

# Altern ohne „Alzheimer“ Wo stehen wir ?

„Alzheimer - Gefangen im eigenen Körper“  
Informationsabend Biologie-Leistungskurs Jgst. 13

PSI

Schloßgasse 22, 65510 Idstein

14. Februar 2013




Konrad Beyreuther, Dr.rer.nat. Dr.med.h.c.  
Professor für Molekularbiologie  
Direktor  
Netzwerk AlternsfoRschung  
Universität Heidelberg



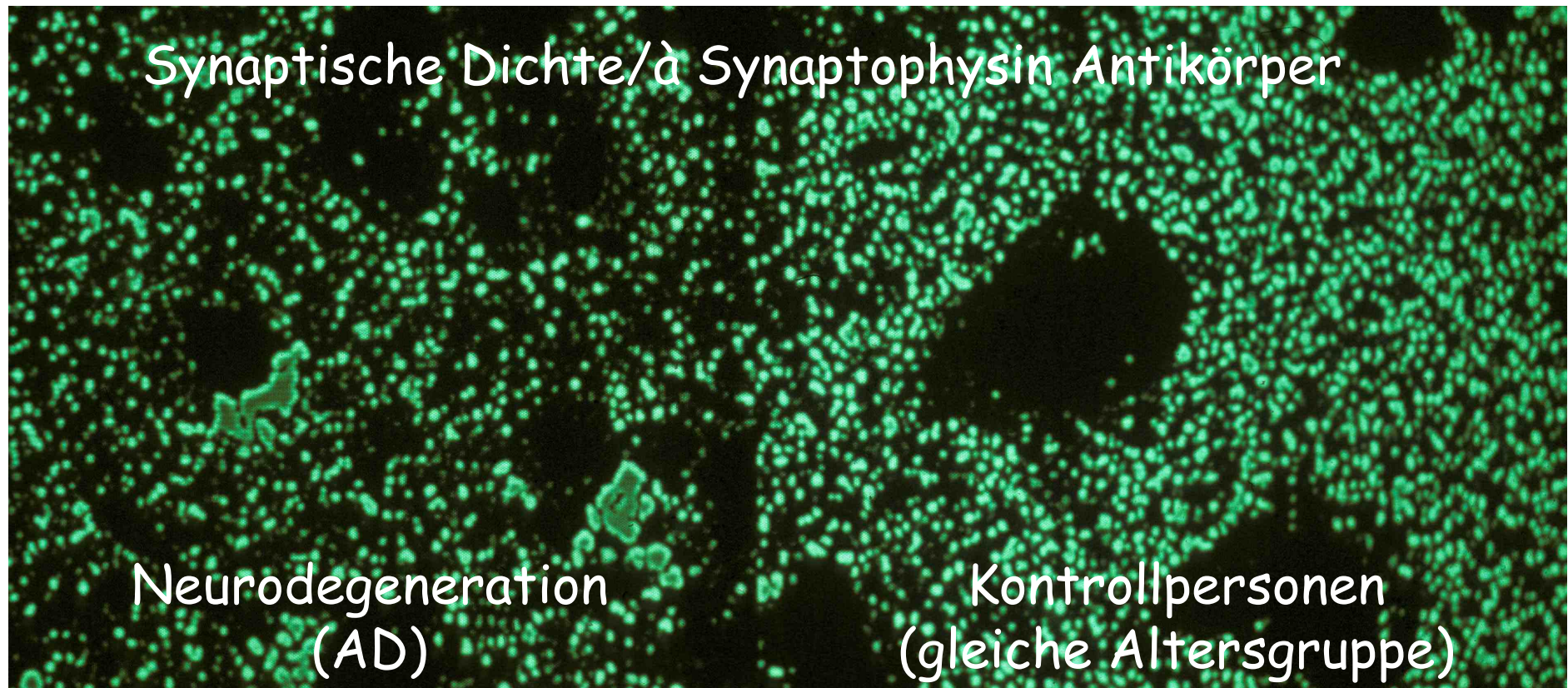
Demenz

?

