Quo vadis Alzheimer?

Die Alzheimer-Forschung ist faszinierend. In jedem Jahr gibt es neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Erkrankung, neue diagnostische Verfahren werden entwickelt und auch die grundsätzliche Konzeption der Erkrankung unterliegt ständigen Weiterentwicklungen. Dieser dynamische Prozess ist von Höhen und Tiefen begleitet. Nach der erstaunlichen Erkenntnis, dass es möglich ist, mit Antikörpern oder Sekretaseinhibitoren die Amyloidlast im Gehirn Betroffener zu senken und dies auch mit Biomarkern darstellen zu können, folgte die dramatische Enttäuschung, dass diese Ansätze zu keiner ausreichend starken Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung führen. In den letzten 12 Monaten wurde eine ganze Reihe von Phase-III-Studien zu Anti-Amyloid-Therapien mangels Wirksamkeit abgebrochen und millionenschwere Entwicklungsprogramme einzelner Substanzen eingestampft.

» Die Evidenz für eine kausale Rolle des Amyloids ist ungebrochen

Von außen betrachtet und in den öffentlichen Medien entsprechend diskutiert wirken diese Misserfolge wie grundsätzliche Niederlagen und vermitteln das Gefühl der Unbesiegbareit der Erkrankung. Aus der wissenschaftlichen Perspektive ist diese Sichtweise allerdings falsch. Was wir zurzeit erleben ist ein Beispiel eines wissenschaftlichen Prozesses, wie er in vielen anderen Bereichen auch stattfindet. Basierend auf genetischen und molekularbiologischen Befunden wurde vor einigen Jahrzehnten die Amyloidaggregation,

die neuropathologische Kernmerkmal der Alzheimer-Krankheit ist, als zentral ursächlich für die Entstehung der Erkrankung identifiziert. Die genetisch-molekulare Evidenz für eine kausale Rolle des Amyloids ist weiterhin ungebrochen. Vor ca. 20 Jahren wurde erstmalig gezeigt, dass sich Amyloidablagerungen im Gehirn, zunächst bei transgenen Mäusen, reduzieren lassen. Parallel dazu fand die äußerst erfolgreiche Entwicklung von Biomarkern für Amyloid statt. Der Schluss, dass sich aus der Amyloidreduktion eine für den Patienten wirksame Therapie ableiten ließe, ist absolut plausibel und wurde von der großen Mehrheit der Forscher geteilt. Mit großem Engagement wurden verschiedene medikamentöse Strategien zur Amyloidreduktion basierend auf immunologischen Ansätzen und anderen Verfahren wie Sekretasehemmung entwickelt und in großen klinischen Entwicklungsprogrammen geprüft. Die Ergebnisse der klinischen Prüfungen dieses Ansatzes wurden in den letzten Jahren veröffentlicht. Hierbei zeigte sich, dass eine Amyloidreduktion beim Menschen möglich ist, dies jedoch keine ausreichende Effektstärke erzielt, um einen klinischen Nutzen für Erkrankte zu haben. Mit der wissenschaftlichen Erkenntnis, dass eine „einfache“ Amyloidreduktion zumindest bei symptomatisch Erkrankten wahrscheinlich keine ausreichende Wirkstärke hat, muss sich das Feld jetzt auseinandersetzen und es müssen Schlüsse daraus gezogen werden, um die Forschung von diesen Erkenntnissen aus weiterzuentwickeln. Es handelt sich also um eine Zwischentappe im wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn.

In der vorliegenden Ausgabe von *Der Nervenarzt* werden wesentliche aktuelle Entwicklungen zusammengefasst. Neben einer Darstellung des Standes der Anti-Amyloid-Therapien von *Christian Haass* und *Johannes Levin* und der Frage, ob die Forschung hierbei auf der falschen Fährte ist, berichten *Klaus Fließbach*, *Cornelia McCormick*, *Barbara Kaulen* und *Anja Schneider* über den derzeitigen Stand der Entwicklung der Therapien gegen das zweite neuropathologische Phänomen der Alzheimer-Krankheit, die Tau-Aggregation bzw. die Neurofibrillen. Der Behandlung gegen die Tau-Aggregation wird ein Wirksamkeitspotenzial zugesprochen, da die Tau-Aggregate mehr noch als die Amyloidablagerungen mit der Ausbreitung der Neurodegeneration und der klinischen Symptomatik korrelieren. Ein neuer, ebenfalls auf molekularbiologischen und genetischen Befunden fußender möglicher Therapieansatz ist die Modulation inflammatorischer Reaktionen, insbesondere der angeborenen Immunität des Gehirns, die möglicherweise ein wesentlicher Treiber der pathophysiologischen Prozesse der Alzheimer-Krankheit ist. Die aktuelle Befundlage hierzu wird von *Sergio Castro-Gomez*, *Julius Binder* und *Michael T. Heneka* vorgestellt.

