

Verführt von »Plaques« und »Tangles«: die Alzheimer-Krankheit und das zerebrale Subjekt

MARGARET LOCK

»Ich [...] betrachte inzwischen meinen Widerwillen, den Begriff Alzheimer für meinen Vater zu verwenden, als einen Weg, um die Besonderheit von Earl Franzen vor der Gewöhnlichkeit einer Krankheit mit einem Namen zu schützen. Krankheiten haben Symptome; Symptome verweisen auf die organische Basis von allem, was wir sind. Sie verweisen auf das Gehirn als Fleisch. Und wo ich eigentlich anerkennen sollte: Ja, das Gehirn ist Fleisch, dort scheine ich einen blinden Fleck aufrecht zu erhalten, über den ich dann Geschichten spinne, die die mehr seelengleichen Aspekte des Selbst betonen.«
(Franzen 2001: 85)

I

Die Innovation, von der viele sagen würden, dass sie die Entdeckung der Alzheimer-Krankheit mit sich brachte, war eine Silberfärbetechnik, die von dem italienischen Wissenschaftler Camillo Golgi 1873 entwickelt und kurz danach vom spanischen Neurologen und Fotografen Santiago Ramón y Cajal

modifiziert wurde. Diese neue Technik verwandelte radikal das mit den sich gerade entwickelnden Neurowissenschaften verbundene Wissen und wurde als ein so entscheidender Durchbruch betrachtet, dass die beiden Wissenschaftler gemeinsam mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden. Bereits vor der Entwicklung von Färbetechniken war man davon ausgegangen, dass psychiatrische Störungen eng mit sichtbaren Veränderungen in der Grobstruktur des Gehirns verbunden waren. Verbesserte Konservierung, Fixierung und Färbemittel stellten einen enormen Anreiz dar, die materiellen Veränderungen, von denen man annahm, dass sie kausal für psychiatrische Störungen und Senilität seien, genauer zu untersuchen.

Die Silbernitratmethode wurde 1902 von dem deutschen Wissenschaftler Max Bielschowsky verfeinert und kurz darauf von Alois Alzheimer verwendet, um Schnitte aus Gehirngewebe einzufärben. Das Gewebe hatte er sich nach dem Tod von mehreren Patienten besorgt, die mit derjenigen Krankheit diagnostiziert werden würden, die bald darauf nach Alzheimer benannt werden sollte. Es waren in erster Linie die histologischen Objektträger, bestrichen mit dem Silbernitrat-Färbemittel, die es Alzheimer erlaubten, mithilfe eines Mikroskops zu sehen, was zuvor nicht offensichtlich gewesen war: die von ihm Neurofibrillenbündel (»Tangles«) genannten, verklumpten Strukturen, die bald darauf als eines der Schlüsselkennzeichen der Alzheimer-Krankheit anerkannt wurden (Braak/Braak 2000).

Neurofibrillen sind auch in normalen Zellen enthalten und wurden schon vor Alzheimer beobachtet; die Einfärbetechnik allerdings zeigte klar das Ausmaß, in dem sich die Fibrillen exzessiv angehäuften hatten, um abnorm dichte Bündel zu bilden. Ein zweites Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit, Amyloid-Plaques, war für Alzheimer ebenso sichtbar, wenn er ein anderes Färbemittel, Eosin B, nutzte; Plaques allerdings waren bereits von mehreren anderen Forschern am Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben worden. Die Meinungsverschiedenheiten unter Historikern und anderen, die sich zur »Entdeckung« der Alzheimer-Krankheit geäußert haben, dauern an, aber viele argumentieren, dass es der definitive Nachweis der Neurofibrillenbündel und ihre Interpretation als pathologisch waren, die alles veränderten und das medizinische Verständnis von Demenz auf einen Weg lenkten, der das Materielle privilegierte und Geist und Gehirn vermengte.

Mehrere Punkte sind bemerkenswert, wenn man die frühe Geschichte der Alzheimer-Krankheit rekonstruiert. Erstens betrachteten sich sowohl Alzheimer wie auch Bielschowsky (dem deutlich mehr Ruhm zustünde, als ihm gewöhnlich in diesem Zusammenhang gewährt wird) als Psychiater, aber ihre ausgewiesene Mission war es in erster Linie, »mithilfe des Mikroskops« (Braak/Braak 2000: 59) – so ihre eigenen Worte – die Psychiatrie vorwärts zu bringen. Die beiden Männer hatten viel Zeit darauf verwendet, den demenzähnlichen Zustand zu untersuchen, der im Endstadium der Syphilis auftritt, und sie hatten auch Gehirne von Patienten seziiert, die an dieser Krankheit gestorben waren. Alzheimer konzentrierte sich in der Folge auf ältere demente Patienten, die keine Syphilis aufwiesen. Wie seine Kollegen glaubte Alzheimer, dass Läsionen, die in den autopsierten Gehirnen von dementen Patientinnen ohne Hilfe des Mikroskops deutlich sichtbar waren, wichtige Anzeichen für die Degeneration des Gehirns seien (heutzutage würde man solche Läsionen als das Resultat von »zerebrovaskulären Ereignissen« bezeichnen). In Anbetracht dieser Forschungserfahrungen überrascht es nicht, dass Alzheimer bereitwillig annahm, dass die Verhaltensveränderungen, die er bei mit seniler Demenz diagnostizierten Patienten wieder und wieder sah, das direkte Ergebnis von materiellen Veränderungen im Gehirn sind – manche sichtbar für das bloße Auge bei der Autopsie, andere sichtbar nur mithilfe des Mikroskops und Färbetechniken. Der Geist – und vor allem der Freud'sche Geist – war, wie es scheint, absichtlich aus Alzheimers Konzeptualisierung von dementem Verhalten ausgeschlossen. Ein zerebrales Subjekt rückte damit klar in den Mittelpunkt.

Die übliche Geschichte über die Entdeckung der Alzheimer-Krankheit liest sich folgendermaßen: Alois Alzheimer präsentierte auf der Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte am 4. November 1906 einen Bericht über den Fall einer 51-jährigen Frau aus Frankfurt a.M., Auguste Deter, die fortgeschrittene kognitive Beeinträchtigungen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen und »offensichtliche psychosoziale Inkompetenz« aufwies. Bei der Obduktion hatte Alzheimer schwere Hirnatrophie zusammen mit »senilen Plaques« und »Neurofibrillenbündeln« festgestellt (Berrios 1990). Zu dieser Zeit war Alzheimers Schlussfolgerung, dass Auguste Deters Zustand eine Anomalie sei – einfach ein ungewöhnlicher Fall der als senile Demenz

weit anerkannten Krankheit, die sich in einem bemerkenswert jungen Alter manifestiert hatte. In erster Linie wegen seiner Beobachtungen von Plaques, Neurofibrillenbündeln und Zellatrophie, die als charakteristisch für senile Demenz galten, glaubte Alzheimer nicht, dass er eine »neue« Krankheit entdeckt hätte (Berrios 1990). Obwohl Alzheimer und seine Kollegen mit einer großen Zahl von Demenzfällen arbeiteten, berichteten sie in den folgenden Jahren lediglich von acht Fällen, die dem der Auguste D. ähnelten. Über mindestens zwei dieser Fälle war bereits an anderer Stelle berichtet worden, und abgesehen davon war ihre Authentizität bestenfalls zweifelhaft. Keine der Patienten war älter, aber dennoch bestanden erhebliche Zweifel daran, ob die Fälle etwas Neues in Hinblick auf die Taxonomie darstellten. Hinzu kam, dass der zweite Schlüsselfall des 56-jährigen Arbeiters Johann F., den ein Kollege Alzheimers dokumentiert hatte, bei der Obduktion keinerlei Anzeichen von Neurofibrillenbündeln aufwies.

