

Ein nützliches Konzept?

Die präklinische Alzheimer-Krankheit

Seit der Erstbeschreibung ist das Wissen über die Alzheimer-Krankheit (AD) umfassender geworden. Dennoch bleiben viele Fragen offen, insbesondere bleibt die Früherkennung beim individuellen Patienten schwierig.

Vor über einem Jahrhundert hat Alois Alzheimer Amyloid-Ablagerungen und neurofibrilläre Läsionen bei der Krankheit beschrieben, die heute seinen Namen trägt. Diese beiden Veränderungen sind auch im Bereich des Hippocampus und einiger neokortikaler Regionen bei Personen ohne kognitive Einschränkungen vorhanden; Ihre Dichte steigt mit zunehmendem Alter an (1). Seither hat sich das Konzept weiterentwickelt und die Alzheimer-Krankheit ist derzeit als langsam fortschreitender Prozess mit einer langen prä-morbiden Phase wahrgenommen. Die Entwicklung von Biomarkern im Liquor und technologische Fortschritte bei den bildgebenden Verfahren sind die Grundlage des Konzepts der präklinischen AD. Dieses Konzept setzt die Existenz von asymptomatischen Stadien der Erkrankung voraus, die gekennzeichnet sind durch das Auftreten von Funktionsdefiziten und strukturellen Veränderungen bestimmter kortikaler Bereiche in Abwesenheit von klinischen Manifestationen der Krankheit. Heute ist ein vorzeitiges Auftreten von biologischen Veränderungen, welche für eine AD suggestiv sind, bei Personen ohne kognitive Veränderungen gut dokumentiert. Solche Veränderungen können mehrere Jahre, ja sogar Jahrzehnte vor der Entwicklung erster Symptome auftreten und damit eine zum Teil sehr lange dauernde präklinische Phase definieren (2).

Identifikation von präklinischen Fällen

Laut Jack und Mitarbeitern treten präklinische Marker in einer strikten Ordnung auf. Die Autoren stellen ein sequenzielles Modell auf, in welchem die ersten Marker das Vorhandensein von Amyloidablagerungen widerspiegeln (3). Der Nachweis von Amyloid im Gehirn gelingt mittels Positronenemissionstomographie (PET), welche mit der Verbindung Pittsburgh B, einem radioaktiven Analog von Thioflavin, welches sich an Fibrillen von Amyloid-beta 42 (A β 42) anlagert, als Tracer durchgeführt wird (PIB-PET). Er kann der Entwicklung einer Demenz um Jahre vorausgehen und korreliert invers mit der Konzentration von Amyloid-beta 42 im Liquor (4). Ein positiver Nachweis von Amyloid fand sich bei 20–30% der Kontrollen der Allgemeinbevölkerung und bei praktisch allen Personen mit einem genetischen Risiko für eine familiäre Alzheimer-Krankheit (5,6). Diese Akkumulation von Amyloid-beta sei für den progressiven Verlust an Synapsen, wie sie im Rahmen der Alzheimer-Krankheit auftritt, verantwortlich.

Die ersten biologischen Zeichen sind die Vermehrung der Proteine Tau und Phospho-Tau im Liquor, ein zerebraler Hypometabolismus im FDG-PET (18-Fluordesoxyglucose) und ein abnormales Aktivierungsschema beim funktionellen MRT während dem Lösen kognitiver Aufgaben (7,8). Gewisse subtile morphologische Veränderungen, wie zum Beispiel die Abnahme des Volumens des Hippocampus und eine Ausdünnung kortikaler Strukturen, können bereits durch ein strukturelles MRT erfasst werden. Gemäss dem Modell von Jack werden diese Biomarker allesamt deutlich vor dem Beginn der Demenz



**Prof. Dr. med.
Panteleimon Giannakopoulos**
Chêne-Bourg

positiv und die Amyloidmarker erreichen ein Plateau zu Beginn der ersten kognitiven Defizite (3).

Auf Basis dieses Modells wurden neue diagnostische Kriterien für eine Alzheimer-Krankheit entwickelt, diese teilen die präklinische Phase der Krankheit in drei Stadien ein (9):

- Stadium 1: Amyloidmarker positiv (PIB-PET oder Amyloid-Beta 42 im Liquor)
- Stadium 2: Kriterien des Stadiums eins, zusätzlich Nachweis von Markern neuronaler Degeneration (Tau und Phospho-Tau im Liquor, metabolische Defizite im FDG-PET, Veränderungen im strukturellen MRT)
- Stadium 3: Kriterien der vorangegangenen Stadien und zusätzlich eine minimale kognitive Beeinträchtigung (welche die Kriterien einer milden kognitiven Behinderung noch nicht erfüllt).

