Einbußen in dieser Region. Durch das Absterben von Nervenzellen kommt es zum Hirnschwund, gewöhnlich zunächst besonders in den Schläfenlappen des Gehirns.



Demenzpatient der Großfamilie F.



Alzheimerpatientin mit Mutation im Presenilin-1-Gen: Ihre Hirnaktivität verschlechterte sich im Lauf von drei Jahren deutlich, zunächst besonders im Schläfenlappen.

JÖRG MARENHAGEN, NUKLEARMEDIZIN, UNIVERSITÄTSKLINIKUM REGENSBURG, MIT FRIEDL. GEN. VON HANS KLÜBEMANN

doch ein feingeweblicher Befund – ausschließlich er erlaubt eine definitive Diagnose – liegt nur von Johann F. vor.

Inzwischen haben wir im Stammbaum der Großfamilie 24 miteinander verwandte Personen, denen sich zumindest eine mögliche Demenz zuordnen lässt. Das Erkrankungsalter der Betroffenen lag zwischen dem 36. und dem 80. Lebensjahr. Eine Genmutation ist bei dieser familiären Häufung zu vermuten, ihr Vorhandensein lässt die Krankheit aber wohl nicht zwingend ausbrechen. Die Humangenetiker sprechen in solchen Fällen von einer variablen Penetranz, wie sie auch bei manchen Mutationen im Alzheimergen für Presenilin-2 vorkommt.

Die Genanalysen bei dem inzwischen verstorbenen betroffenen Familienmitglied zeigten aber, dass bei ihm zumindest keines der bekannten Alzheimergene mutiert war. Gleiches gilt für zwei andere Gene, die mit weiteren Demenzarten assoziiert sind. Zudem war der Patient nicht reinerbig für die ApoE4-

DER VIERTE FALL

Ein Zufallsfund bei den Recherchen der Autoren war die Personalakte des 63-jährigen Leonhard S. mit Krankenberichten, aufbewahrt im Staatsarchiv Burg Trausnitz. Bei dem Patienten handelt es sich um den vierten der insgesamt fünf Demenzfälle, die Alois Alzheimer und seine Mitarbeiter in den Jahren von 1906 bis 1911 veröffentlichten. Auch Leonhard S. war ein »typischer Fall«, mit sowohl Plaques als auch Fibrillen im Gehirn. Die genealogische Spurensuche führte nach Schwaben, wo sich die Familie seit etwa 1600 nachweisen ließ.

Die Familie Johann F. lässt sich über Jahrhunderte in den Landkreisen Passau und Rottal-Inn nachweisen. Einen Teil der Region zeigt dieser Ausschnitt der ersten bayerischen Landkarte von 1568.



MIT FREUL. GEN. VON HANS H. KLÜNEMANN (KARTE DES PHILIPP APTRAN, INGOLSTADT 1568)

Hans-Hermann Klünemann (o. l.) ist Neurologe und Arbeitsgruppenleiter an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg. Sein Forschungsschwerpunkt liegt auf der Alzheimerkrankheit und auf Störungen des Cholesterinstoffwechsels im Gehirn. **Wolfgang Fronhöfer** (o. r.) ist Amtsrat am Archiv des Bistums Passau und spezialisiert auf Genealogie und digitale Erschließung. **Erich Fuchs** (u. l.) ist Informatiker und Geschäftsführer eines Instituts der Universität Passau. **Herbert W. Wurster** (u. r.), Archivdirektor der Diözese Passau, hat seinen Forschungsschwerpunkt auf der Geschichte des Bistums Passau vom Mittelalter bis zur Gegenwart.

Alzheimer, A.: Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. In: Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 4, S. 356 – 385, 1911.

Klünemann, H.-H. et al.: Characterization of the Kindred of Alois Alzheimer's Patient with Plaque-Only Dementia. In: Alzheimer Disease and Associated Disorders 20(4), Oktober–Dezember, S. 291 – 294, 2006.