Trotzdem traf im Jahr 1910 Emil Kraepelin in der achten Auflage seines einflussreichen Lehrbuchs der Psychiatrie eine vorsichtige, aber trotzdem klare Unterscheidung zwischen präseniler und seniler Demenz. Erstere, die präsenile Demenz, nannte er Alzheimer-Krankheit. Alzheimer arbeitete zu dieser Zeit in Kraepelins Gruppe und es ist bis heute unklar, ob er sich Kraepelins Sichtweise angeschlossen hatte oder nicht. Darüber hinaus bestehen bei Historikern auch unterschiedliche Auffassungen darüber, warum genau Kraepelin sich dazu entschlossen hatte, Anspruch auf die Entdeckung einer neuen Krankheit zu erheben. Der am häufigsten angeführte Grund ist, dass Kraepelin sich bedroht fühlte von den Angriffen von Freud und dem neu erstarkten psychoanalytischen Ansatz zur Behandlung von Geisteskrankheiten, und es deshalb dringend notwendig war, die pathologischen Substrate von psychischen Störungen zu belegen. Andere Historiker legen die Betonung auf einen etwas anderen Aspekt der Geschichte, nämlich darauf, dass das Ziel in erster Linie gewesen sei, das Ansehen von Kraepelins Gruppe und ihrer besonderen neuropathologischen Methoden zu vergrößern. Wieder andere hingegen glauben, dass die Geschichte komplexer sei und vieles noch im Dunklen liegt (vgl. Ballenger 2006; Beach 1987; Berrios 1990; Holstein 1997).

Die Objektträger, auf denen Alzheimers ursprüngliche Be-

obachtungen gemacht worden waren, gingen verloren, tauchten bemerkenswerterweise aber 1998 wieder auf. Nach einer erneuten Untersuchung war man sich darüber einig, dass seine Schlussfolgerungen auch nach heutigen Standards vollkommen korrekt waren. Atrophierte Zellen und Plaques waren in beiden Fällen klar vorhanden, aber die Probe von Johann F. wies im Gegensatz zu der von Auguste D. keine Neurofibrillenbündel auf. Eine Untergruppe der Demenz des Alzheimer-Typs, bekannt als »Plaque-Demenz«, wird auch heute noch von einigen Neurologen anerkannt und Pathologen sind sich einig, dass Neurofibrillenbündel (und tatsächlich auch Plaques) nicht in jedem Fall vorhanden sind. Dennoch ist es bemerkenswert, dass sich Kraepelin angesichts von nur sechs Fällen, von denen nicht alle ähnliche pathologische Läsionen aufwiesen, dazu entschloss, eine neue Krankheitstaxonomie zu verkünden – eine Taxonomie, die Demenz definitiv im »Fleisch« des Gehirns verortete.

Trotz der Kraepelin'schen Taufe kam die Alzheimer-Krankheit vom Weg ab. Eine Vielzahl beteiligter Wissenschaftler und Kliniker widersprach Kraepelins Bestimmung einer neuen Krankheit und es wurden keine systematischen Folgeuntersuchungen zur Konsolidierung seines Befunds unternommen, auch wegen des Ausbruchs des Ersten Weltkriegs, der die wissenschaftlichen Energien von der grundlegenden Laborarbeit weglenkte. Ein zweiter Grund für das Verschwinden der Alzheimer-Krankheit für mehr als vier Jahrzehnte war, dass Pharmafirmen damals fast ausschließlich an der sogenannten arteriosklerotischen Demenz interessiert waren, da sie davon ausgingen, dass bald pharmazeutische Wirkstoffe zur Bekämpfung dieses Problems gefunden werden würden. Die problematischeren Kategorien der präsenilen und senilen Demenz wurden weiterhin mit Wahnsinn und moralischer Bewährung in Verbindung gebracht und rückten in den Hintergrund. Folglich verschwand die Alzheimer-Krankheit (präsenile Demenz) fast unmittelbar nach ihrer Entdeckung wieder im Dunkeln und blieb dort bis in die 70er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts.

Der Historiker Jesse Ballenger (Ballenger 2006) argumentiert, dass die Darstellung des Zeitraums vom frühen 20. Jahrhundert bis 1970 als »dunkles Zeitalter« der Demenzforschung keine angemessene Beschreibung ist. Er weist darauf hin, dass es zwischen der Mitte der 1930er-Jahre und den 1950er-Jahren

einen dramatischen Aufschwung des Interesses an der senilen Demenz gab, besonders bei amerikanischen Psychiatern. Dieses Interesse speiste sich teilweise aus der sogenannten »demografischen Alterungslawine« (Ballenger 2006: 119), die schon im Rollen war und die zur Folge hatte, dass die staatlichen US-amerikanischen psychiatrischen Kliniken mit senilen Patienten überfüllt waren und dass die Aufmerksamkeit von psychiatrischen Kernaufgaben abgelenkt wurde. Zur selben Zeit setzte sich der Berufsstand der Gerontologie nachdrücklich für eine bessere Pflege älterer Menschen ein und forderte die Anerkennung und Behandlung von Krankheiten, die Ältere in überproportionalem Maße betreffen. Unter den damaligen US-Psychiatern, die sich der Untersuchung der senilen Demenz zuwandten, ist David Rothschild vermutlich der bekannteste.

Weil Plaques und Neurofibrillenbündel in unterschiedlichen Krankheitsbildern und nicht nur bei seniler Demenz auftreten, argumentierte Rothschild dafür, diese Strukturen als eine generalisierte Gewebereaktion in Antwort auf verschiedene biologische Faktoren zu verstehen. Rothschild gab sich mit dieser Beobachtung allerdings noch nicht zufrieden; zusammen mit seinen Kollegen begann er, das Verhältnis von emotionalen und Persönlichkeitsstörungen zur Alzheimer-Krankheit zu untersuchen. Rothschild argumentierte explizit, dass die übliche Herangehensweise an senile Demenz zu reduktionistisch sei. Man sei »zu sehr voreingenommen zugunsten zerebraler Pathologie«, legte er dar, »[d]ie Veränderungen treten in lebenden, geistig funktionierenden Personen auf, die auf eine gegebene Situation, auch auf eine organische, auf unterschiedliche Arten reagieren können« (zitiert nach Ballenger 2006: 48). Rothschild argumentierte weiter, dass Menschen sich in ihren Fähigkeiten zur Kompensation von organischen Läsionen unterscheiden und dass man dies weiter untersuchen müsse. Um seiner Position Nachdruck zu verleihen, stellte Rothschild die seit Alzheimers Zeit wiederholt festgestellten Befunde heraus, nämlich dass es oft Diskrepanzen gibt zwischen dem Vorhandensein sowie dem Grad der Demenz bei einem lebenden Patienten oder einer lebenden Patientin und dem Vorhandensein sowie dem Grad von pathologischen Strukturen bei der Autopsie. Ballenger zufolge waren Rothschilds Veröffentlichungen so einflussreich, dass der bei Psychiatern übliche therapeutische Nihilismus gegenüber senilen Patienten zu kollabieren begann. Darüber hinaus

tauchten Rothschilds Argumente in sehr einflussreichen zeitgenössischen Werken auf, in denen normative gesellschaftliche Vorstellungen gegenüber dem Altern und dem Umgang mit älteren Menschen umfassend kritisiert wurden. Als Sitz des senilen geistigen Niedergangs wurde nicht länger das alternende Gehirn betrachtet, sondern man argumentierte, dass es die Gesellschaft sei, die einer alten Person den Grund zum Leben nimmt (vgl. Ballenger 2006: 56-80). Die psychodynamische Variante dieses Argumentationsstrangs war die Annahme, dass die mit Senilität verbundene Vergesslichkeit eine Form der Verdrängung sei, ein Schutz gegen Angst und Frustration, die mit dem Altern in der damaligen Gesellschaft einhergehe. In den 1970er-Jahren waren Positionen, welche die systematische Diskriminierung Älterer hervorhoben, nichts Außergewöhnliches mehr; zur selben Zeit aber wurde auch anerkannt, dass eine Minderheit unter den älteren Menschen tatsächlich unter ernststen organisch bedingten Problemen litt, die weiter untersucht werden müssten.

