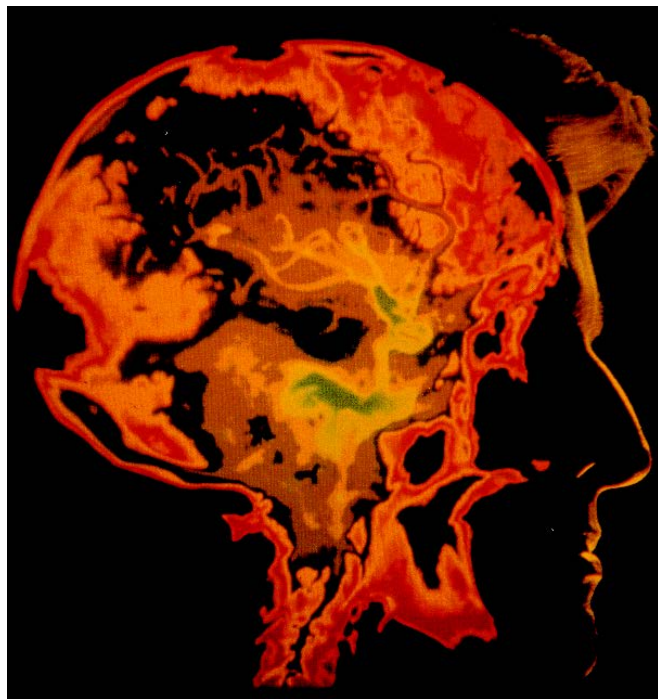


Ist Vorbeugung (Prävention) bei Neurodegenerativen Erkrankungen möglich ?

**- am Beispiel
der Alzheimer-Demenz**



Wolfgang Heide, Wolfgang H Oertel, Karla Eggert,, Vincent Ries, Candan Depboylu, Martina Krenzer, David Vadasz, Bettina Lange, Guenter Höglinger, Geert Mayer, Richard Dodel



CellerDemenzInitiative

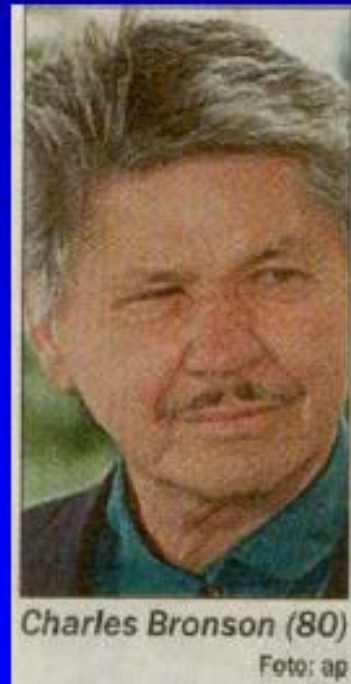
Was haben diese Menschen gemeinsam?



Ronald Reagan



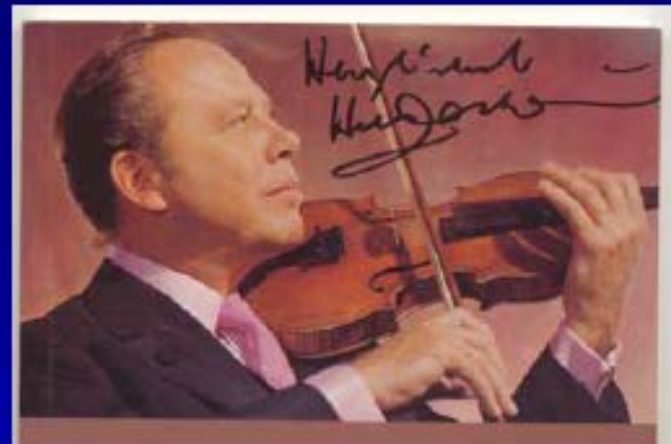
Rita Hayworth



Charles Bronson (80)

Foto: ap

Charles Bronson



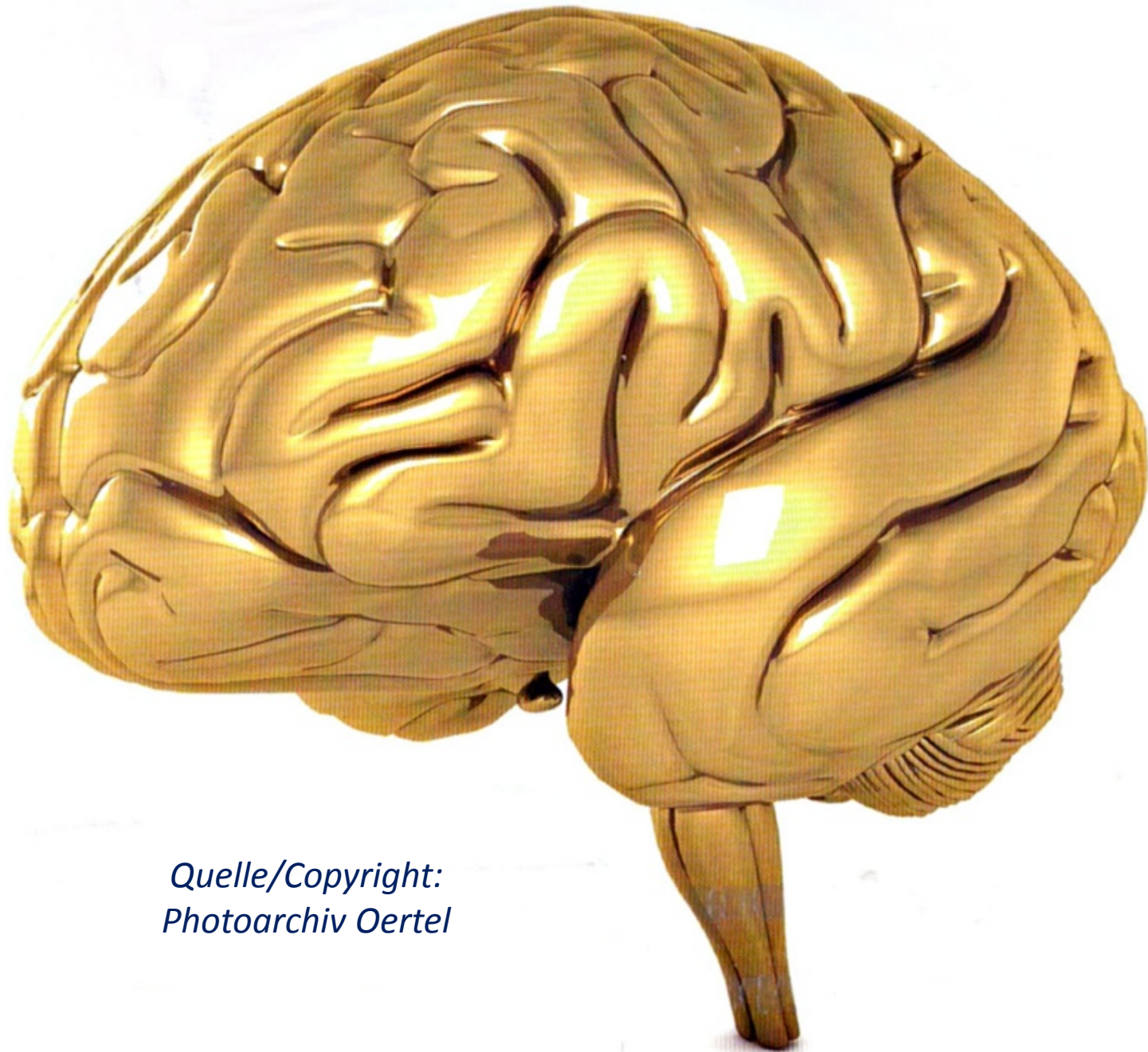
Helmut Zacharias



Helmut Schön

Prävention von Demenz

- Das Entstehen der Krankheit verhindern
- Das klinische Auftreten der Krankheit verhindern
(Manifestation)
 - das Fortschreiten der Krankheit verzögert
 - das Fortschreiten der Krankheit verhindert
- Die Zunahme von Symptomen verzögern, mildern oder verhindern
- Das Auftreten von Komplikationen verzögern, mildern oder verhindern