Klünemann, H.-H. et al.: Alzheimer's Second Patient. In: Annals of Neurology 52, S. 520 – 523, 2002.

Maurer, K., Maurer, U.: Alzheimer: Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit. Piper, München 1998.

Weblinks unter www.spektrum.de/artikel/992816.

Variante, sondern nur mischerbig. Johann F. war übrigens reinerbig für E3.

Die Erforschung der Familiengeschichten erbrachte noch einen weiteren bemerkenswerten historischen Befund: Die Ursprünge der Familien, bei denen vermutlich eine erbliche Belastung für die Alzheimerkrankheit besteht, liegen in der ehemaligen Enklave des Hochstifts Passau im Herzogtum Bayern am unteren Inn. Seit etwa dem Jahr 1000 bis zum Jahr 1803 war dieses Gebiet von den Nachbarregionen herrschaftlich getrennt: Geheiratet wurde nur selten über die »Staatsgrenzen« hinweg (es gab Heiratsverbote, wenn die Mitgift abzuwandern drohte), die Ehepartner stammten daher eher aus der Enklave selbst, so dass sie häufig mehr oder minder miteinander verwandt waren. Wie die genealogischen Nachforschungen ergaben, haben in den Linien derjenigen Großfamilien, in denen die Alzheimerkrankheit gehäuft auftritt, Heiraten innerhalb der Familie stattgefunden – in der Linie ohne Befund waren hingegen keine Verwandtenehen nachzuweisen. Auch die Eltern von Johann F. waren miteinander verwandt.

In solchermaßen isolierten Bevölkerungsgruppen können vergleichsweise harmlose genetische Defekte zu Verursachern von schweren erblichen Krankheiten werden. Angenommen, eine Person kommt mit einem genetischen Defekt zur Welt, der sich aber nur auswirken kann, wenn zugleich das entsprechende Gen auf dem anderen Chromosom geschädigt ist. Dann erbt durchschnittlich die Hälfte ihrer Kinder zwar eine defekte Genkopie, bleibt aber ebenfalls gesund. Zeugen jedoch spätere blutsverwandte Nachkommen miteinander Kinder, wird es wahrscheinlicher, dass ein Sprössling je ein defektes Gen von Vater und

Mutter vererbt bekommt. Durch Verwandtenehen tritt in solchen Großfamilien die Krankheit dann auffällig oft auf und kann einen dominanten Erbgang vortäuschen.

Was lässt sich aus den bisher gewonnenen Daten folgern? Unsere Hypothese ist, dass es in Niederbayern eine familiär gehäuft auftretende Form der Alzheimerkrankheit geben muss, die präsenil – vor dem 65. Lebensjahr – ausbricht und sich in der feingeweblichen Untersuchung des Gehirns als reine Plaqueform darstellt. Ihr liegt vermutlich eine noch unbekannt Mutation in einem Gen zu Grunde, das es noch ausfindig zu machen gilt.

Um die Zusammenhänge weiter aufzuklären, sucht unser Team nach Personen mit Verfahren aus der Diözese Passau, die vergleichsweise jung – das heißt vor dem 70. Lebensjahr – an Morbus Alzheimer erkrankt sind. Nach eingehender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung soll dann geprüft werden, ob die Probanden zu den Verwandten des Johann F. gehören. Wenn dies der Fall ist, wird das Blut der Betroffenen und ihrer Familien einer genetischen Untersuchung unterzogen – in der Hoffnung, das verantwortliche Gen dingfest zu machen.

Um die in Frage kommende Personen-Gruppe zu erreichen, muss das Forschungsvorhaben bei Ärzten, Fachpersonal und in der Öffentlichkeit bekannt gemacht werden. Dies geschieht unter Mithilfe der regionalen Presse, durch Fachvorträge oder in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Fernsehen, das einen Dokumentarfilm erstellte. Auf diese Weise hoffen wir, betroffene Familien zu finden, die uns dabei helfen können, den »Fall Johann F.« und die mysteriöse »Plaque-only«-Alzheimervariante aufzuklären. <