Ballenger weist darauf hin, dass auch während dieser Periode eine begrenzt organische Sichtweise von Senilität nie gänzlich verschwunden war und dass es, beginnend in den 1960er-Jahren, zu fünf innovativen Veränderungen kam, welche die Alzheimer-Krankheit erneut oben auf die Agenda setzten. Erstens wurden damals in England viele Hirnautopsien an mit Demenz diagnostizierten Patienten durchgeführt. Es wurde behauptet, dass eine überwältigende Mehrheit dieser Gehirne wenige Anzeichen von arteriosklerotischen Veränderungen (also derjenigen pathologischen Veränderungen, die sowohl die Pharmaindustrie wie auch Neurowissenschaftler für einige Zeit beschäftigt hatten) zeigten und stattdessen eine Vielzahl von Plaques und Neurofibrillenbündeln aufwiesen, wie sie von Alzheimer Jahrzehnte zuvor beschrieben worden waren (Roth et al. 1966). Diese Wissenschaftler waren explizit der Meinung, dass das Ausmaß der von den Plaques und Neurofibrillenbündeln hervorgerufenen Schäden eng mit dem Ausmaß der Veränderungen im Verhalten der Patienten korrespondierte; sie entschieden sich, die Anomalien, die in anderen Studien gefunden worden waren und dieser Sichtweise widersprachen, zu ignorieren.

Eine zweite signifikante Veränderung während dieser Zeit war die Entwicklung des Elektronenmikroskops, das eine deut-

liche Verfeinerung der Klassifikation von Neuropathologien ermöglichte. Drittens bestand in den 1970er-Jahren der einflussreiche Neurologe Robert Katzman öffentlich darauf, dass man mit der damals unhinterfragten Annahme, dass Altern unweigerlich zu Senilität führt, brechen müsse. Katzman forderte außerdem, dass *alle* Fälle von Senilität als pathologisch anerkannt, als Alzheimer-Krankheit bezeichnet und als vollkommen vom *normalen* Alterungsprozess verschieden verstanden werden sollten (1976). Die vierte Veränderung war die Einrichtung des »National Institute of Aging« (NIA) in den USA, das speziell dafür gegründet worden war, ein umfassendes Forschungsprogramm über das Altern zu befördern. Die fünfte Veränderung war die Herausbildung einer frühen Alzheimer-Bewegung und ihre 1977 beginnende Konsolidierung als »Alzheimer's Disease and Related Disorders Association« (ADRDA), die starke Unterstützung durch den ersten Direktor des NIA, den Gerontologen und Psychiater Robert Butler, erfuhr. Die Aktivitäten der ADRDA wiederum bestärkten die Legitimierung des NIA, vor allem da die Vereinigung politische Lobbyarbeit betrieb und sich daran machte, Gelder für die Alzheimer-Forschung zu akquirieren (Fox 1989).

Der Soziologe Patrick Fox weist darauf hin, dass 1980 das Interesse an der neu formierten Organisation geradezu explodierte, nachdem der Brief einer Angehörigen eines Alzheimer-Opfers in der verbreiteten Ratgeber-Kolumne »Dear Abby« veröffentlicht worden war. In Folge der Veröffentlichung gingen bei der ADRDA mehr als 30.000 Briefe ein, die das öffentliche Interesse an der neuen Krankheit so stark weckten wie nichts anderes zuvor (ebd.). Es wurde schnell klar, dass sich viele Familien verzweifelt Hilfe bei der Pflege erhofften. Ebenso wichtig war es ihnen aber, dass Senilität als Erkrankung des Gehirns anerkannt wird, für die ein Heilmittel gesucht werden muss; damit stellten sie das mit Demenz verbundene Stigma in Frage und enthoben sich zugleich der moralischen Bürde für das Auftreten der Krankheit. Diese Familien machten eindeutig klar, dass sie für psychosoziale oder psychodynamische Modelle von Senilität wenig übrig hatten.

Trotz dieser signifikanten konzeptionellen Veränderungen wurde die Alzheimer-Welt weiter von Zweifeln über die Bedeutsamkeit der Diagnose geplagt und die Auseinandersetzungen darüber, ob Alzheimer-Demenz letztlich lediglich ein Phäno-

men des Alterns ist – einfach Ausdruck der Senilität, die sich bei uns allen zeigt, wenn wir lange genug leben –, dauern bis zum heutigen Tage an (Breitner 1999; Whitehouse 2001). Außerdem stellt sich die Frage, wenn Alzheimer denn tatsächlich eine Krankheit ist, welche Kennzeichen genau die distinktiv pathologischen sind. Wie oben schon erwähnt, weisen verschiedene andere Krankheitsbilder Neurofibrillenbündel und Plaques auf, unter anderem die Parkinson-Krankheit, das Down-Syndrom, verschiedene Vergiftungserkrankungen und viele andere mehr. Und die verhaltensbezogenen Kennzeichen, die für die Alzheimer-Krankheit charakteristisch sind, sind ebenso wenig auf diese Störung allein begrenzt. Die Alzheimer-Demenz ist letztlich eine Residualkategorie. Sie ist die am häufigsten diagnostizierte Demenz, aber sie wird erst dann zugeschrieben, nachdem alle anderen Demenzformen ausgeschlossen wurden, und selbst dann sind Ärztinnen und Ärzte dazu verpflichtet, die Diagnose »wahrscheinliche Alzheimer-Demenz« in die Formulare einzutragen. Mit anderen Worten: Man sollte sich die Alzheimer-Demenz am besten als Konzept vorstellen, sie ist weder ein biologisches Faktum noch eine feste taxonomische Kategorie, sondern das Etikett für ein unbestreitbar zerstörerisches Krankheitsbild.

Um das bisher Gesagte zusammenzufassen: Die medizinischen und verhaltensbezogenen Anomalien, die mit dem als Alzheimer-Demenz bezeichneten Krankheitsbild in Verbindung stehen, wurden durchgängig einseitig betrachtet – aufgrund von Berufsinteressen, aufgrund technologischer Innovationen wie Färbetechniken oder dem Elektronenmikroskop und aufgrund der Lobbyarbeit durch Familien und Betroffenenengruppen. Diese Verkettung von Variablen beförderte beinahe sechs Jahrzehnte lang eine reduktionistische, materialistische Herangehensweise an die Alzheimer-Krankheit, in der Person und Selbst auf den Gehirnzustand reduziert sind. Beginnend in den 1970ern und verstärkt in den letzten Jahren hat sich diese Sichtweise weiter konsolidiert und ist heute im Wesentlichen unangefochten. Die Annahme dabei ist, dass Alzheimer-Demenz in nicht allzu ferner Zukunft, sobald das neurowissenschaftliche Wissen noch weiter fortgeschritten ist, hinreichend erklärt werden kann. Zudem gibt es einen Konsens darüber, dass diese Erkrankung angesichts des globalen, exponentiellen Wachstums der älteren Bevölkerungsschichten besiegt werden *muss*.

Seit den frühen 1990er-Jahren fanden die Konzepte »Risiko«, »Prävention«, »biologischer Marker« und »genetische Prädisposition« Eingang in den Alzheimer-Diskurs und stellen zusammengenommen einen reformulierten materiellen/psychosozialen/umweltbezogenen Ansatz dar – einen Ansatz, der in der Sprache sowohl der Wahrscheinlichkeiten als auch der grundlagenorientierten Naturwissenschaften verankert ist. Diese multidisziplinäre, vielgestaltige Herangehensweise kann nicht als biologisch-deterministisch bezeichnet werden, da anerkannt wird, dass soziale und Umweltfaktoren zu den Ursachen der Krankheit beitragen, womit neue Möglichkeiten eröffnet werden, die Diskrepanzen zwischen dem verhaltensbezogenen Ausdruck und den neuropathologischen Veränderungen zu erklären. Aber trotzdem bleibt dieser Diskurs weiterhin reduktionistisch, da er fast ausschließlich auf das zerebrale Subjekt zentriert bleibt.

II

Die vier hervorstechendsten Entwicklungen, mittels derer sich die zerebrale Sichtweise auf die Alzheimer-Krankheit im Verlauf der letzten 15 Jahre konsolidiert hat, sind die Technologien der Molekulargenetik, molekulare Biomarker, Populationsgenetik und bildgebende neurowissenschaftliche Verfahren.