*Quelle/Copyright:
Photoarchiv Oertel*



*Quelle/Copyright:
Photoarchiv Oertel
- Original im Internet*

Chronische Erkrankungen des Gehirns

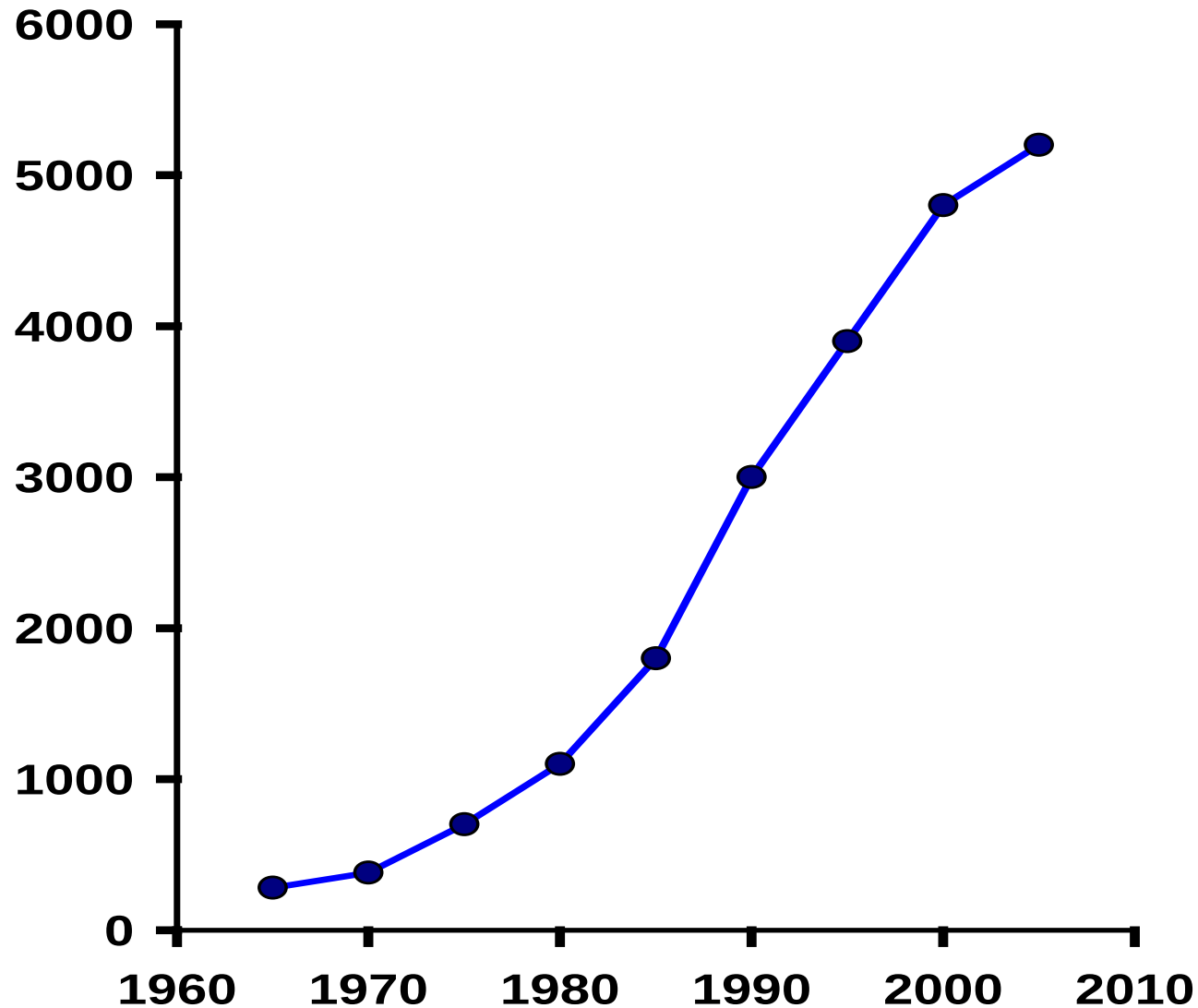
Was bedeutet das für mich ?

- **Alzheimer** **verliere den Verstand**
5 – 10 Jahre (vergesslich, verwirrt, aggressiv)
- **Parkinson** **werde langsam + zittere**
10 – 40 Jahre (depressiv und ganz zum
Schluss verlieren einige den
Verstand)

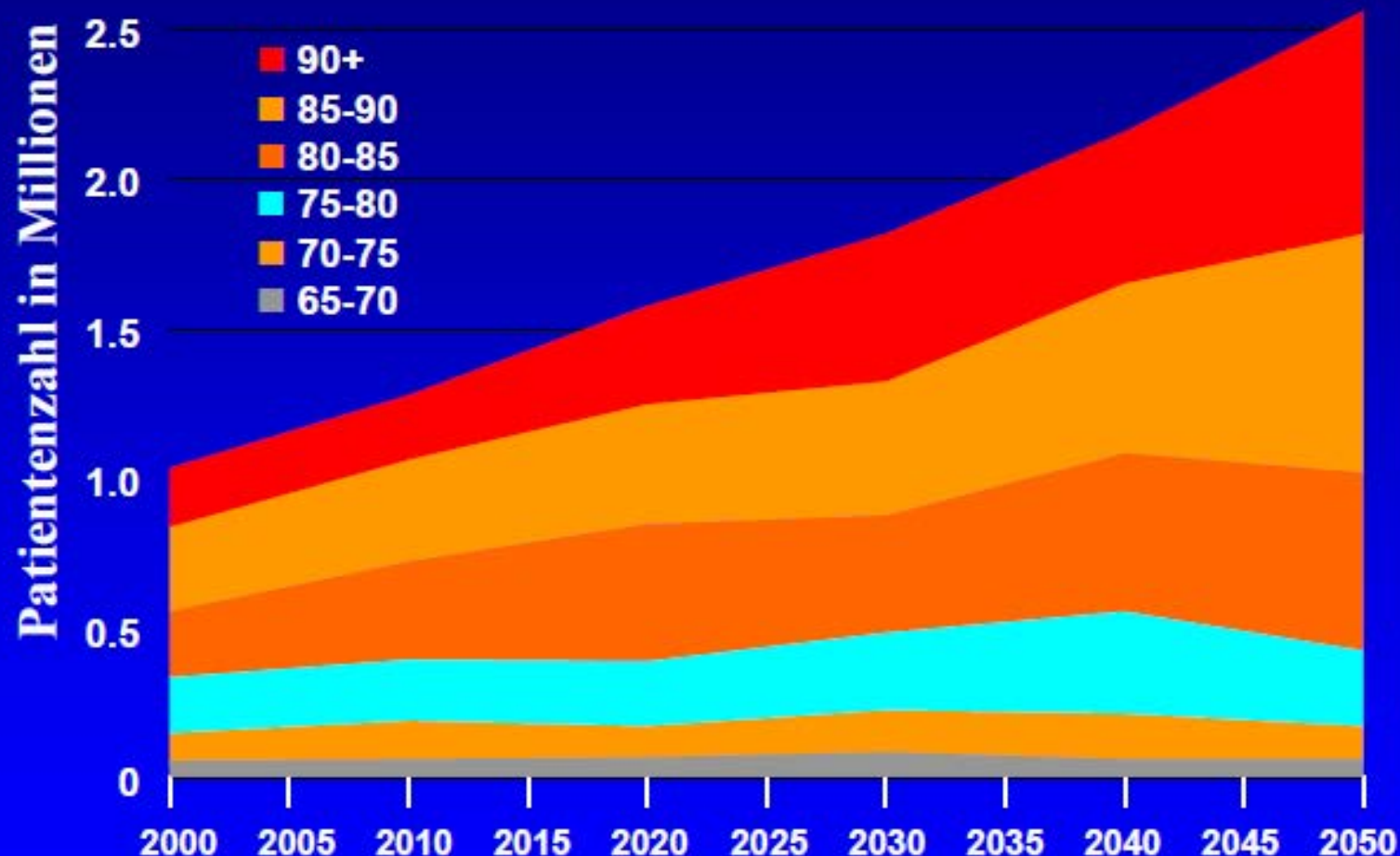
Wer leidet darunter ?

- Betroffene – Patient
- Ehe-Partner –
- Familie
- Freundeskreis
- Öffentlichkeit – finanziell, Infrastruktur
Automaten, Verkehrsmittel – Bahnhof Murnau

Hundertjährige, die einen Geburtstagsgruss vom Bundespräsidenten erhalten haben



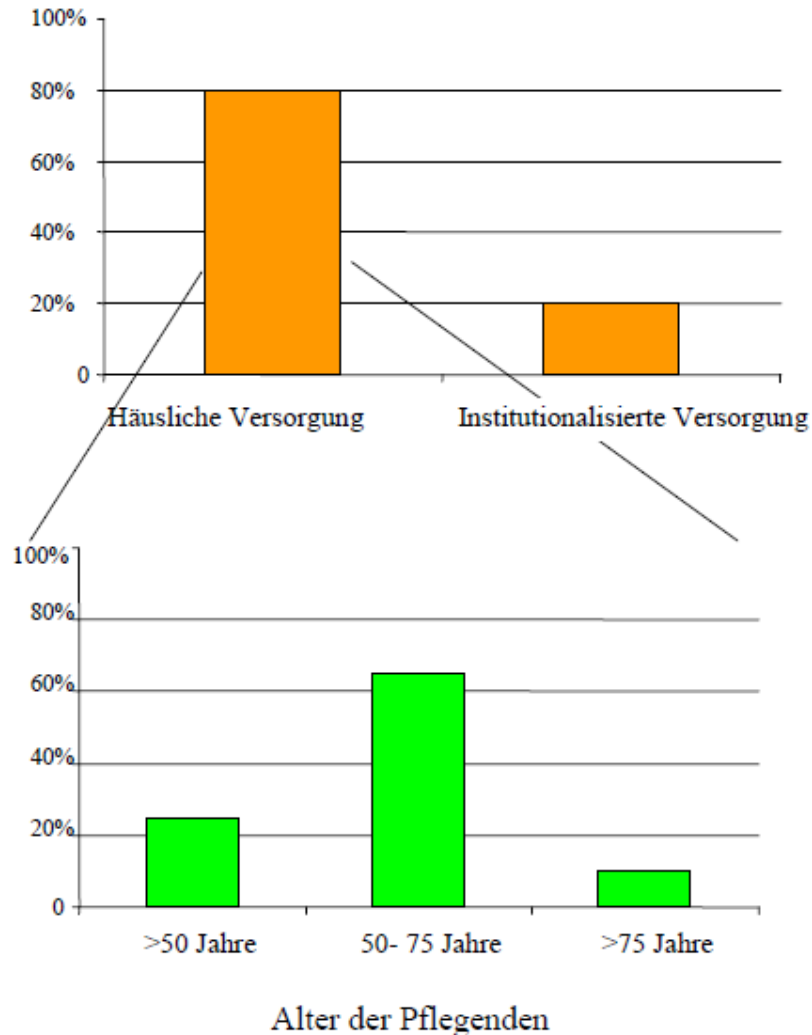
Verdoppelung der Zahl der Demenzen in den kommenden 3 Jahrzehnten