» Prävention und Risikoreduktion bei der Alzheimer-Erkrankung sind möglich

Eine Schlussfolgerung aus den enttäuschenden Studienergebnissen der aktuellen Phase-III-Programme ist die Erkenntnis, dass Betroffene möglicherweise noch früher im Krankheitsverlauf iden-

tifiziert werden müssen. Hierzu steht die Forschung vor einem Durchbruch durch die Entwicklung blutbasierter Biomarker, die mit großer Wahrscheinlichkeit in der Zukunft eine zentrale Rolle in der Frühidentifikation der Erkrankung spielen werden. Aktuelle Methoden und Daten werden von *Jonathan Vogelsang* und *Jens Wiltfang* vorgestellt. Komplementär dazu stellen *Emrah Düzel*, *René Thyrian* und *David Berron* Smartphone-basierte, alltagsbegleitende kognitive Tests zur Darstellung sehr früher symptomatischer Veränderung vor. Die Hoffnung ist, frühe Veränderungen zu identifizieren, bevor die dem heutigen Standard entsprechenden Tests einer Klinik oder Sprechstunde Beeinträchtigungen nachweisen können.

Letztlich ist festzustellen, dass wir noch einige Jahre auf wirksame Therapien zur Krankheitsverzögerung werden warten müssen. Gleichzeitig wird aber auch immer deutlicher, dass aktive Prävention und Risikoreduktion bei der Alzheimer-Erkrankung und der Demenz möglich sind. Diese Ansätze basieren in erster Linie auf der Reduktion modifizierbarer Risikofaktoren. Es ist eine wesentliche Aufgabe der Wissenschaft, aber auch der Versorgung, die Bevölkerung auf die modifizierbaren Demenzrisikofaktoren hinzuweisen und bereits in der primärärztlichen Versorgung konsequent auf Risikoreduktion hinzuwirken. Hierzu gibt der Artikel von *Claus Escher* und *Frank Jessen* einen Überblick mit dem Fokus auf Hypertoniebehandlung und lebensstilbasierte multimodale Interventionen.

Sinn dieses Themenheftes ist es, Zukunftsentwicklungen und die damit verbundenen Perspektiven darzustellen und herauszuarbeiten, dass der Umstand der negativen Anti-Amyloid-Phase-III-Studien nicht gleichzusetzen ist mit einem Ende der Alzheimer-Forschung, einer Niederlage der Amyloid-Hypo-

these oder der Aussichtslosigkeit bei Therapie- und Präventionsansätzen.

Jessen

Professor Dr. Frank Jessen

Christian Haass

Prof. Dr. Dr. h.c. Christian Haass

Korrespondenzadresse

Professor Dr. Frank Jessen

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinikum Köln
Kerpener Straße 62, 50924 Köln, Deutschland
frank.jessen@uk-koeln.de

Prof. Dr. Dr. h.c. Christian Haass

Biomedizinisches Centrum (BMC), Biochemie,
Ludwig-Maximilians-Universität München &
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE) e. V.
Feodor-Lynen Str. 17, 81377 München,
Deutschland
Christian.Haass@mail03.med.uni-muen-
chen.de

Interessenkonflikt. F. Jessen und C. Haass geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fachnachrichten

Medizinalcannabis und cannabisbasierte Arzneimittel

Appell für verantwortungsvollen Umgang

Medizinische Fachgesellschaften und Fachverbände warnen vor einem unkritischen Einsatz von Cannabis. Auch wenn die Behandlung mit cannabisbasierten Arzneimitteln oder Medizinalhanf bei einzelnen Indikationen sinnvoll ist, betrachtet eine Reihe von Fachgesellschaften und Fachverbänden die Entwicklung seit Verabschiedung des Gesetzes zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom März 2017 mit Sorge. Seither können Ärztinnen und Ärzte aller Fachrichtungen Cannabisblüten, den sogenannten Medizinalhanf, wie auch cannabisbasierte Arzneimittel verschreiben.

„Durch dieses Gesetz ist Deutschland das einzige Land in Europa, in dem die Verschreibung von Medizinalcannabis und cannabisbasierten Arzneimittel nicht auf spezielle Indikationen beschränkt wurde.“ heißt es in einem veröffentlichten Appell an Ärzteschaft, Politik, Krankenkassen und Redaktionen, in dem 8 Fachgesellschaften gemeinsam mit weiteren Fachverbänden für einen verantwortungsvollen Umgang mit Medizinalcannabis und cannabisbasierten Arzneimitteln plädieren.

In der Stellungnahme ruft der Zusammenschluss von Fachgesellschaften und -verbänden zur sorgfältigen Recherche und ausgewogenen Berichterstattung auf, in welcher bislang „häufig nicht zwischen Medizinalcannabis und cannabisbasierten Rezeptur- und Fertigarzneimitteln unterschieden“ würde.

**Quelle: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
e.V., www.dgpalliativmedizin.de**

Hier steht eine Anzeige.