Bereits in den 1930er-Jahren war durch Abstammungsuntersuchungen bekannt, dass autosomale dominante Gene an dem heute als präsenile Alzheimer-Demenz (»early-onset Alzheimer's disease«, EOAD) bekannten Typs, also auch an den von Alzheimer beobachteten Fällen, beteiligt sind. Man geht heute davon aus, dass diese seltene Form der Demenz in etwa 170 Familien weltweit auftritt und mit drei spezifischen genetischen Mutationen zusammenhängt, die alle genetisch kartiert sind (St. George-Hyslop 2000). Allerdings ist es nicht ganz korrekt, wenn man behauptet, dass das Gen diese Mendel'sche Form der Krankheit determiniert, da das Ausbruchsalter bei monozygoten Zwillingen um bis zu ein Jahrzehnt auseinanderliegen kann (Tilley et al. 1998). Die präsenile Alzheimer-Demenz manifestiert sich üblicherweise (aber nicht zwangsläufig) im Alter zwischen 35 und 60 Jahren, schreitet schnell bis zum Tode vor-

an und ist für zwei bis fünf Prozent der Todesfälle aller diagnostizierten Fälle verantwortlich.

1993 erschien die erste Veröffentlichung, die explizit einen Zusammenhang herstellte zwischen dem APOE-Gen und einem erhöhten Risiko für die häufigere, spätmanifeste Form der Alzheimer-Demenz (»late-onset Alzheimer's disease«, LOAD) (Corder et al. 1993). Nach einiger ursprünglicher Skepsis wurde dieses Ergebnis mit großer Aufregung gefeiert, unter der Annahme, dass das Alzheimer-Puzzle bald »gelöst« sein würde. Außerdem erzwangen die Befunde einige Korrekturen am damaligen wissenschaftlichen Konsens, nämlich an der Sichtweise, dass die Alzheimer-Krankheit bei älteren Menschen »sporadisch« auftritt und »nicht in der Familie liegt«. Das APOE-Gen, das bei allen Säugetieren vorhanden ist, liegt beim Menschen auf Chromosom 19 und ist essenziell für den Lipid-Stoffwechsel. Das Gen tritt in drei Formen auf, APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 und APOE ϵ 4, die universell verteilt sind. Ergebnisse aus über 100 Laboratorien deuten darauf hin, dass das APOE ϵ 4-Allel zu einem *möglicherweise* erhöhten Erkrankungsrisiko führt. Zwischen 14 und 16 Prozent der weißen Bevölkerung (die am gründlichsten untersuchte biologische Bevölkerungsgruppe) tragen mindestens ein ϵ 4-Allel; es besteht jedoch Konsens darüber, dass das Vorhandensein des Allels weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung für eine Erkrankung darstellt. Warum dies so ist, bleibt bisher weitgehend ungeklärt. Man schätzt, dass *mindestens* 50 Prozent der ϵ 4-Träger nie an Alzheimer-Demenz erkranken.

Studien im Zusammenhang mit dem Allel zeigen, dass in den Fällen, in denen es tatsächlich an der Alzheimer-Krankheit beteiligt ist, sich der genau gleiche tödliche biologische Ablauf vollzieht wie derjenige, der von den autosomal dominanten Genen bei der präsenilen Demenz in Gang gesetzt wird; allerdings manifestieren sich die Veränderungen, an denen APOE ϵ 4 in seiner homozygoten Form beteiligt ist, später im Leben, normalerweise im Alter zwischen 65 und 75 (Selkoe 2000). Angesichts der Tatsache, dass zwischen 30 und 60 Prozent der Patienten, die mit LOAD diagnostiziert wurden, das APOE ϵ 4-Allel nicht aufweisen (Myers et al. 1996), muss es mindestens einen und vermutlich sogar mehrere andere Ursachenwege zur Alzheimer-Demenz geben. Man nimmt an, dass sich solche Wege aus wechselseitig interagierenden Genen und nicht-

kodierender DNA, in Verbindung mit Faktoren, die innerhalb und/oder außerhalb des Körpers liegen, zusammensetzen. Diese alternativen Wege werden erst im hohen Alter offensichtlich, üblicherweise nach dem 70. Lebensjahr oder noch später, aber auch sie führen auf denselben unumkehrbaren Pfad wie bei der präsenilen und der mit APOE ϵ 4 verbundenen Demenz, mit den charakteristischen pathologischen Kennzeichen, die nur bei einer Autopsie sichtbar werden – Plaques, Neurofibrillenbündel und Zellverlust im Gehirn. Man nimmt an, dass zusätzlich zu APOE ϵ 4 mehrere andere Gene bei der spätmanifesten Alzheimer-Krankheit beteiligt sein müssen, was dazu führt, dass die intensive Gen-Jagd unvermindert weitergeht, obwohl niemand ernsthaft behaupten würde, dass Gene LOAD determinieren. Ende Januar 2007 verkündete ein Artikel in *Nature Genetics* die Entdeckung eines neuen, SORL1 genannten Gens, das mit einem erhöhten Risiko für LOAD in Verbindung gebracht wird, obwohl die Autoren pflichtschuldig darauf hinwiesen, dass das mit SORL1 verbundene Risiko deutlich geringer ist als das des APOE-Gens. Ob SORL1 mit dem APOE-Gen interagiert oder nicht, wurde bisher nicht untersucht (Rogaeva et al. 2007).

Molekulargenetische Befunde, die beim letzten Treffen der International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders in Madrid 2006 vorgestellt wurden – insgesamt wurden dort mehr als 8000 Arbeiten präsentiert –, machten deutlich, dass die saubere Trennung zwischen präseniler und spätmanifesten Alzheimer-Demenz, die letztlich seit Alzheimers Zeiten so existiert, nicht länger aufrecht erhalten werden kann. Nachdem mehr und mehr Fälle akkumuliert wurden, ist klar, dass die autosomal-dominanten Formen der Krankheit auch erst spät im Leben auftreten können, genauso wie umgekehrt die »spätmanifesten« Formen sich auch schon in relativ jungem Alter manifestieren können. Die zerebrale Komplexität wächst und wächst.

Der gegenwärtige Stand in Bezug auf die Genetik wurde kürzlich von zwei Neurowissenschaftlern folgendermaßen zusammengefasst: »Zuerst und am allerwichtigsten: Die Erbllichkeit von AD ist hoch [...] dies wurde in verschiedenen Studien im Verlauf der letzten Jahrzehnte gezeigt.« Aber, so fahren die Experten fort, »die aktuell durchgeführte Forschung basiert meistens auf fehlerbehafteten Methoden, wird nicht repliziert und vernachlässigt die Haplotyp-Struktur« (Bertram/

Tanzi 2004: R135). Bertram und Tanzi zeigen, dass allein im Jahr 2003 insgesamt 1037 Studien zur Genetik der Alzheimer-Demenz durchgeführt wurden. Kandidatengene wurden auf jedem einzelnen Chromosom untersucht und auch die mitochondriale DNA war Gegenstand der Forschung. Die Autoren fassen ihre Position warnend zusammen: »Während die genetische Verbindung [von APOE ϵ 4 mit AD] *per se* extrem gut nachgewiesen wurde [...] gibt es keinen Konsens darüber, wie sich diese Verbindung pathophysiologisch übersetzt« (Bertram/Tanzi 2004: R137), ebenso wenig wie darüber, wie sie in Verbindung mit den vielen anderen Kandidatengenen funktioniert. Ein oder zwei Forscher, vor allem der biologische Anthropologe Alan Templeton, argumentieren weiterhin, dass die APOE-Verbindung falsch ist. Trotzdem setzen Pharmafirmen ihre Hoffnungen und Investitionen klar in die molekulare Genetik der Alzheimer-Krankheit, da sie annehmen, dass dies der Ort ist, an dem die wichtigsten Entwicklungen in Bezug auf neue Medikamente stattfinden werden, auch wenn bisher noch nicht erwiesen ist, dass dies wirklich der Fall ist.