nach: Bickel 2002, Hallauer 2003

Wer pflegt die Alzheimer bzw. Parkinson Patienten ? - 2010

Abbildung 1: Versorgungssituation der Alzheimer Patienten in Deutschland

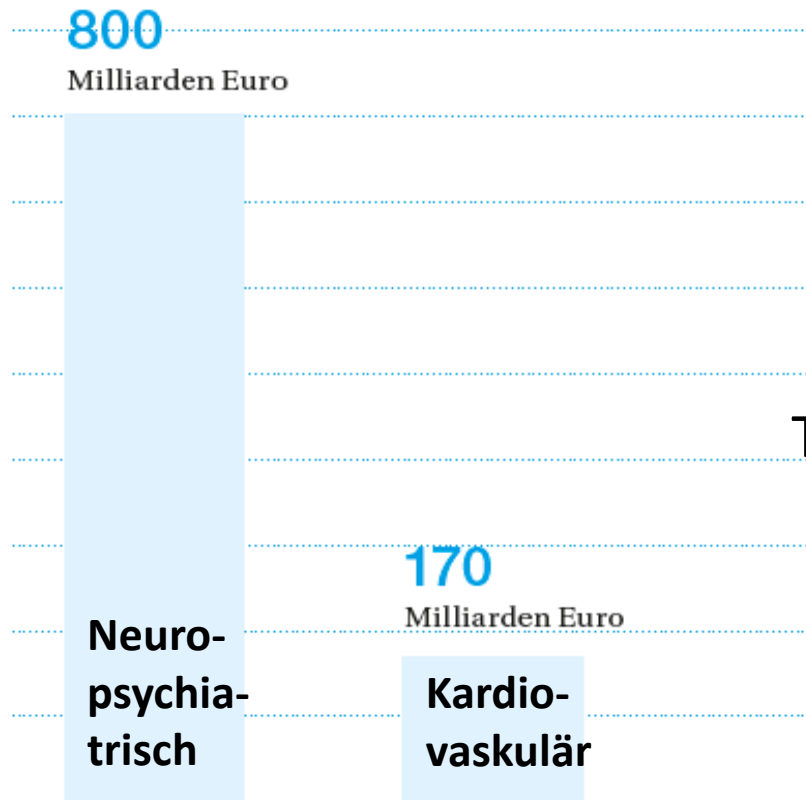


Hinweis > 50 %
aller Menschen in
München
leben in einem
1-Personenhaushalt

*2015 - 2020 - 2025:
Pflegeheime ??
Pfleger ??*

Neuropsychiatrische Kosten Europa

*Die Kosten schwerwiegender Erkrankungen
(Europa 2010)*



*Quelle/Copyright:
DGN 2012 – Oertel*

Ein Drittel aller
direkten
Gesundheitskosten

"Cost of disorders of the brain in Europe 2010."

The total cost of disorders of the brain was estimated at €798 billion in 2010.
(Wittchen et al. 2011)

60 Prozent direkte Kosten,
40 Prozent indirekte Kosten.

Gesundheitskosten für Alzheimer 2012

20 - 100 Milliarden Euro / Jahr

Ausgaben für Alzheimer Forschung
in Deutschland (öffentliche Mittel)

100 - 500 Millionen maximal

< 1 %

Kosten der Krankenversorgung – 2035
- für Alzheimer und Parkinson nicht
mehr bezahlbar – *15 % KK*

Jeder Euro in die Hirnforschung von
Alzheimer und Parkinson

Neue Währung
(*Nord-Euro oder*)

N€uro

Alzheimer Demenz

1 Voraussetzung für

Prävention ist

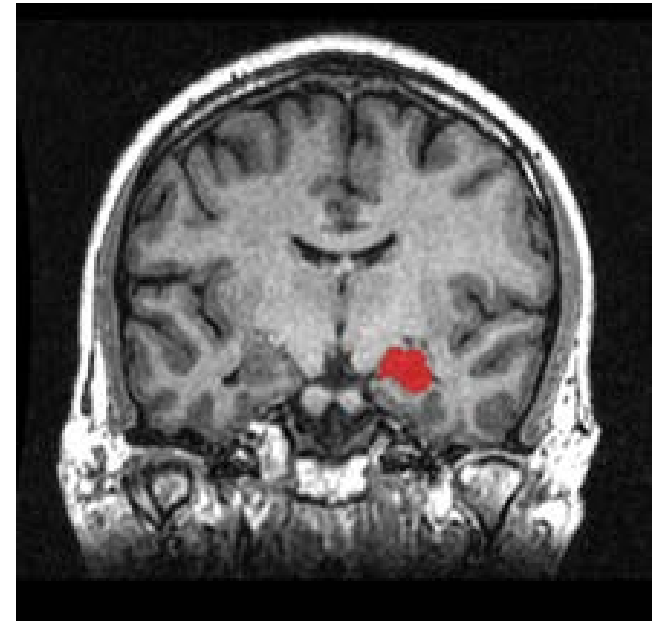
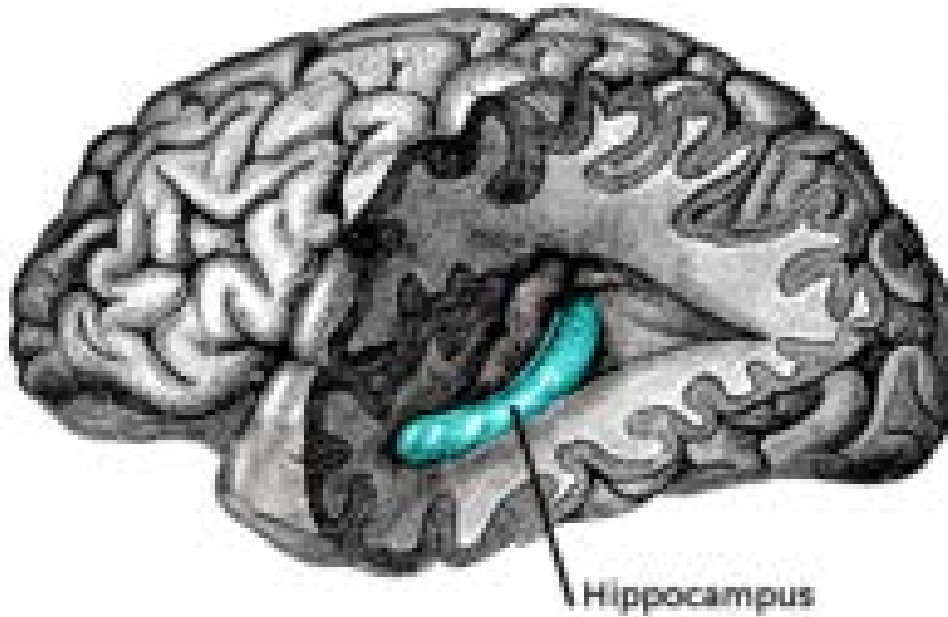
Kenntnis der Ursachen



Alzheimer Krankheit

Sitz des Gedächtnisses
(Hippocampus)





**Hippocampus - dort wird das (ein)
Gedächtnis gebildet**

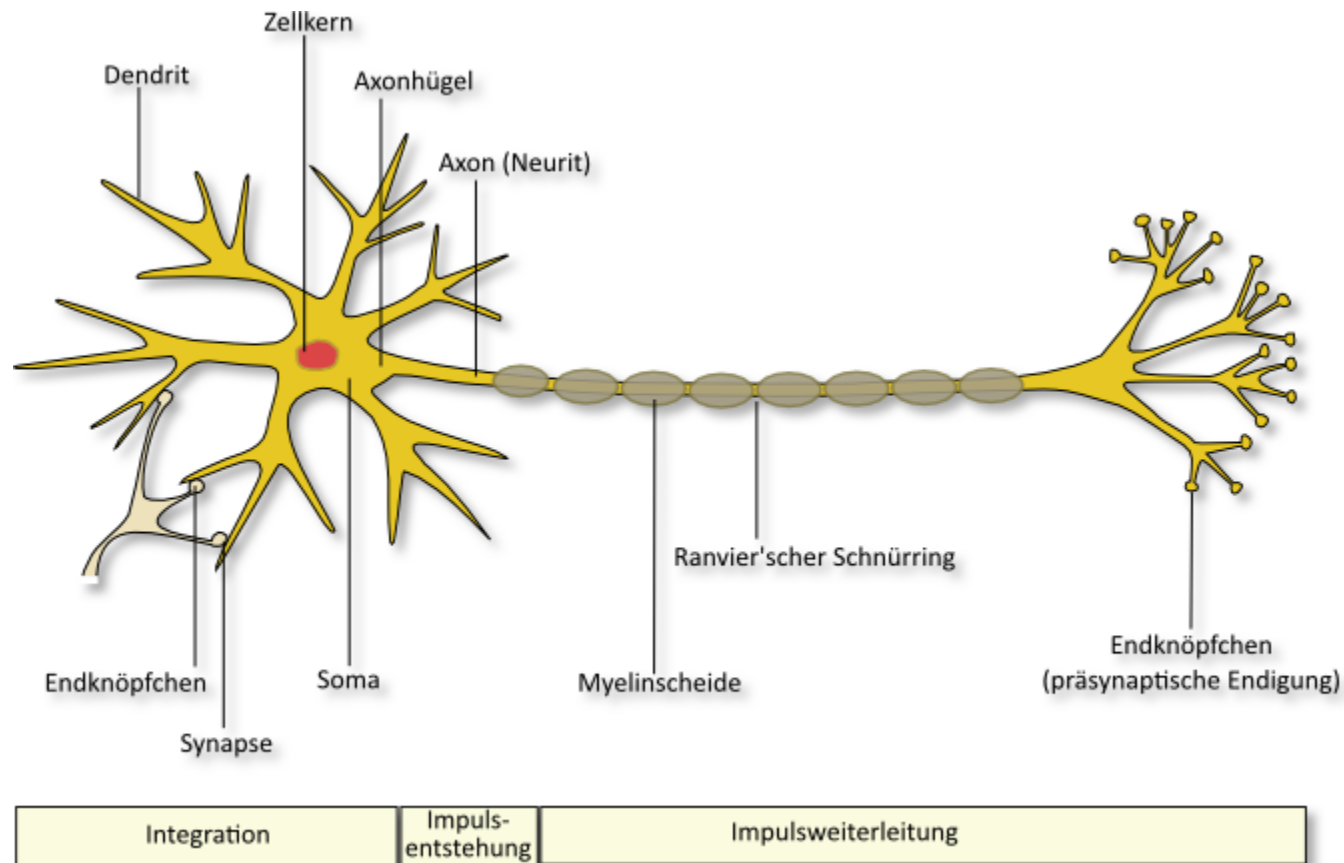


„Seepferdchen“

*Quelle/Copyright:
Wikipedia - Original im Internet*

Nervenzelle

(Gehirn: 100 Milliarden – 1 Billion)



*Quelle/Copyright:
Wikipedia - Nervenzelle*

Woran stirbt die Nervenzelle ?