A microscopic image of neurons, showing cell bodies and branching processes. The image is dark with some color highlights in yellow, green, and blue. The text is overlaid in white, sans-serif font.

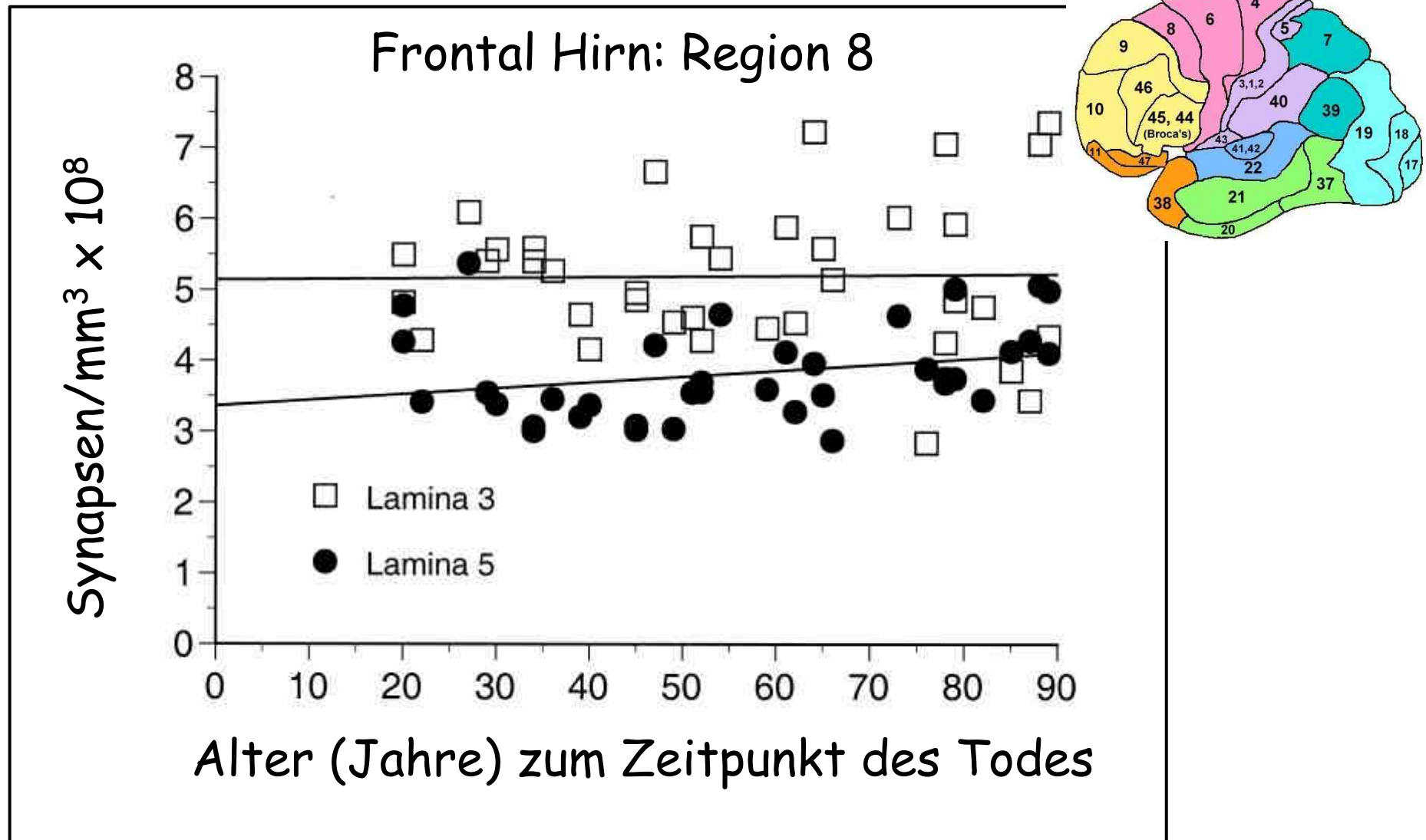
Demenz bedeutet  
Verlust  
erworbener  
geistiger  
Fähigkeiten =  
Verlust von  
Nervenzellkontakten  
und Nervenzellen