Die genetische Grundlagenforschung konzentriert sich ausschließlich auf die Neurochemie und verstärkt damit eine materialistische Sichtweise der Krankheit. Die Forschung zur Genetik der Alzheimer-Krankheit verbleibt bisher noch in der experimentellen Phase und wird in der klinischen Praxis nicht angewendet, außer gelegentlich zur Unterstützung einer klinischen Diagnose. Dennoch lebt die Annahme weiter, dass große Durchbrüche unmittelbar bevorstünden. Niemand leugnet den tief greifenden Einfluss der Genetik, aber, um in der heutigen Sprache der Molekularbiologie zu bleiben: Es ist notwendig zu fragen, auf genau welche Weise und unter welchen Bedingungen Gene an- oder abgeschaltet – exprimiert – werden, womit potenziell ein Raum für entwicklungsorientierte, psychosoziale und die Umwelt berücksichtigende Ansätze geschaffen würde.

So fand sich zum Beispiel in der medialen Berichterstattung über den Tod von Ronald Reagan im Juni 2004 ein Zeitungsartikel mit der Schlagzeile: »War dieses charakteristische Lächeln das erste Anzeichen von Alzheimer?« Der Autor, ein Arzt, wies darauf hin, dass es gut möglich sei, dass Reagans ganze Lebensgeschichte und seine langfristigen Emotionsmuster möglicherweise »den Boden bereitet haben« für die Krankheit, die ihn letztlich seiner Denk-, Sprach- und Bewegungsfähigkeit

beraubte. Er stellte fest: »Es gibt deutliche Befunde, die nahe legen, dass das Fehlen eines voll ausgebildeten emotionalen Vermögens ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung von Alzheimer ist«, und er erinnert die Leser daran, dass Reagan einen »alkoholkranken, unzuverlässigen Vater und eine emotional abwesende Mutter« hatte (Maté 2004).

Diese Information wurde im selben Artikel mit den Ergebnissen der oft zitierten »Nun's Study« in Verbindung gebracht. 678 katholische Schwestern, die einem Orden namens »The School Sisters of Notre Dame« angehörten und in sieben verschiedenen Regionen der USA lebten, nahmen an dieser Studie teil. Von den Nonnen in jungem Alter verfasste und über Jahrzehnte sorgfältig aufbewahrte Aufsätze darüber, warum sie in den Orden eintreten wollten, wurden mit neuropsychiatrischen Diagnosen abgeglichen, die ab dem Alter von 75 mit ihnen durchgeführt wurden und die nach dem Tod der Schwestern wiederum in Beziehung gesetzt wurden zu Autopsiebefunden (alle Nonnen hatten sich beim Einstieg in das Projekt dazu bereit erklärt, ihr Gehirn für eine Autopsie zur Verfügung zu stellen). Auf Basis dieser Studie wird argumentiert, dass es für diejenigen Individuen, die in jungem Alter Vorstellungskraft und Komplexität im Denken aufwiesen (die eine »hohe Ideendichte« zeigten, so der Wissenschaftler), weniger wahrscheinlich sei, dass sie in höherem Alter der Alzheimer-Demenz anheimfielen (Snowdon 2001). Dieses Ergebnis korrelierte nicht mit der Anzahl von Jahren formeller Ausbildung und ergab sich aus den Autopsieergebnissen, die sich nach und nach akkumulierten: 90 Prozent derjenigen Nonnen, deren Gehirne erhebliche Schädigungen aufwiesen, hatten als 20-Jährige eine »geringe Ideendichte« gezeigt. Diese Untersuchung, die inzwischen sieben Jahre alt ist, aber weiterhin neue Ergebnisse liefert, schuf einen enormen Auftrieb für die heute als »zerebrale Reserve« bekannte Hypothese – eine Reserve, die bereits »in utero« angelegt werde und auf die sich heutzutage Epidemiologen gerne stützen, wenn sie darüber theoretisieren, wer von uns alzheimergefährdet ist.

Noch größeres Interesse rief der Befund hervor, dass ein kleiner Teil der Nonnen, die die neuropsychologische Testbatterie problemlos gemeistert hatten, bei der Autopsie gravierende Anzeichen von Plaques und Neurofibrillenbündeln aufwiesen und damit die Beobachtungen, die seit Alzheimers Zeit immer

wieder gemacht wurden, noch einmal bestätigten. Umgekehrt war es ebenfalls offensichtlich, dass einige der Individuen, deren autopsierte Gehirne eine relativ geringe Zahl von anatomischen Veränderungen zeigten, während ihres Lebens alle verhaltensbezogenen Anzeichen von Demenz aufgewiesen hatten (Swartz et al. 1999). Diese andauernde Diskrepanz zwischen Alltagsverhalten und Neuropathologie will einfach nicht verschwinden.

Zur Verwirrung trägt weiterhin bei, dass man heute fest davon ausgeht, dass Demenzen – vielleicht ohne Ausnahme – in »gemischten Formen« auftreten, also dass zerebrovaskuläre Demenz oft zusammen mit spätmanifeste Demenz auftritt. Niemand würde heute behaupten, dass Demenz ein bloßer Mythos ist, ein Fall von sozialer Konstruktion, wie es manche Experten noch in nicht allzu ferner Vergangenheit behaupteten (Stafford 1991); ebenso wenig sind Plaques oder Neurofibrillenbündel pure Fantasie; doch die spätmanifeste Demenz ist vielleicht eine bequeme Fiktion. Unter Medizinern wird sie weiterhin als ein sich bewegendes, instabiles Ziel betrachtet, so dass also der ontologische Status von spätmanifeste Alzheimer-Demenz in Frage gestellt werden muss: Was ist »sie« und wo genau hat »sie« ihren Sitz? Konstituiert sich die Krankheit in den Verhaltensänderungen, die auf der Basis von psychologischen Tests diagnostiziert werden – dem klinischen Phänotyp –, oder in der anatomischen Pathologie, die sich bei der Autopsie zeigt? *Wie genau* sind Gene beteiligt? Und wie wirken sich all die Ungewissheiten darauf aus, wie die unzähligen Untersuchungen zur Alzheimer-Demenz durchgeführt werden? Viele Wissenschaftler und Kliniker zeigen durchaus eine Sensibilität gegenüber diesem taxonomischen Rätsel, obwohl sich natürlich wenige explizit um ontologische Fragen sorgen. Wenn ich gegenüber den Klinikern und Wissenschaftlern, die ich interviewe, die Frage des »Geistes« aufwerfe, antworten die meisten – aber nicht alle – mit einer durchgängigen Vermischung von Gehirn und Geist.

Alzheimer-Demenz dingfest machen

Das gegenwärtige Patt der Alzheimer-Forschung, in dem weder Ursachen bekannt noch eine effektive Behandlung vorhanden sind, wird durch die Tatsache verschlimmert, dass die meisten Forschenden inzwischen zu dem Schluss gekommen sind, dass

selbst die Entdeckung einer effektiven Therapie letztlich zu spät käme. Durch die extreme Plastizität des menschlichen Gehirns ist der Schaden, der bereits vorhanden ist, wenn die Alzheimer-Krankheit schließlich in der Klinik diagnostiziert wird, enorm. Aus diesem Grund erstreckt sich die Zeitspanne, für die sich viele Wissenschaftler jetzt interessieren, auf die Zeit zwei bis drei Jahrzehnte vor dem üblichen Ausbruchsalter der Demenz, und im Aufmerksamkeitsfokus stehen Personen mittleren Alters oder gar noch jüngere; also diejenigen von uns, von denen man annimmt, dass sie vielleicht gerade beginnen, einen oder mehrere der »intermediären Endophänotypen« oder Kandidaten-Biomarker in sich zu tragen, die als erste Anzeichen einer präklinischen, prodromalen Phase der Demenz gelten (Breitner 1999; DeKosky/Marek 2003).