Zu wenig Energie (*z.B. Schlaganfall*)
(zu wenig Sauerstoff, zu wenig Glukose)
oder an

Eiweiss (Aminosäure) -Vermüllung

Was hat das mit der
Alzheimer Krankheit und der
Parkinson Krankheit zu tun ?

Zuviel oder falsch gebautes Eiweiss

- jeden Tag - *ab welchem Alter ?*—

die Müllabfuhr ist überfordert

Zuviel oder falsch gebautes Eiweiss

Alzheimer: Eiweiss: **beta Amyloid**

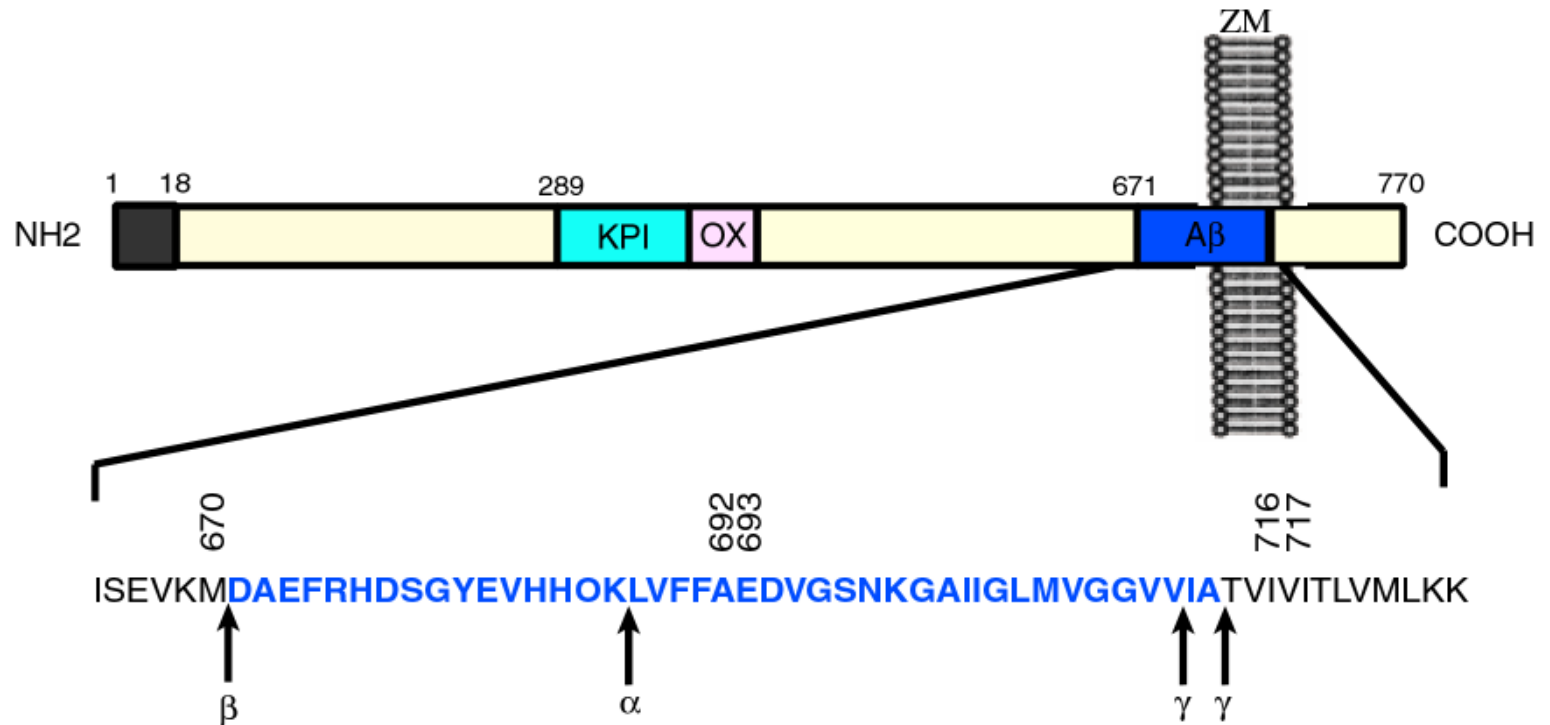
/tau

Verstand weg

Parkinson: Eiweiss: **alpha-Synuclein**

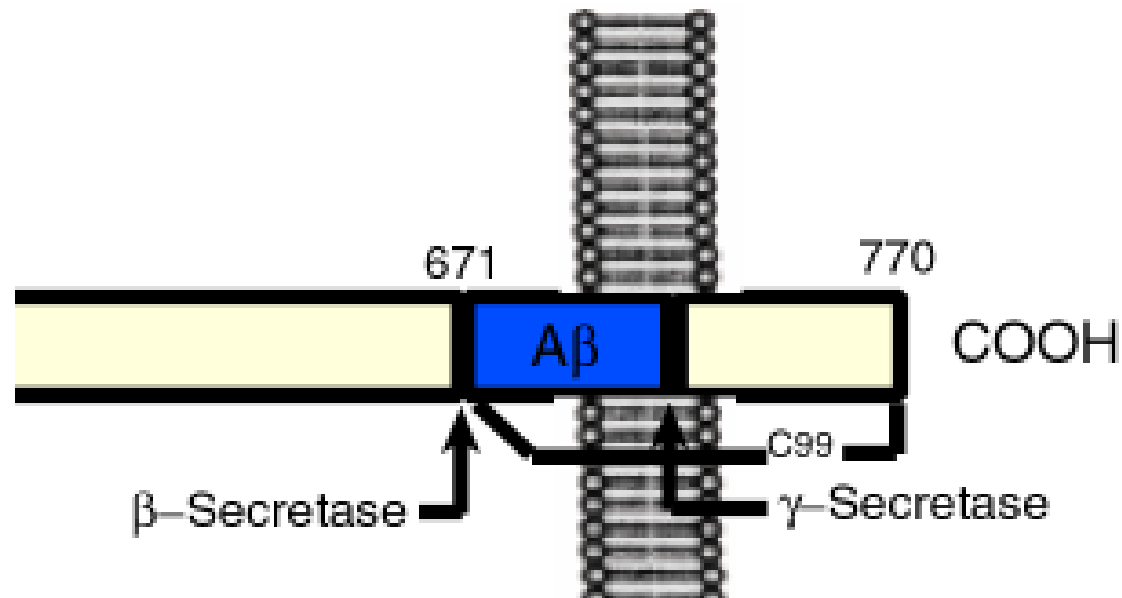
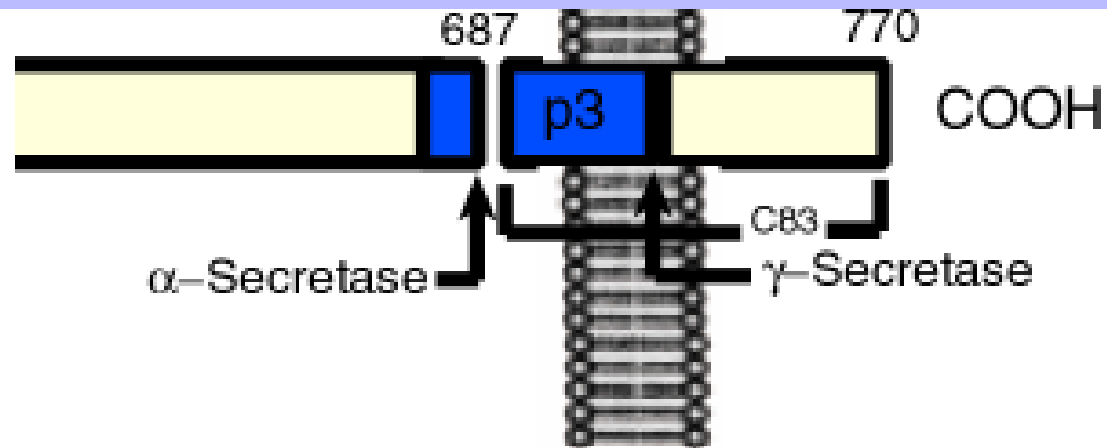
Bewegung langsam

Vorprodukt - Beta-Amyloid Vorläufer Protein



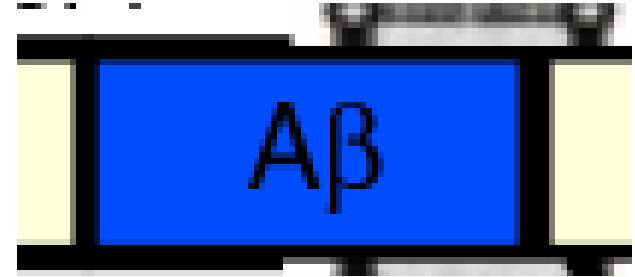
Quelle/Copyright:
Photoarchiv Prof. Dodel, Marburg