# Massiver Untergang von Nervenzellkontakten (Synapsen) bei Neurodegeneration



courtesy of Robert Terry, 2005

# Kein Verlust von Nervenzellkontakten (Synapsen) bei gesunden Menschen im Alter von 20 bis 89 Jahren



Scheffea SW, Pricea DA, Sparks DL. Quantitative assessment of possible age-related change in synaptic numbers in the human frontal cortex. *Neurobiology of Aging* 22 (2001) 355-365

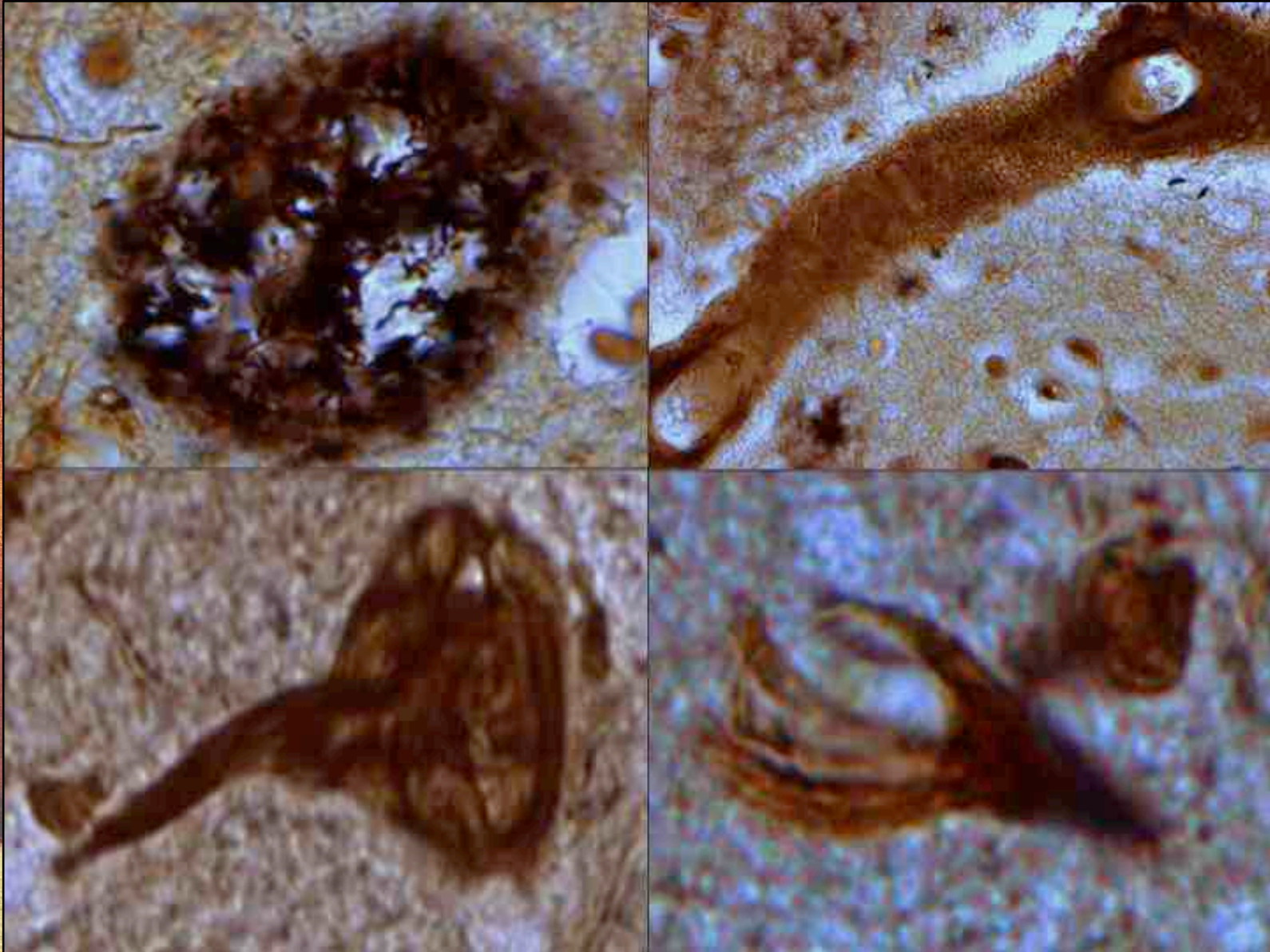
# Alzheimer Krankheit

30

Jahre