Ergebnisse, die mittels bildgebender neurowissenschaftlicher Verfahren, neuropsychiatrischer Tests, der Untersuchung molekularer Veränderungen im Gehirn und der Genotyp-Forschung gewonnen wurden, schaffen einen Wissenskorpus, der neuen Raum für Weissagungen bietet. Auf einer gründlich molekularisierten Grundlage ist diese Forschung fest verbunden mit der Idee eines altersabhängigen linearen Abbaus hin zur zerebralen Pathologie, der auf der Grundlage eines umfänglichen Monitorings vom normalen Altern zu unterscheiden ist. Die Hoffnung besteht darin, Medikamente zu entwickeln, die die von Biomarkern in Gang gesetzte Kette von Ereignissen durchbrechen. Von diesen schwer zu fassenden Biomarkern nimmt man inzwischen an, dass sie den Kern oder die Essenz der Krankheit ausmachen, und es wird große Energie darauf verwendet, sie zu standardisieren (Lovestone 2007). Gleichzeitig haben Untersuchungen gezeigt, dass, welchen Effekt das APOE ϵ 4-Allel im späteren Leben auch immer haben wird, es offenbar das Verhalten oder das Gedächtnis vor dem späten mittleren Lebensalter nicht beeinflusst (Jorm et al. 2007).

Trotz des wachsenden Interesses an Biomarkern deutet ein Artikel in Public Health deutlich darauf hin, dass dieses reduktionistische Modell – auch wenn es sich von einem plumpen Reduktionismus entfernt hat – nicht die ganze Geschichte darstellt. Im Artikel wird darauf hingewiesen, dass die Anzahl der Todesfälle aufgrund von Demenz in den vergangenen 20 Jahren in Europa, Nordamerika und Australien stark angestiegen ist, auch wenn man die gestiegene Lebenserwartung mit

einberechnet. Noch bemerkenswerter ist die Tatsache, dass Demenz-Todesfälle vermehrt in jüngerem Alter auftreten (Pritchard 2004). Diese offensichtlichen Veränderungen in der Inzidenz können teilweise sicherlich mit der systematischen Anwendung von exakteren diagnostischen Verfahren erklärt werden. Aber der Autor, Colin Pritchard, stellt die Hypothese auf, dass Umweltgifte ebenso ihren Tribut fordern. Falls dies wirklich der Fall sein sollte, wäre es eine überzeugende Erklärung dafür, dass epidemiologische Studien konsistent zeigen, dass Personen mit niedrigerem Bildungsstand, die fast ausnahmslos vielen Umweltgiften ausgesetzt sind, anscheinend ein erhöhtes Alzheimer-Risiko haben. Neue Studien, die die Auswirkungen von hohen Bleikonzentrationen in der frühen Kindheit untersuchen, unterstützen diese Hypothese (Basha et al. 2005). Die sich auf Umweltgifte stützende Argumentation ist auch überzeugender als die übliche Erklärung, in der angenommen wird, dass Individuen mit nur wenigen Jahren formeller Ausbildung ein erhöhtes Risiko haben, weil sie verhältnismäßig weniger Synapsen im Gehirn aufweisen und deswegen Plaques und Neurofibrillenbündel das armselige Kontingent an »zerebraler Reserve« schnell »aufbrauchen«.

Wenn Forscher sich dieser Argumentationsweise bedienen, lassen sie in der Regel stillschweigend unter den Tisch fallen, dass Angehörige der Mittelschicht die neuropsychiatrischen Tests, die in »Memory Clinics« durchgeführt werden, besser meistern als diejenigen mit nur wenigen Jahren formeller Ausbildung und dass sie vermutlich besser darin sind, frühe Anzeichen von Demenz »zu verstecken«. Zusätzlich kommt es zu einer Vermengung von Geist und Gehirn – Schäden an der Hippokampus-Formation im medialen Großhirn zerstören das Gedächtnis und damit die Person; Emotionen und Subjektivität werden ignoriert und es wird eine weitere, zweifelhafte Annahme gemacht, nämlich dass formelle Ausbildung die einzige Möglichkeit zum Aufbau der sogenannten zerebralen Reserve ist. Wenn man großflächig Plaques und Neurofibrillenbündel bei »normalen« Personen findet, so die Annahme, dann ist irgendetwas mit den neuropsychiatrischen Tests schief gelaufen – solche Personen schafften es, ihre Defizite während des Tests zu »verstecken«. Aber alle, die schon einmal gesehen haben, wie Personen, deren Gedächtnis versagt und deren räumliches Orientierungsvermögen gestört ist, mit den neuropsychiatri-

schen Test zu kämpfen haben, wissen, dass dies einfach nicht der Fall sein kann. Das Vorhandensein von Plaques, Neurofibrillenbündeln und, wie es scheint, vor allem der Zellverlust trägt zweifellos in den meisten Fällen zur Unfähigkeit bei, ein Zifferblatt zu malen und die Zeit darauf einzutragen oder zwischen einer Giraffe und einem Nilpferd zu unterscheiden oder auch den richtigen Wochentag zu benennen, wenn dies in einer »Memory Clinic« verlangt wird. Aber in einer kleineren Zahl von Fällen ist etwas anderes, offensichtlich Protektives am Werk, trotz des Vorhandenseins recht deutlicher neurologischer Veränderungen.

Trotz dieser nicht zu leugnenden Komplexität sagte der genetische Epidemiologe Richard Mayeux in einem Interview über die Genetik von Alzheimer-Demenz, dass er nicht glaube, dass wir noch sehr weit von tieferem Wissen entfernt wären: »In zehn Jahren wird Ihre Ärztin Ihr Genprofil nachschlagen, entscheiden, ob Sie ein hohes Alzheimer-Risiko haben, und Ihnen dann irgendeine prophylaktische Behandlung verschreiben«. Er fügt dann aber hinzu: »Allerdings ist es im Moment so, dass Sie nicht wissen, was zum Teufel Sie tun sollen!« (Halpern 2005) Er und die Mehrheit der anderen Wissenschaftler und Kliniker, die zur Alzheimer-Demenz forschen, bestehen auf dem, was Beck und Niewöhner in *BioSocieties* als »pragmatischen Reduktionismus« bezeichnet haben (Beck/Niewöhner 2006: 223).

Allerdings deuten Untersuchungen zur Genetik sowohl von präseniler als auch von spätmanifesten Alzheimer-Demenz darauf hin, dass dieser Optimismus unbegründet ist und dass keine einfache Lösung in Sicht ist. Die Molekular- und Populationsgenetik haben oft genug gezeigt, dass Gene Formwandler ohnegleichen sind, Produkte der evolutionären und jüngeren Geschichte der Menschheit, von Ernährungs- und klimatischen Mustern, giftigen Umwelten, menschlichem Sozialverhalten und, ab und an, von glücklichen Mutationen. Das APOE-Gen ist hier keine Ausnahme.

Beispielsweise konnte man zeigen, dass der APOE ϵ 4-Poly-morphismus in bestimmten Populationen in unerwarteter Weise funktioniert. Bei Pygmäen, den San und anderen Bevölkerungsgruppen, deren Subsistenzökonomie bis vor Kurzem vor allem vom Jagen und Sammeln bestimmt wurde, schützt das Vorhandensein des APOE ϵ 4-Allels offenbar vor Alzheimer-De-

menz. Auch wenn man sein Alter berücksichtigt, behält dieser Befund seine Gültigkeit (Corbo/Scacchi 1999). Darüber hinaus werden auch für Teile von Nigeria geringe Prävalenzraten von Alzheimer-Demenz gemeldet und das Vorhandensein eines APOE ϵ 4-Allels scheint das Erkrankungsrisiko einer Person nicht zu erhöhen (Farrer et al. 1997). Andererseits ist das Allel bei Afro-Amerikanern, wenn auch in geringerem Maße als bei weißen Populationen, in signifikanter Weise mit Demenz verknüpft (Farrer 2000). Es ist außerordentlich schwierig, diese Zusammenhänge genauer zu erforschen, und die Methodiken werden von einigen kritisiert. Die Daten sind aber letztlich robust genug, um zu der Schlussfolgerung zu gelangen, dass risikomindernde Faktoren (in Afrika) *und* risikoe erhöhende Faktoren (in Nordamerika) beteiligt sein müssen, darunter andere Gene, ihre Proteinprodukte, Ernährungsweisen, die Umwelt und möglicherweise noch weitere Variablen. Wir sehen uns etwas gegenüber, was der Biologe Richard Lewontin als »schwirrende Verwirrung« (Lewontin 2003: 39) bezeichnet hat. Es ist interessant, dass viele klinische Forscher, mit denen ich gesprochen habe, nichts von diesen kulturvergleichenden Befunden wissen und dass solches Wissen jedenfalls keinen Einfluss auf die klinische Praxis mit ihrem Fokus auf das zerebrale Subjekt hat.