Amyloid Vorläufer Protein

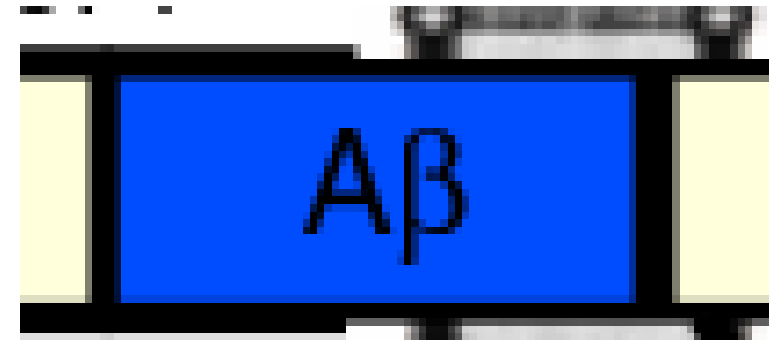


Beta – Amyloid - Alzheimer

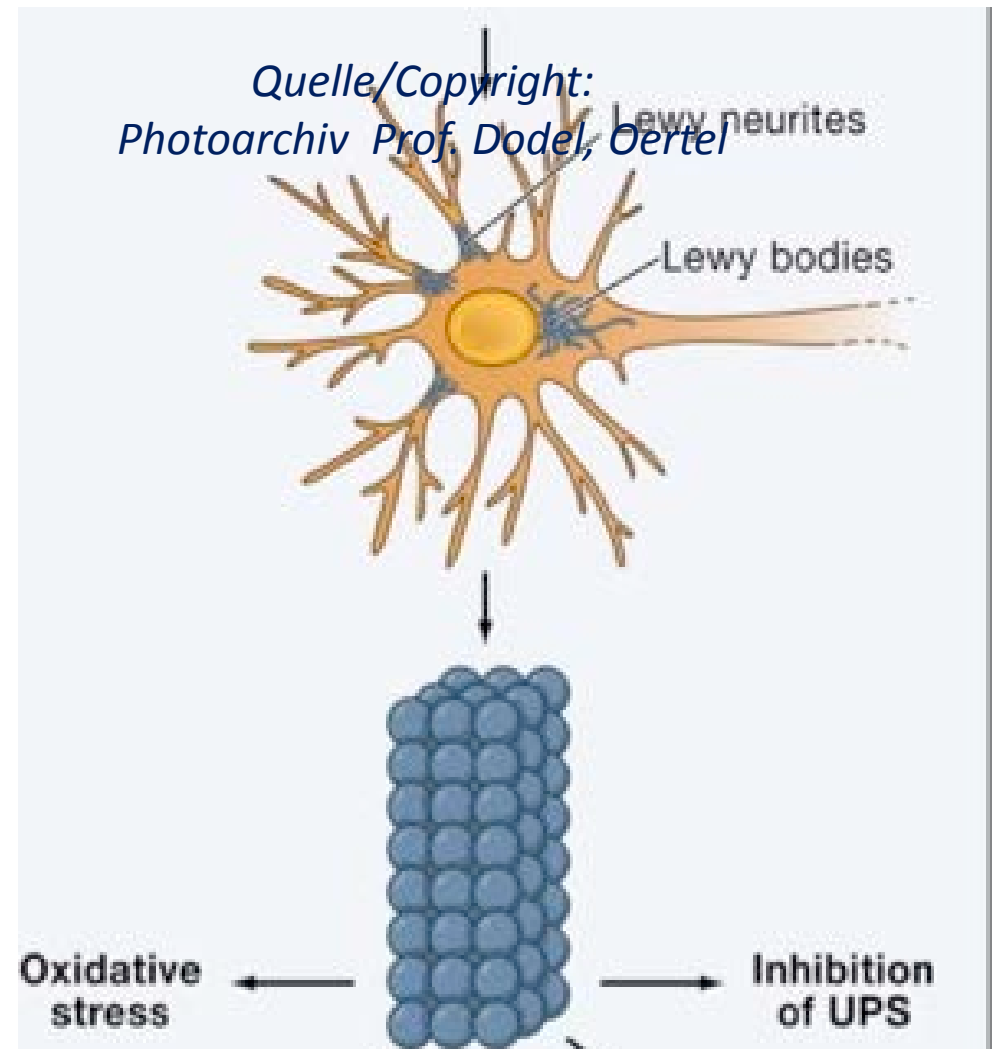
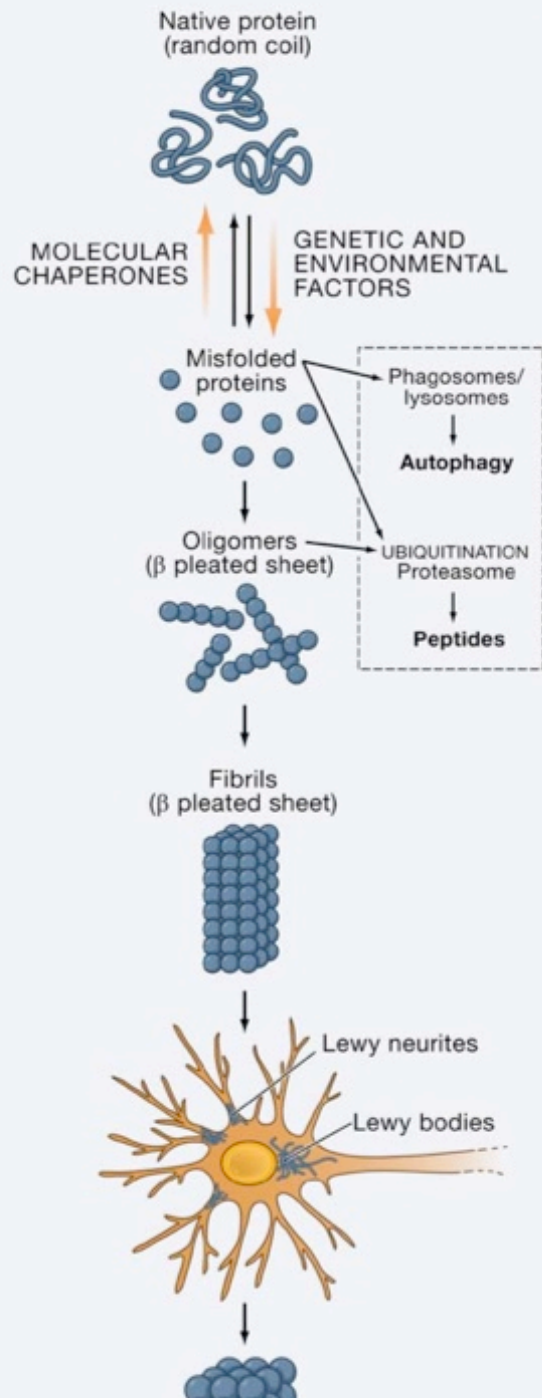
**Normales Eiweiss –
bildet Schleifen**



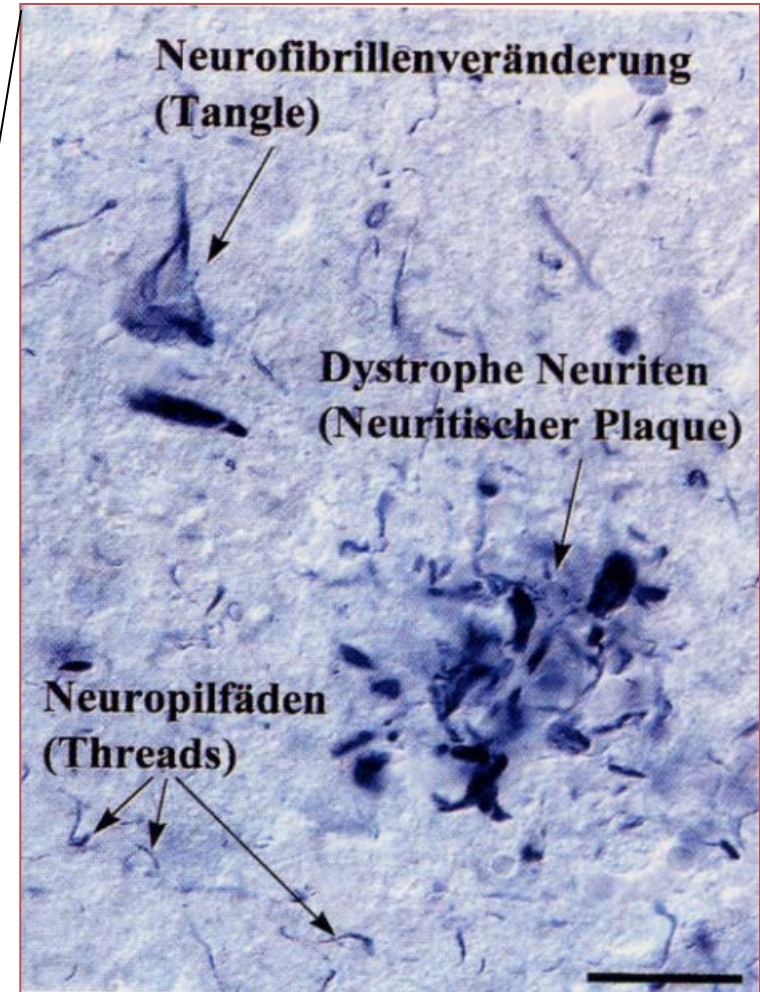
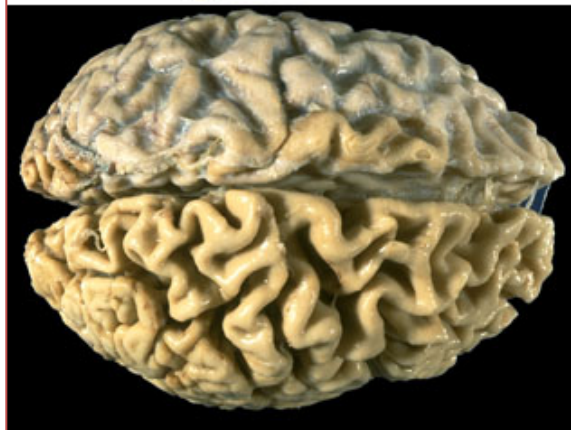
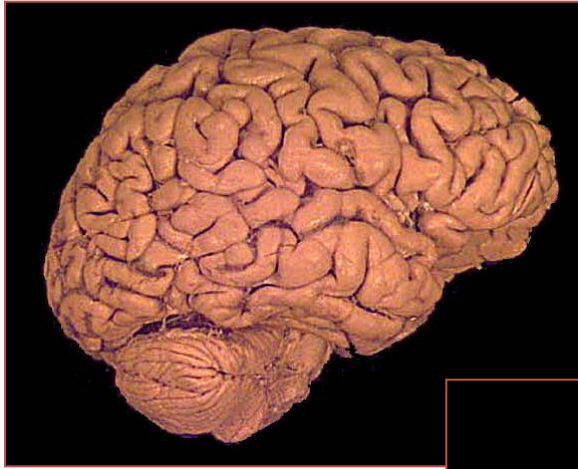
**Zu viel normales oder
krankes Eiweiss
bildet Klumpen**



Modell der Eiweiss-Fehlfaltung und Verklumpung und die Folgen für die Aufgaben der Nervenzelle



Alzheimer Krankheit: Pathologie



Quelle/Copyright:
Photoarchiv Prof. Dodel

Alzheimer Demenz

1 Voraussetzung für

Prävention ist Früherkennung

β -Amyloid-Ligand (Florbetapir)

PETomographische Darstellung der β -Amyloid-Last (Plaques) des Gehirns mit dem Liganden Florbetapir: geistig normale Person; Patient mit Alzheimer Demenz und massiver β -Amyloid Last; Patient mit mild cognitive impairment, aber ohne β -Amyloid-Last; Patient mit mild cognitive impairment und erheblicher β -Amyloid-Last, der später eine Alzheimer Demenz entwickelte

Credit: Slide courtesy of the journal *Neurology*.