Trotz dem bedeutenden Beitrag dieses Modells für das systematische Verständnis der biologischen Ereignisse, welche mit der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit verbunden sind, bestehen konzeptuelle Grenzen. Die isolierte Präsenz von Amyloidmarkern reicht nicht aus, um die Diagnose eines präklinischen Alzheimer stellen zu können und berücksichtigt die vaskuläre Pathologie, welche mit der Alterung des Gehirns verbunden ist, nicht. Die beschriebene Sequenz von veränderten Biomarkern, metabolischen Defiziten gefolgt von morphologischen Veränderungen basiert auf der Hypothese, dass die Akkumulation von Amyloidfibrillen für die Krankheit kausal sei und die synaptischen Veränderungen und den Verlust an neuronalem Gewebe initiiere.

Als Gegenargument wird angefügt, dass es nicht die Regel ist, dass sich die Marker der Neurodegeneration spät präsentieren. Tatsächlich können biochemische Marker wie Tau und strukturelle Marker im MRT vorhanden sein trotz negativem PIB-PET. Eine Studie konnte kürzlich bei 1209 kognitiv unauffälligen Personen im Alter von 50–95 Jahren zeigen, dass die Atrophie im Hippocampusgebiet dem Auftreten von Amyloidablagerungen im PIB-PET vorangehen kann (11). Die Verkleinerung des Hippocampus tritt ab dem 30. Lebensjahr auf, wird nach 60 Jahren bedeutsam und ist unabhängig vom Vorhandensein eines Genotyps ApoE4, währenddem bekannt ist, dass ein Amyloid positives PET nach dem 70. Lebensjahr auftritt und mit dem Vorhandensein des Allels ApoE4 verbunden ist. Diese Tatsachen legen nahe, dass die Akkumulation von Amyloid-beta spät im Leben auftritt auf dem Boden von altersassoziierten strukturellen Veränderungen. Eine andere Studie bei betagten Kontrollen konnte zwei distinkte Schemen von Atrophie definieren.

1. Eine Verdünnung kortikaler Strukturen im Zusammenhang mit Tau und

2. eine mit Amyloid-beta verbundene Abnahme des Volumens des Hippocampus.

Es ist möglich, dass sich die Kombination dieser beiden Mechanismen synergistisch bezüglich kognitiver Verschlechterung auswirkt (12).

Auf der Suche nach prädiktiven Markern für eine präklinische Alzheimer-Erkrankung

Der bildgebende Nachweis von Amyloid im PET wurde anfänglich für ein Diagnostikum erster Ordnung gehalten, um den Anfang eines Alzheimerprozesses bei noch kognitiv intakten Personen zu erfassen. Eine longitudinale Beobachtungsstudie hat gezeigt, dass im PET 3% von betagten Personen jedes Jahr Amyloid positiv werden. Unter Kontrollpersonen der Allgemeinbevölkerung sind 6% positiv mit 60 Jahren und rund 50% mit 90 Jahren (13). Zwei Schlüsselstudien haben gezeigt, dass 20–30% der betagten Menschen ohne kognitive Störungen einen erhöhten Gehalt von Amyloid im PIB-PET aufweisen (14,15). Diese Ablagerungen finden sich hauptsächlich im hinteren cingulären Kortex, im Precuneus und im präfrontalen Kortex. Die Entwicklung des Amyloidgehaltes ist variabel entsprechend dem Basalwert (je höher, desto mehr steigt das Progressionsrisiko an), der interindividuellen Unterschiede und der Verlaufsdauer. Ein positives PIB-PET ist in dieser Bevölkerung mit einem Rückgang des visuellen und verbalen episodischen Gedächtnisses verbunden und einem Risiko von 25% für eine Entwicklung in Richtung einer leichten kognitiven Störung oder einer AD (16). Bemerkenswerterweise bleiben Personen mit leichten kognitiven Störungen ohne Ablagerungen von Amyloid kognitiv über im Mittel 36 Monate stabil (17). Ein negatives PIB-PET könnte demzufolge ein beruhigendes Element sein.