III

Niemand widerspricht der Idee, dass das Altern einen negativen Effekt auf das Funktionieren des Gehirns hat – es bleibt unbestritten das größte Risiko für die Alzheimer-Krankheit, mit Ausnahme der seltenen Fälle der präsenilen Demenz. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen immer wieder, dass Umweltgifte einen negativen Einfluss auf das Funktionieren des Gehirns haben (Basha et al. 2005; Schettler 2001). Ebenso ist es gut möglich, dass Prionen beteiligt sind, wie manche Wissenschaftler behaupten (Aguzzi/Haass 2003), und man kann praktisch nicht leugnen, dass Junk-Food die Hirnfunktion negativ beeinflusst, oft kulminierend in einem Schlaganfall und anderen neurologischen Vorfällen. Zweifellos macht der individuelle Genotyp manche Personen anfälliger als andere für eine oder mehrere der zur Erkrankung beitragenden Variablen. Doch trotz allem ist es unwahrscheinlich, dass verbessertes Wissen über die

Neurochemie das Rätsel lösen wird, wie die in diesem Text geschilderten Anomalien nahe legen.

Das übliche Vorgehen bei Personen, die in eine »Memory Clinic« kommen, besteht darin, dass man sich ausschließlich auf die Durchführung psycho-neurologischer Tests der Kognition und des Gedächtnisses sowie auf die Berichte von Angehörigen über Veränderungen im Verhalten verlässt. Zusätzlich werden inzwischen verstärkt bildgebende Verfahren eingesetzt, um einsetzende Veränderungen im Gehirn zu dokumentieren, die als bedeutsame Anzeichen einer späteren Alzheimer-Erkrankung angesehen werden; auch wird es gängiger, nach dem Vorhandensein von Biomarkern zu suchen. Diese Aktivitäten sind primär darauf ausgerichtet, herauszufinden, ob Medikamente verschrieben werden sollten, auch wenn sich Medikamente bisher als weitgehend ineffektiv erwiesen haben – sie verzögern höchstens das Voranschreiten der Erkrankung für eine gewisse Zeit und selbst dies nur in manchen Fällen. Die Theorien und Befunde zur »zerebralen Reserve«, zum Bildungsstand und Diskussionen über Familiendynamiken sind nicht Teil der klinischen Pflege, und Untersuchungen des Genotyps werden nur zu Forschungszwecken durchgeführt, ohne dass man die Patienten über die Ergebnisse informiert.

Es wird nicht gefragt, warum manche Menschen erkranken und manche nicht; der Aufmerksamkeitsfokus liegt – angemessenerweise – auf dem Patienten und der Patientin. Allerdings haben mich meine Beobachtungen in »Memory Clinics« davon überzeugt, dass die Erfahrung, dement zu sein, sowie die Pflege von dementen Patienten komplett losgelöst sind von der klinischen Diagnose und dem Verschreiben von Medikamenten. Die häusliche Pflege im frühen und mittleren Stadium der Demenz wird vollkommen den Familien überlassen, deren einzige Unterstützung – wenn sie diese in Anspruch nehmen wollen – die lokalen Gruppen der Alzheimer-Verbände sind. Gerontopsychiater, Philosophen, Anthropologen und Bioethiker haben, vor allem in den letzten Jahren, ausgiebig über das Erleben von Demenz geschrieben. Diese Schriften stehen dem in neurologischen Kliniken verfolgten zerebralen Ansatz fast ausnahmslos kritisch gegenüber; es werden Verbindungen gezogen zwischen Geist, Bedeutung und Personen, und es werden überzeugende Beweise dafür geliefert, dass der Abstieg hin zur Demenz deutlich davon beeinflusst wird, wie Familien und andere Gemein-

schaften auf eine als dement etikettierte Person reagieren (vgl. Hughes et al. 2006 für eine Zusammenfassung dieser Arbeiten). In positiver Weise beziehen sich die Autoren auf die Werke unter anderem von Maurice Merleau-Ponty und Mary Midgely, um die Aufmerksamkeit auf das verkörperte Selbst und die Person als in erster Linie soziales Wesen zu lenken. In besonderer Weise beschäftigen sich die Verfasser, ebenso wie der Psychiater Rothschild ein halbes Jahrhundert zuvor, mit dem biosozialen Tod, der so oft die Alzheimer-Diagnose begleitet – besonders der verbreitete Glaube, dass dieselbe Person nicht mehr weiter existiert, sobald Gedächtnis und rationale Kommunikation ins Wanken geraten sind. Tom Kitwood (1997), der kürzlich verstorbene britische Psychiater, der sich mehr als alle anderen in den letzten Jahren für eine personenzentrierte Demenzpflege eingesetzt hatte, wird unter diesem Aspekt ausgiebig zitiert. Diese Arbeiten sind provokativ und zeitgemäß, aber sie haben nicht die Funktion, eine Kritik des reduktionistischen Ansatzes mit seiner Betonung von Biomarkern, Genetik und frühen Anzeichen von Neuropathologie zu liefern. Vielmehr legen sie ihren Fokus auf Veränderungen in der Subjektivität und in den zwischenmenschlichen Beziehungen nach einer Diagnose. Der eingangs zitierte Jonathan Franzen veranschaulicht diese Spannung zwischen der medizinisch definierten Erkrankung des Gehirns und der unwiderruflich veränderten Person auf drastische Weise.

Die hundertjährige Geschichte der Anomalien, die mit der Erforschung der Alzheimer-Krankheit verbunden sind, dauert an – im Wesentlichen unhinterfragt. Die wiederholt dokumentierte Diskrepanz zwischen dem Vorhandensein von Plaques und Neurofibrillenbündeln im Gehirn bei der Autopsie und wenig bis gar keinen subjektiven und verhaltensbezogenen Veränderungen bei manchen Menschen bleibt offen und wenig erforscht. Die Betonung der Bildung beim Aufbau der zerebralen Reserve hat die systematische Untersuchung von Familiendynamiken, von Geist und Emotionen und von physikalischen Umwelten einseitig in eine Richtung verschoben. Es sieht so aus, als ob niemand bisher versucht hat, herauszufinden, warum zahlreiche angeblich anfällige Menschen mit dem APOE ϵ 4-Allel niemals an Alzheimer-Demenz erkranken; ebenso wenig hat man die anregenden kulturvergleichenden Arbeiten, die gezeigt haben, dass das APOE-Gen an unterschiedlichen Orten unter-

schiedlich wirkt, nur oberflächlich weiter verfolgt. Jede dieser Lücken weist deutlich darauf hin, dass man Demenz nicht besser erklären können wird, solange man nicht das verkörperte, geistige Selbst berücksichtigt, das eine einzigartige Lebensgeschichte hat, eingebettet in singuläre soziale und Umweltkontexte (für weitere Ausführungen siehe Lock 2005; Melby et al. 2005).

Allerdings ist es klar, dass von vielen Menschen weiterhin die Demenz als stigmatisierend empfunden wird. Sogar bei Treffen von Alzheimer-Gruppen sind die Teilnehmenden oft nicht gewillt, das, was sie als ihre Familiengeheimnisse betrachten, zu offenbaren. Diese weithin geteilte Einstellung in Kombination mit dem Reduktionismus und dem Hype der Molekularbiologie und den Zukunftsversprechen auf Entwicklungen der Pharmakogenomik stellen sicher, dass die zerebrale Herangehensweise zum Phänomen der Demenz und der Alzheimer-Krankheit überdeterminiert ist und dass der Geist-Körper-Dualismus im Wesentlichen unhinterfragt weiter bestehen bleibt. Die evidenzbasierte Medizin steht unangefochten an erster Stelle und Fragen der Ontologie, Subjektivität und Lebenserfahrung werden ignoriert. Es könnte gut sein, dass ein genaueres Hinschauen bei den anomalen Ergebnissen der Alzheimer-Forschung kritische Lebensereignisse und bestimmte soziale und Umweltvariablen als protektiv gegen die Alzheimer-Demenz zutage fördern würde und damit der Diskurs verschoben würde – weg vom Risiko der Neuropathologie und hin zu einem Ansatz, der dem florierenden Feld der Epigenetik näher steht (Jablonka/Lamb 2005; Lock 2005; Moss 2003; Oyama et al. 2001) und die Prävention in den Vordergrund stellt. Das zerebrale Subjekt wird uns erhalten bleiben, und das ist auch gut so. Aber wenn wir es als mehr als einfach nur »Fleisch« verstehen wollen, müssen wir noch eine ganze Reihe von Zutaten hinzufügen.