Quelle/Copyright: Neurology

Florbetapir 18 Month
Follow up Study

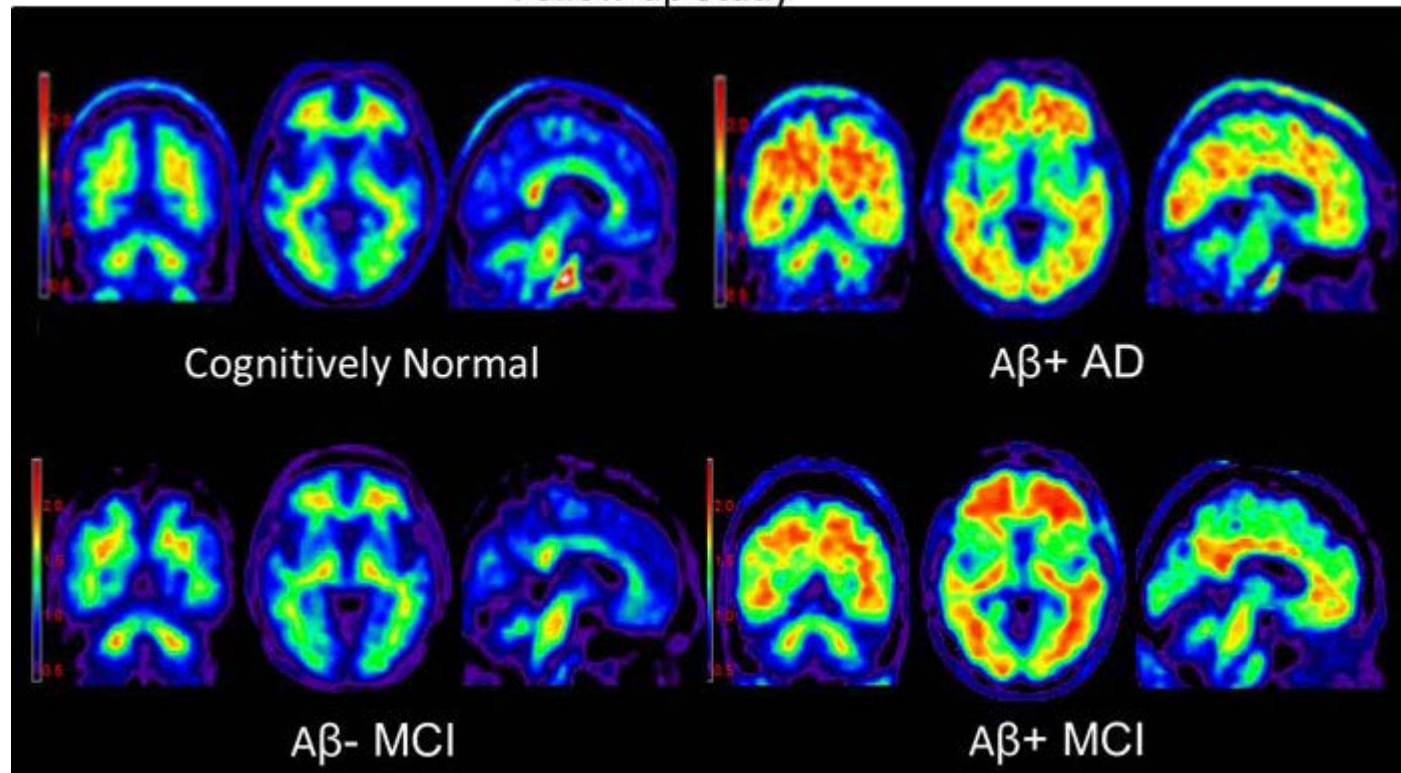
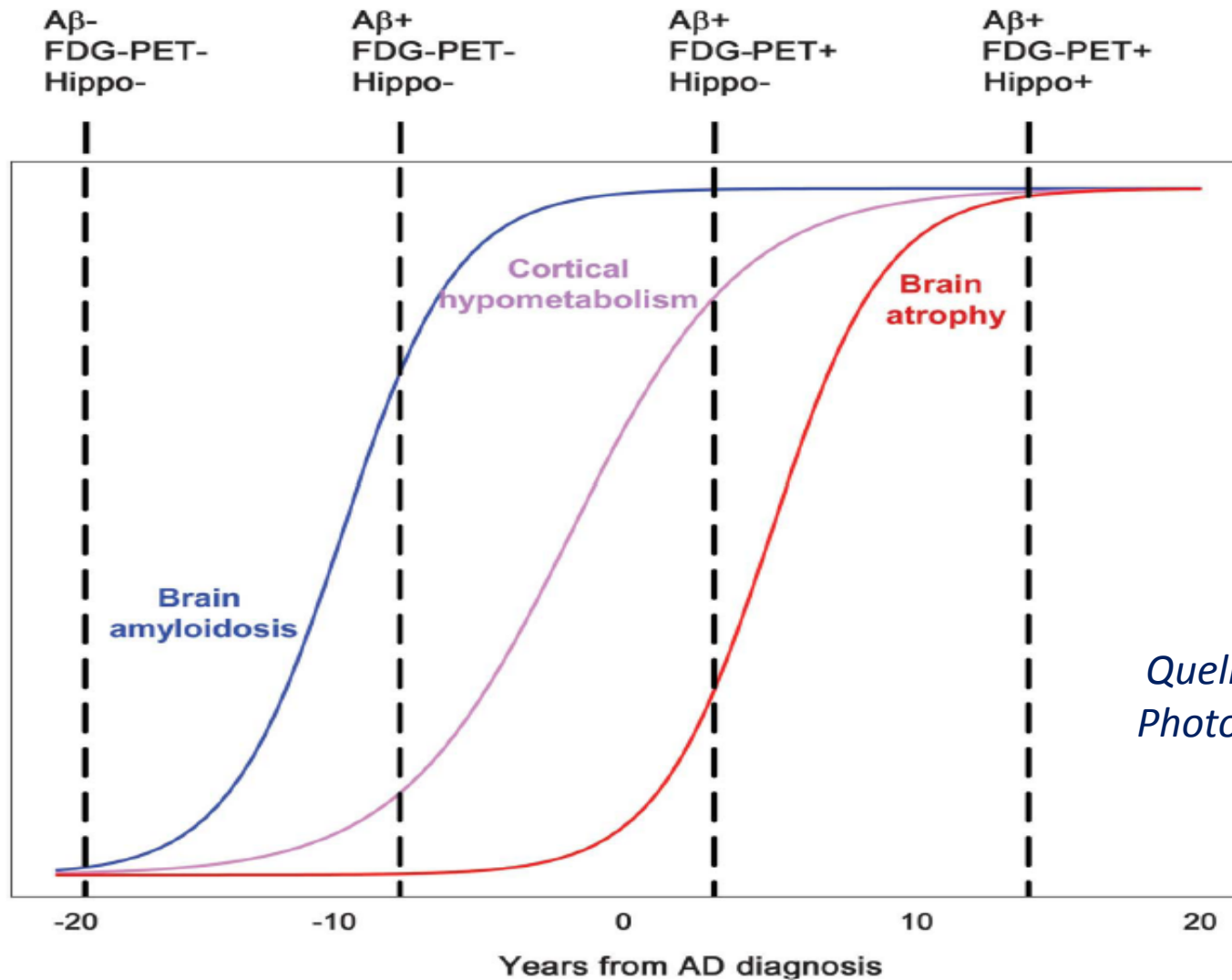


Figure 1

Schematic representation of the theoretical dynamic biomarkers model of Alzheimer disease, based on the model presented by Jack et al.³



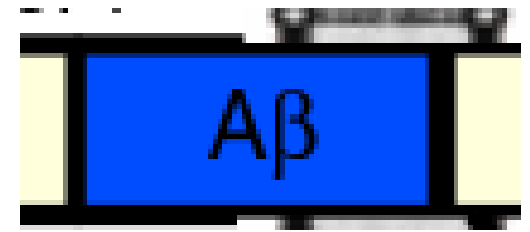
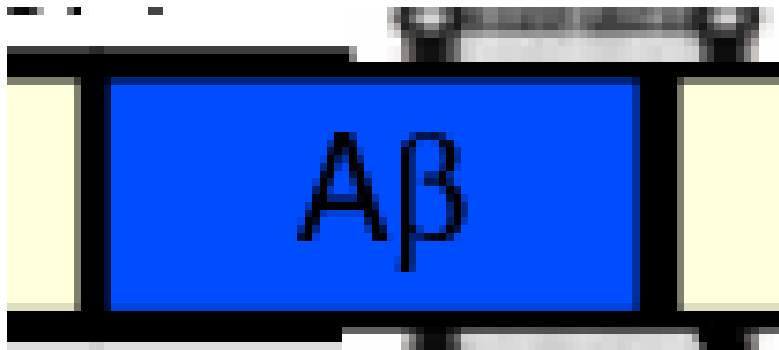
*Quelle/Copyright:
Photoarchiv Oertel*

According to the model, at first all biomarkers are negative, then markers of amyloidosis become positive, followed by markers of cortical hypometabolism and, last, markers of brain atrophy. Hypothetical cutpoints based on biomarker positivity, separating groups of increasing biological severity, are shown. A β denotes CSF A β -42 concentration, FDG-PET denotes cortical metabolism assessed by a quantitative index of temporoparietal hypometabolism (Alzheimer disease [AD] t sum), and Hippo denotes hippocampal volume on MRI.