Jedoch deuten mehrere andere Publikationen darauf hin, dass neuronale Degeneration ohne zeitlichen Zusammenhang mit der Ablagerung von Amyloidfibrillen auftreten kann und dass die Mehrheit dieser Fälle von präklinischer Alzheimer-Krankheit nicht dem oben beschriebenen Modell von Jack folgt. Dies steht im Einklang mit einer breiteren Sicht der Amyloid-Hypothese, welche einen direkten Weg zur Neurodegeneration postuliert, welcher unabhängig von Amyloid an eine Tau-Pathologie gebunden ist, die ihrerseits dann zur Bildung von neurofibrillären Läsionen führt (18). Das Alter spielt auch eine wesentliche Rolle. Eine kürzlich publizierte Studie an 1000 Personen ohne kognitive Defekte zeigte, dass 80% der betagten Kontrollpatienten über 85 Jahren mindestens einen positiven Marker für AD aufweisen, während dies bei 50 Jahren die Ausnahme bleibt (19). Andere Studien haben nachgewiesen, dass der Schutzeffekt von Erziehung, vom sozioökonomischen Niveau und von körperlicher Ertüchtigung auf die klinische Manifestation der Krankheit verbunden ist mit einer verlangsamten Progression im PIB-PET. Zusammengefasst unterstreichen die oben erwähnten Elemente die Notwendigkeit eines multidimensionalen Zugangs für die Prognostik der kognitiven Entwicklung bei betagten gesunden Kontrollpersonen.

Konzeptionelle Herausforderungen und Perspektiven

Die Identifizierung von präklinischen Markern von AD ist eine Herausforderung, aber auch einer der vielversprechendsten Forschungsbereiche der menschlichen Neurobiologie. Es besteht ein breiter Konsens, dass es notwendig ist, eine AD in einem vor-klinischen Stadium bereits vor der Entstehung von auch leichten kognitiven Beeinträchtigungen erkennen zu können. Bei der Unterscheidung von Gruppen von Menschen nach ihrem Risiko für

die Entwicklung einer AD wurden Fortschritte gemacht, aber die grosse interindividuelle Variabilität macht es notwendig, dass sich die Forschung auf grosse Kollektive ausrichtet. Infolge dessen bleibt es derzeit schwierig, im individuellen Fall Vorhersagen zu machen, künftige Medikamente personalisiert anzuwenden und individuelle Strategien für eine Primärprävention zu entwickeln.

Prof. Dr. med. Panteleimon Giannakopoulos

Universitätsspital Genf, Departement Psychiatrie und mentale Gesundheit
Service für allgemeine Psychiatrie, Belle-Idée
2, chemin du Petit-Bel-Air, 1225 Chêne-Bourg
panteleimon.giannakopoulos@hcuge.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Eine präklinische AD wird anhand von biochemischen Markern, von metabolischen Veränderungen und von morphologischen Läsionen in gewissen Hirnarealen erkannt
- ◆ Die Abgrenzbarkeit von Gruppen von Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer AD wurde wesentlich verbessert
- ◆ Die Vorhersage einer AD bei der Einzelperson bleibt schwierig
- ◆ Die Identifizierung von prädiktiven Markern einer AD bleibt eine grosse Herausforderung

Literatur:

1. Giannakopoulos P et al. Assessing the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: the Geneva experience. *Acta Neuropathol* 2007;113(1):1-12
2. Lazarczyk MJ et al. Preclinical Alzheimer disease: identification of cases at risk among cognitively intact older individuals. *BMC Med* 2012;10:127
3. Jack CR, Jr et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1):119-28
4. Forsberg A et al. High PIB retention in Alzheimer's disease is an early event with complex relationship with CSF biomarkers and functional parameters. *Curr Alzheimer Res* 2010;7(1):56-66
5. Fagan AM et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59(3):512-9
6. Villemagne VL et al. High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Arch Neurol* 2009; 66(12):1537-44
7. Fagan AM et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2009;1(8-9):371-80
8. Liang P et al. Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLPFC connectivity using resting-state fMRI. *PLoS One* 2011;6(7):e22153
9. Sperling RA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280-92
10. Sperling RA et al. Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead. *Nat Rev Neurol* 2013;9(1):54-8
11. Jack CR, Jr et al. Age, Sex, and APOE epsilon4 Effects on Memory, Brain Structure, and beta-Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurol* 2015;72(5):511-9
12. Wang L et al. Spatially distinct atrophy is linked to beta-amyloid and tau in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2015;84(12):1254-60
13. Rowe CC et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010;31(8):1275-83
14. Aizenstein HJ et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008;65(11):1509-17
15. Pike KE et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(Pt 11):2837-44
16. Villemagne T et al. Intercalary segmental reconstruction of long bones after malignant bone tumor resection using primary methyl methacrylate cement spacer interposition and secondary bone grafting: the induced membrane technique. *J Pediatr Orthop* 2011;31(5):570-6
17. Lim YY et al. Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. *Brain* 2014;137(Pt 1):221-31
18. Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy—moving from amyloid-β to tau. *Nat Rev Neurol* 2013;9(12):677-86
19. Jack CR et al. Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2014;10:997-1005