Literatur

- Aguzzi, Adriano/Haass, Christian (2003): »Games Played by Rogue Proteins in Prion Disorders and Alzheimer's Disease«. *Science* 302, S. 814-818.
- Ballenger, Jesse F. (2006): *Self, senility, and Alzheimer's disease in modern America. A history*. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

- Basha, M. R. et al. (2005): »The Fetal Basis of Amyloidogenesis. Exposure to Lead and Latent Over-expression of Amyloid Precursor Protein and B-Amyloid in the Aging Brain«. *Journal of Neuroscience* 25, S. 823-829.
- Beach, Thomas G. (1987): »The history of Alzheimer's disease. Three debates«. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 42, S. 327-349.
- Beck, Stefan/Niewöhner, Jörg (2006): »Somatographic investigations across levels of complexity«. *BioSocieties* 1, S. 219-227.
- Berrios, G. E. (1990): »Alzheimer's Disease. A Conceptual History«. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 5, S. 355-365.
- Bertram, Lars/Tanzi, Rudolph E. (2004): »Alzheimer's disease. One disorder, too many genes?« *Human Molecular Genetics* 13, R135-R141.
- Braak, H./Braak, E. (2000): »Neurofibrillary Changes. The hallmark of Alzheimer Disease«. In: P. J. Whitehouse/K. Maurer/J. F. Ballenger (Hg.): *Concepts of Alzheimer's Disease. Biological, Clinical and Cultural Perspectives*, Baltimore: John Hopkins Univ. Press, S. 53-71.
- Breitner, John C. (1999): »The end of Alzheimer's disease?«. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 14, S. 577-586.
- Corbo, Rosa M./Scacchi, R. (1999): »Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a »thrifty« allele?« *Annals of Human Genetics* 63 (Pt 4), S. 301-310.
- Corder, E. H. et al. (1993): »Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families«. *Science* 261, S. 921-923.
- DeKosky, Steven T./Marek, Kenneth (2003): »Looking Backward to Move Forward. Early Detection of Neurodegenerative Disorders«. *Science* 302, S. 830-834.
- Farrer, Lindsay A. (2000): »Familial Risk for Alzheimer's Disease in Ethnic Minorities. Nondiscriminating Genes«. *Archives of Neurology* 57, S. 28-29.
- Farrer, Lindsay A. et al. (1997): »Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium«. *Jama* 278, S. 1349-1356.

- Farrer, Lindsay A. et al. (2000): »Association Between Angiotensin-Converting Enzyme and Alzheimer Disease«. *Archives of Neurology* 57, S. 210-214.
- Fox, Patrick F. (1989): »From senility to Alzheimer's disease. The rise of the Alzheimer's disease movement«. *Milbank Quarterly* 67, S. 58-102.
- Franzen, Jonathan (2001): »My Father's Brain. What Alzheimer's takes away«. *The New Yorker*, Sept. 10.
- Halpern, Sue (2005): »The gene hunters. Closing in on the origins of Alzheimer's disease«. *The New Yorker*, Dec. 12, S. 84-93.
- Holstein, Martha (1997): »Alzheimer's Disease and Senile Dementia, 1885-1920. An Interpretive History of Disease Negotiation«. *Journal of Aging Studies* 11, S. 1-13.
- Hughes, Julian C./Louw, Stephen J./Sabat, Steven R. (2006): *Dementia. Mind, meaning and the person*. Oxford/New York: Oxford University Press.
- Hye, A. et al. (2006): »Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease«. *Brain* 129 (Pt 11), S. 3042-3050.
- Jablonska, Eva/Lamb, Marion J. (2005): *Evolution in four dimensions. Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life*. Life and mind, Cambridge, MA: MIT Press.
- Jorm, A. F. et al. (2007): »APOE Genotype and Cognitive Functioning in a Large Age-Stratified Population Sample«. *Neuropsychology* 21, S. 1-8.
- Katzman, Robert (1976): »Editorial. The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer«. *Archives of Neurology* 33, S. 217-218.
- Kitwood, Tom (1997): *Dementia Reconsidered. The Person Comes First*, Buckingham/Philadelphia: Open University Press.
- Lewontin, Richard C. (2003): »Science and Simplicity«. *New York Review of Books* 50, S. 39-42.
- Lock, Margaret (2005): »Eclipse of the Gene and the Return of Divination«. *Current Anthropology* 46, S. 47-70.
- Lovestone, S. et al. (2007): »Proteomics of Alzheimer's disease: understanding mechanisms and seeking biomarkers«. *Expert Review of Proteomics* 4 (2), S. 227-238.
- Maté, Gabor (2004): »Was that Trademark Smile the First Sign of Alzheimer's?«. *Globe and Mail*, June 12, S. F7.

- Melby, Melissa K./Lock, Margaret/Kaufert, Patricia (2005): »Culture and symptom reporting at menopause«. *Human Reproduction Update* 11, S. 495-512.
- Moss, Lenny (2003): *What Genes Can't Do*, Boston: MIT Press.
- Myers, R. H. et al. (1996): »Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study. The Framingham study«. *Neurology* 46, S. 673-677.
- Oyama, Susan/Griffiths, Paul E./Gray, Russell D. (2001): *Cycles of contingency. Developmental systems and evolution. Life and mind*, Cambridge, MA: MIT Press.
- Pritchard, C./Baldwin, D./Mayers, A. (2004): »Changing patterns of adult (45-75 years) neurological deaths in the major Western countries 1979-1997«. *Public Health* 118, S. 268-283.
- Rogaeva, E. et al. (2007): »The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease«. *Nature Genetics Advance Online Publication*, S. 1-10.
- Roth, M./Tomlinson, B. E./Blessed, G. (1966): »Correlation between Scores for Dementia and Counts of »Senile Plaques« in Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects«. *Nature* 209, S. 109-110.
- Schettler, Ted (2001): »Toxic Threats to Neurologic Development of Children«. *Environmental Health Perspectives* 109, S. 813.
- Selkoe, Dennis J. (2000): »The Pathophysiology of Alzheimer's Disease«. In: Leonard F. M. Scinto/Kirk R. Daffner (Hg.): *Early Diagnosis of Alzheimer's Disease*. Totawa, New Jersey: Humana Press, S. 83-104.
- Snowdon, David (2001): *Aging with Grace. What the Nun Study Teaches us About Leading Longer, Healthier, and More Meaningful Lives*, New York: Bantam Books.
- St. George-Hyslop, Peter (2000): »Molecular Genetics of Alzheimer's Disease«. *Biological Psychiatry* 47, S. 183-199.
- Stafford, Philip B. (1991): »The Social Construction of Alzheimer's Disease«. In: Thomas A. Sebeok/Jean Umiker-Sebeok (Hg.), *Biosemiotics. The Semiotic Web*. Berlin: Mouton de Gruyter, S. 393-406.
- Swartz, R. H./Black, S. E./St. George-Hyslop, P. (1999): »ApolipoproteinE and Alzheimer's Disease. A Genetic, Molecular and Neuroimaging Review«. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 26, S. 77-88.

- Tilley, L./Morgan, K./Kalsheker, N. (1998): »Genetic Risk Factors in Alzheimer's Disease«. *Journal of Clinical Pathology. Molecular Pathology* 51, S. 293-304.
- Whitehouse, Peter J. (2001): »The end of Alzheimer disease«. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 15, S. 59-62.