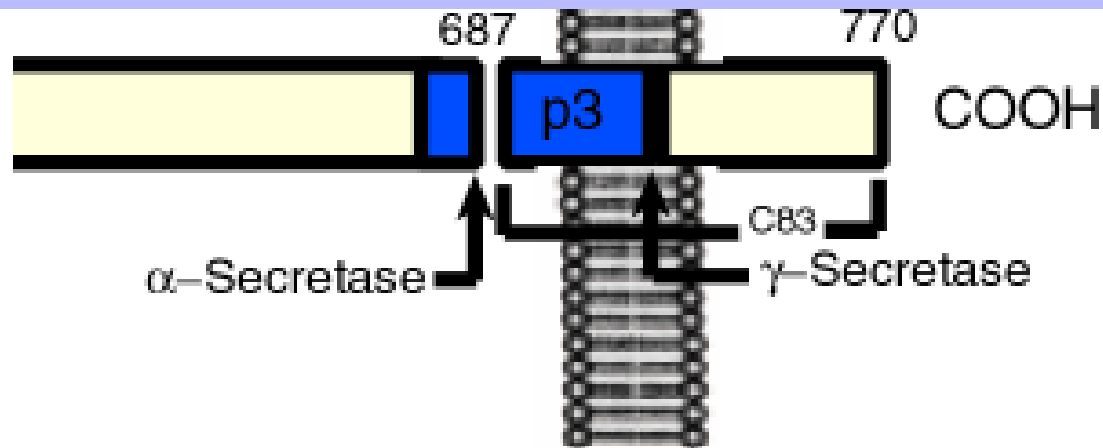
**Sie sind die Chefin einer grossen
Pharma-Firma :**

Sie wollen Alzheimer verhindern – wie?

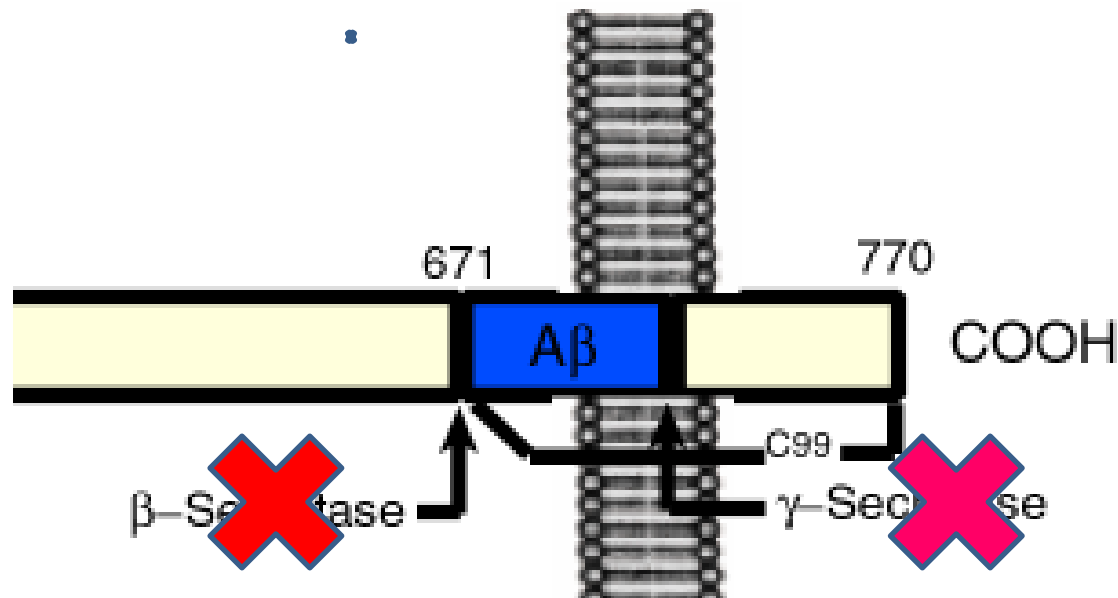
**Die Produktion von beta-Amyloid
verringern ?**



Beta-Amyloid

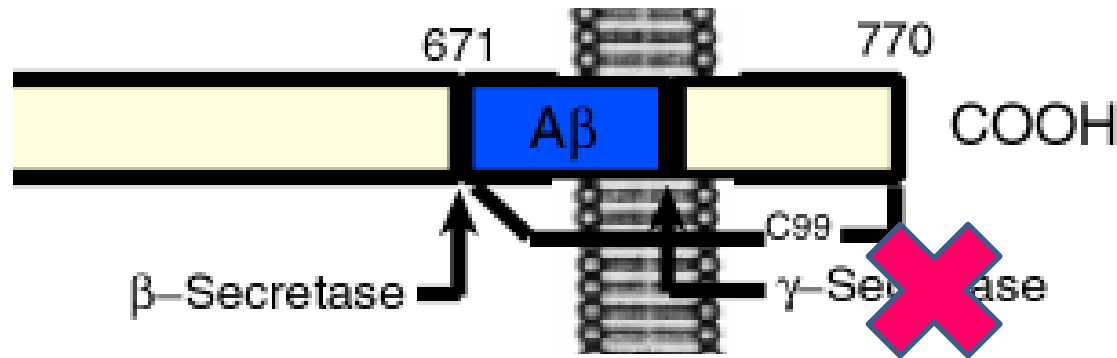


Sie wollen Alzheimer verhindern – wie?



Beta-Amyloid

Kosten der Neu-Entwicklung: 1 Milliarde €



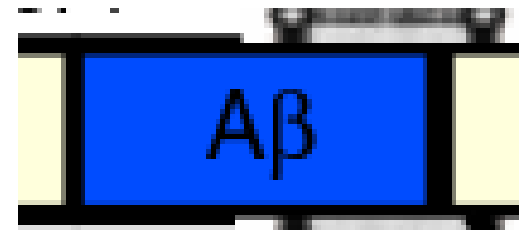
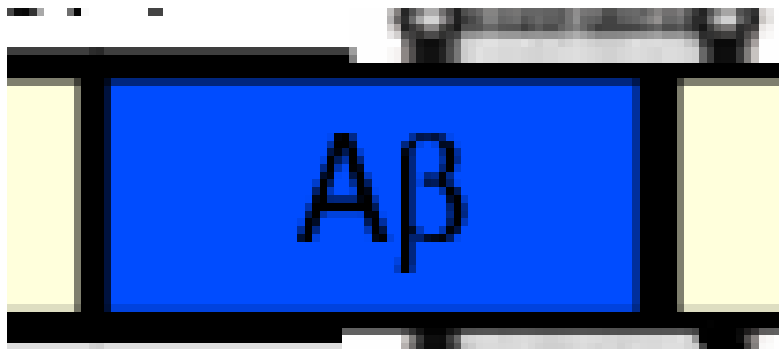
Gamma-Sekretase-Hemmer:

Entwicklung 2012 abgebrochen
wegen zu vieler Nebenwirkungen

**Sie sind die Chefin einer grossen
Pharma-Firma :**

Sie wollen Alzheimer verhindern – wie?

**Das erhöhte oder fehlerhergestellte
beta-Amyloid abfangen und vernichten ?**



Immuntherapie

der Alzheimer-Erkrankung ?

Antikörper gegen beta-Amyloid

—

Abfangen von beta-Amyloid ?

**Passive Immunisierung mit
Immunglobulinen
bei Alzheimer-Patienten ?**

Milde AD – Immuntherapie

Solanezumab

- Solanezumab ist ein monoklonaler Antikörper, der lösliche monomere Formen von β -Amyloid direkt nach ihrer Produktion bindet. Dieser Mechanismus erlaubt es, β -Amyloid abzufangen, bevor es aggregiert und β -Amyloid-Plaques bildet (Frage: wie gut penetriert der Antikörper in das Gehirngewebe ?)
- 2 placebo kontrollierte Studien mit Solanezumab (EXPEDITION) – Lilly company
- Analyse aller Patienten mit unterschiedlichen Demenzstadien ergibt negatives Ergebnis: **primärer Endpunkt wurde nicht erreicht.**

Milde AD – Immuntherapie

Solanezumab

- Solanezumab - 2 placebo kontrollierte Studien (EXPEDITION)
- Unabhängige Sub-Analyse durch die Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) Group:
- Patienten mit **milder AD**:

Reduktion der Abnahme der Gedächtnisleistung um 34 % über eine Period von 18 Monaten unter Solanezumab (versus Placebo).

Diese Daten von einer Phase III Studie unterstützen erstmalig die β -Amyloid Hypothese stützen.

2 Studien laufen

- 1
passive immunotherapy trial with intravenous immunoglobulins (Baxter) – containing autoantibodies to β -amyloid -

Negativ Juni 2013

Gantenerumab

- **RESULTS:**
- Sixteen patients with end-of-treatment positron emission tomographic scans were included in the analysis. The mean (95% CI) percent change from baseline difference relative to placebo (n = 4) in cortical brain amyloid level was -15.6% (95% CI, -42.7 to 11.6) for the 60-mg group (n = 6) and -35.7% (95% CI, -63.5 to -7.9) for the 200-mg group (n = 6). Two patients in the 200-mg group showed transient and focal areas of inflammation or vasogenic edema on magnetic resonance imaging scans at sites with the highest level of amyloid reduction. **Gantenerumab induced phagocytosis of human amyloid in a dose-dependent manner ex vivo.**
- **CONCLUSION:**
- Gantenerumab treatment resulted in a dose-dependent reduction in brain amyloid level, possibly through an effector cell-mediated mechanism of action.