# Alzheimer Krankheit



# Alzheimer Krankheit

Klinisch stumme Phase: ~30 Jahre

Als Krankheit: Hauptsymptomatik Demenz  
(Verlust erworbener intellektueller Fähigkeiten)

Klinische Phase: Dauer etwa 9-14 Jahre

Vorphase (MCI: Leichte Kognitive Beeinträchtigung)  
(75% erkranken innerhalb von 5 Jahren)

leicht: 3 Jahre (ca. 60% Nervenzelluntergang) \*

mittelschwer: 3 Jahre (60-90% Nervenzelluntergang) \*

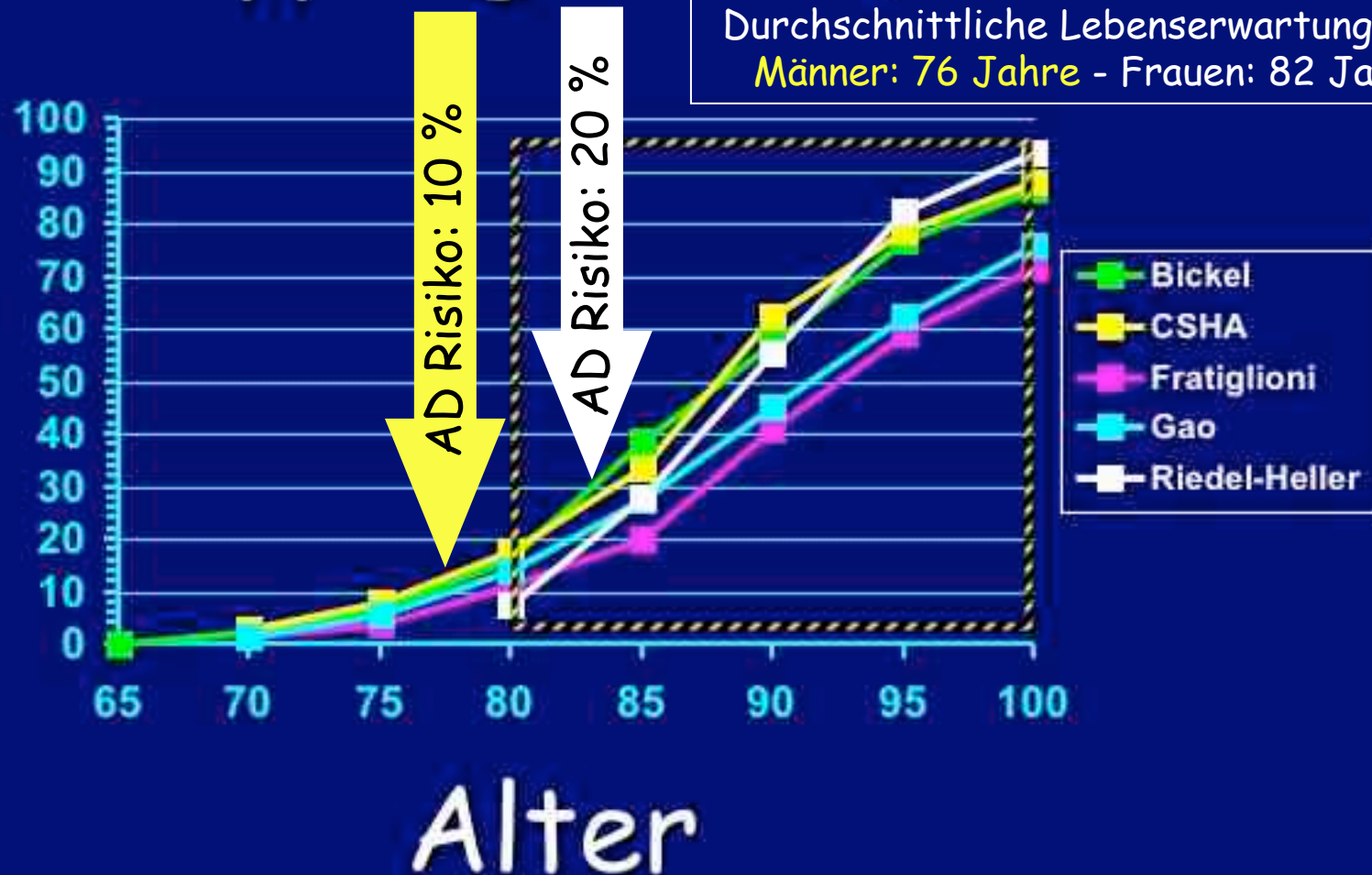
schwer : 3 Jahre (ca. 90% Nervenzelluntergang) \*