Zukunft ?

- Kann man Alzheimer verhindern ?
- 2013 – Nein
- Soziales Umfeld aufbauen oder erhalten, falls es einen trifft.

Was erhöht das Risiko für Alzheimer ?

Bluthochdruck

Diabetes

Übergewicht

Kopfverletzungen

(niedriger Ausbildungsstand)

Weitere ‚Life-style‘ Risikofaktoren der Demenz

Kann man so den Demenzen vorbeugen ?

Hypertonie im mittleren Lebensalter	++
Diabetes, Hypercholesterinämie, Übergewicht	+
Geistig fordernder Beruf / Bildung	++
psychosoziales Engagement	++
Nichtrauchen	+
Gesunde und ausgewogene Ernährung	+ ?
Sportliche Aktivität	+ ?
Depression in der Vorgeschichte	+ ?
Wenig Alkohol mindert das Risiko	+
Viel Alkohol erhöht das Risiko	++
Kurze Schlafphasen am Tag (<30 min) senken das Risiko	+
Lange Tagesschlafphasen (z.B. >3 h) erhöhen das Risiko	+

Der Einfluß dieser modifizierbaren Risikofaktoren auf das Demenzrisiko ist mäßig (Odds Ratio 1,5 – 2,5) gegenüber dem Einfluss des Lebensalters.



Nicotin verbessert Kognition

- “Behaviors most reliably enhanced were **motor responding, focused** and **sustained attention**, and **recognition memory**”
- “Nicotine’s ability to enhance cognitive processing has led to a greater understanding of the role of cholinergic mechanisms in cognitive functioning. Nicotine **binds to presynaptic nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in the brain** and facilitates the release of acetylcholine, dopamine, serotonin, glutamate, and other neurotransmitters known to be involved in cognitive processes (Di Matteo et al. 2007). **Cholinergic projections to the prefrontal cortex are involved in attentional processing** (Poorthuis et al. 2009). Furthermore, $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ subunits of nAChRs in the hippocampus and basolateral amygdala mediate nicotine’s role in **memory** (Levin et al. 2006; Mansvelder et al. 2006). Nicotine and other nicotinic agents have been suggested as treatment medications for several neuropsychiatric disorders.”

From: Heishman, S., Kleykamp, B. & Singleton, E. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance *Stephen Psychopharmacology* 210, 453–469 (2010).

<http://www.kdfnet.de/bilder/tabak.jpg>

FORSCHUNG AKTUELL

20.02.2013



Rauchen kann die Alzheimerkrankheit beschleunigen und verschlimmern. (Bild: AP)

Rauchen erhöht Alzheimerisiko

Zigarettenrauch beschleunigt den Krankheitsprozess

Von Volkart Wildermuth

Zu den bekannten Gefahren des Rauchens gesellt sich eine weitere: Der tägliche Griff zur Zigarette ist ein Risikofaktor für die Alzheimerkrankheit. Das belegen neue Experimente an Mäusen.

Überraschend dabei: Dem Nikotin wurde vor nicht allzu langer Zeit noch eine gewisse Schutzwirkung gegen die Demenz zugesprochen.

<http://www.dradio.de/dlf/sendungen/forschak/2017067/>

Was kann ich selber tun ?

BEWEGUNG

GESUND ERNÄHREN

Blutdruck und Diabetes gut behandeln lassen

Wandern Wandern Wandern

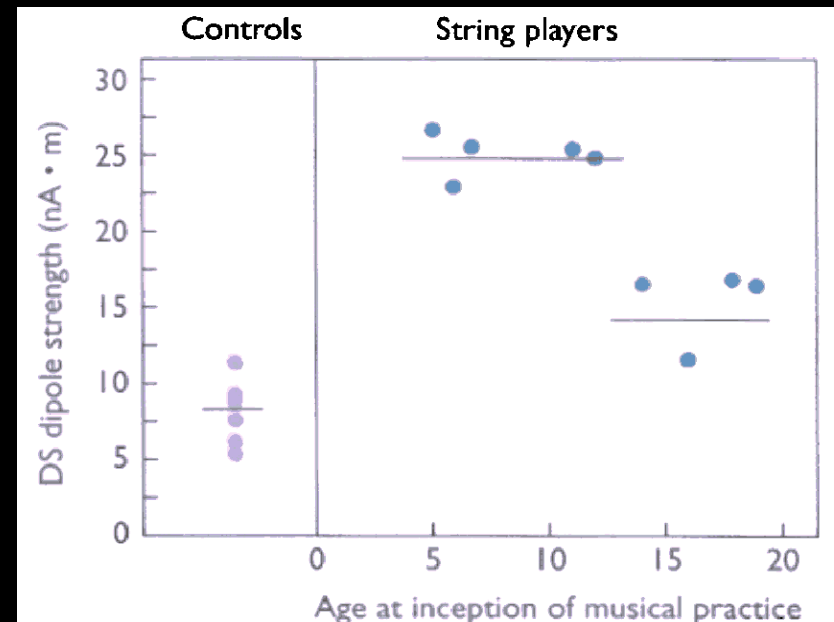
Fahrradfahren (Helm)

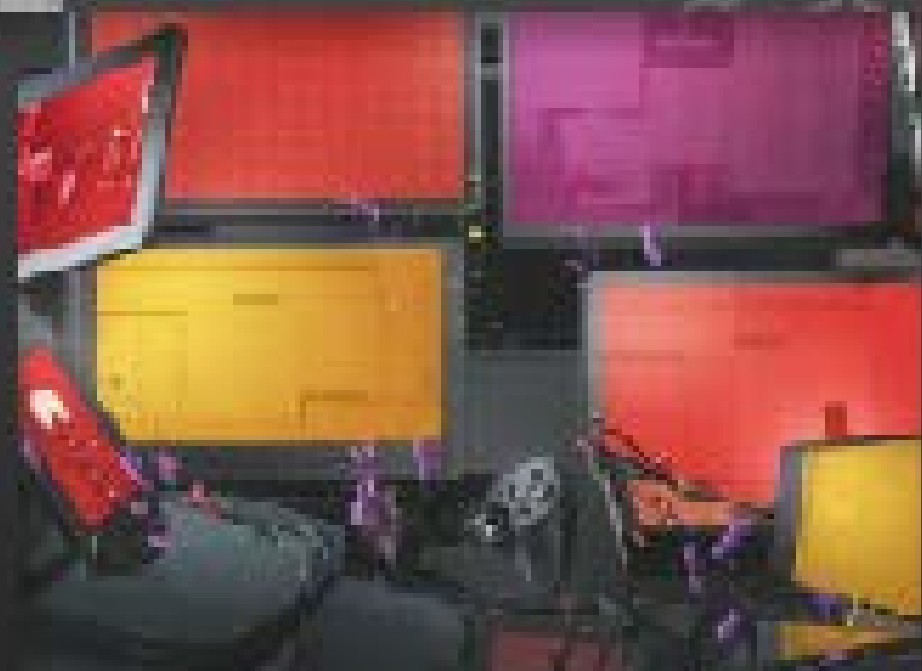
Kortikale Plastizität - Beispiele

Bei Streichern ist das sensorische Hirnrindenfeld für die linke Hand deutlich größer als bei gesunden Kontrollpersonen.



Das Ausmaß der Vergrößerung korreliert mit dem Alter, in welchem mit dem Spielen des Streichinstruments begonnen wurde.





**MANFRED
SPITZER**

DIGITALE DEMENZ

Wie wir uns und unsere Kinder
um den Verstand bringen

DROEMER 

„Successful Aging“

Healthy Aging and Dementia: Findings from the Nun Study

David A. Snowdon, PhD

Schwester Matthia
im Alter von 104 Jahren



Demenz vorbeugen (Prävention):

- **I. Maßnahmen der Lebensführung:**
 - Regelmäßige körperliche Aktivität: Ausdauersport > 3 x / Wo., > 30 min
 - Aktives geistiges und soziales Leben (kreative Tätigkeiten, Bildung, Matheaufgaben, Gedächtnistraining, künstlerische Aktivitäten, Diskussionen, soziales Engagement, möglichst wenig passiver Konsum von Fernsehen oder Internet).
 - ***„Benutze und trainiere dein Gehirn! Wenn man es weglegt und einschließt, schrumpft es!“***
 - „Mediterrane“ Ernährung: viel frisches Obst und Gemüse, pflanzliche Öle, Fisch. Möglichst kein tierisches Fett, wenig Fleisch, wenig Süßigkeiten / Cola / Limonade; Alkohol < 3 g/Tag,
- **II. Behandlung und Prävention von Gefäßrisikofaktoren**
 - Bluthochdruck, Diabetes mellitus, erhöhte Blutfette, Nikotin vermeiden!
 - Adipositas: Anstreben eines Body-mass-Index (BMI) von < 25
- **III. Vermeiden weiterer Demenz-Risiken:**
 - Schädelhirntrauma (Risiken: Motorrad, Fußball, Boxen, Reiten....)
 - Möglichst wenig Allgemeinnarkosen
 - Depressionen und psychische Erkrankungen fachgerecht behandeln
- **IV. Nicht gesichert ist der Effekt von:**
 - Hormontherapie, Ginkgo, Nahrungsergänzungsmitteln,
 - übermäßigem künstlichem Vitaminkonsum.

Zukunft ?

- Suche nach der sehr frühen Phase der AD
- Behandlung der noch nicht Erkrankten
- Wie wird β -Amyloid-Scan refinanziert ?
- Verhaltener Optimismus, dass wir mittelfristig AD –Progression verzögern können – und ggf. die Manifestation verzögern

Entwicklungen für Alzheimer-Demenz