(\*Riechhirn, 2. Schicht; B Hyman et al. 1996)

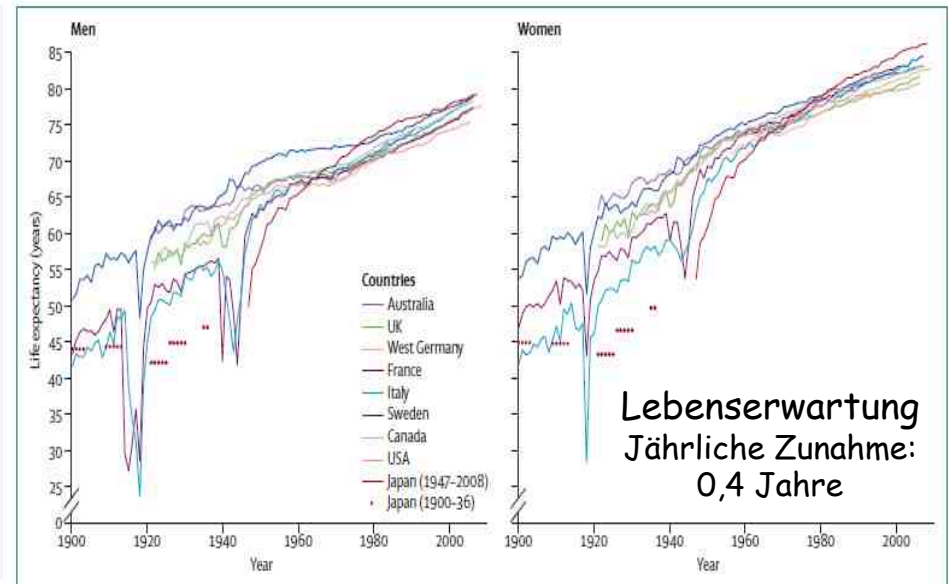
# Alter & Alzheimer Risiko

Verdopplung aller 5,5 Jahre !

Erkrankungen (%)



# Triplikation/ Quadruplikation von AD Patienten bis 2050 ?

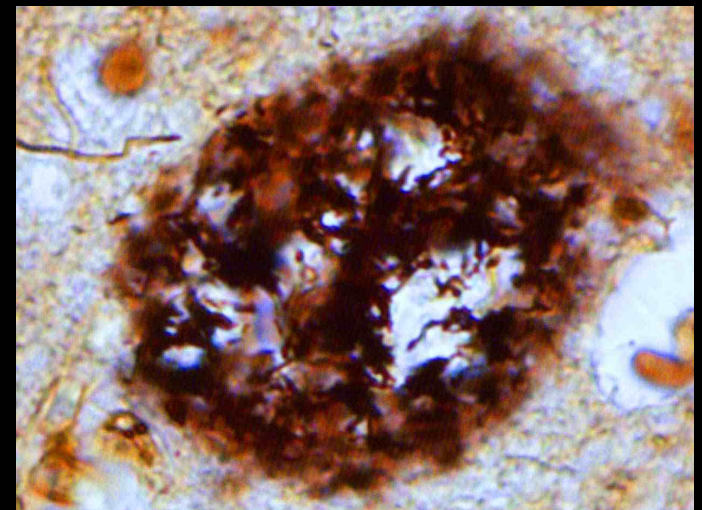
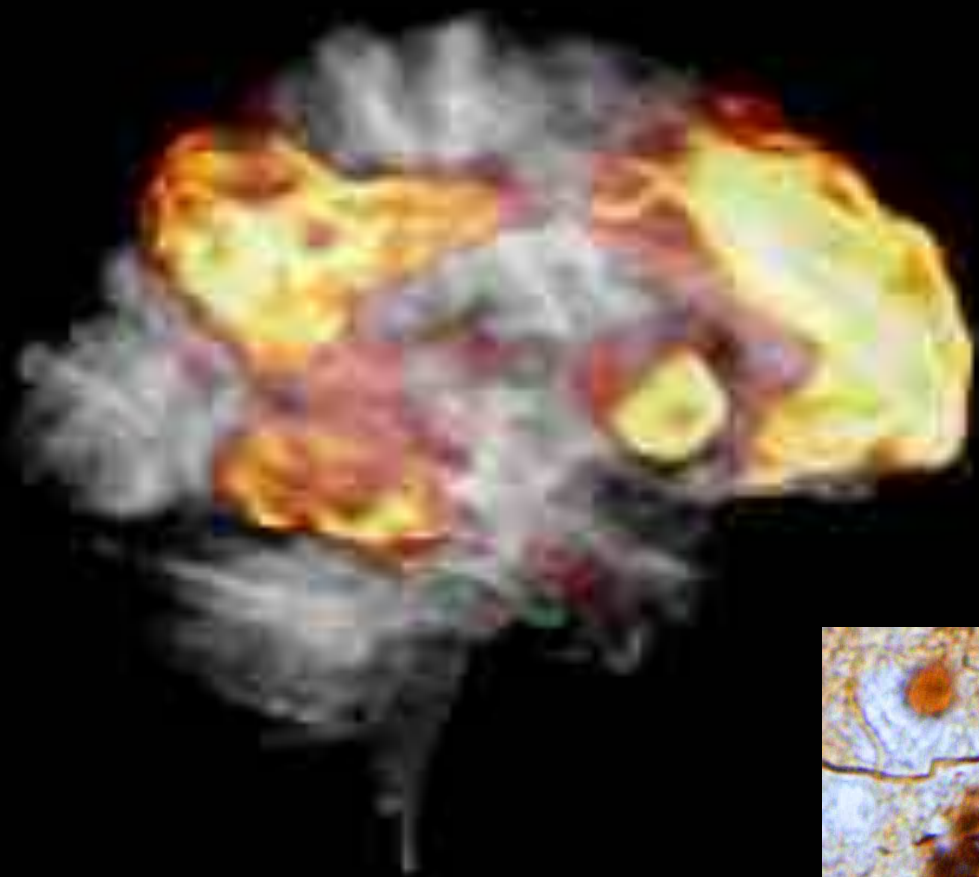


Ikeda N. et al. The Lancet. 2011; 378:1094-105

- 10 Jahre höhere Lebenserwartung bis 2050 -
- dies entspräche einer 3.6fachen Zunahme von AD Patienten -  
(Verdopplung aller 5.5 Jahre!)

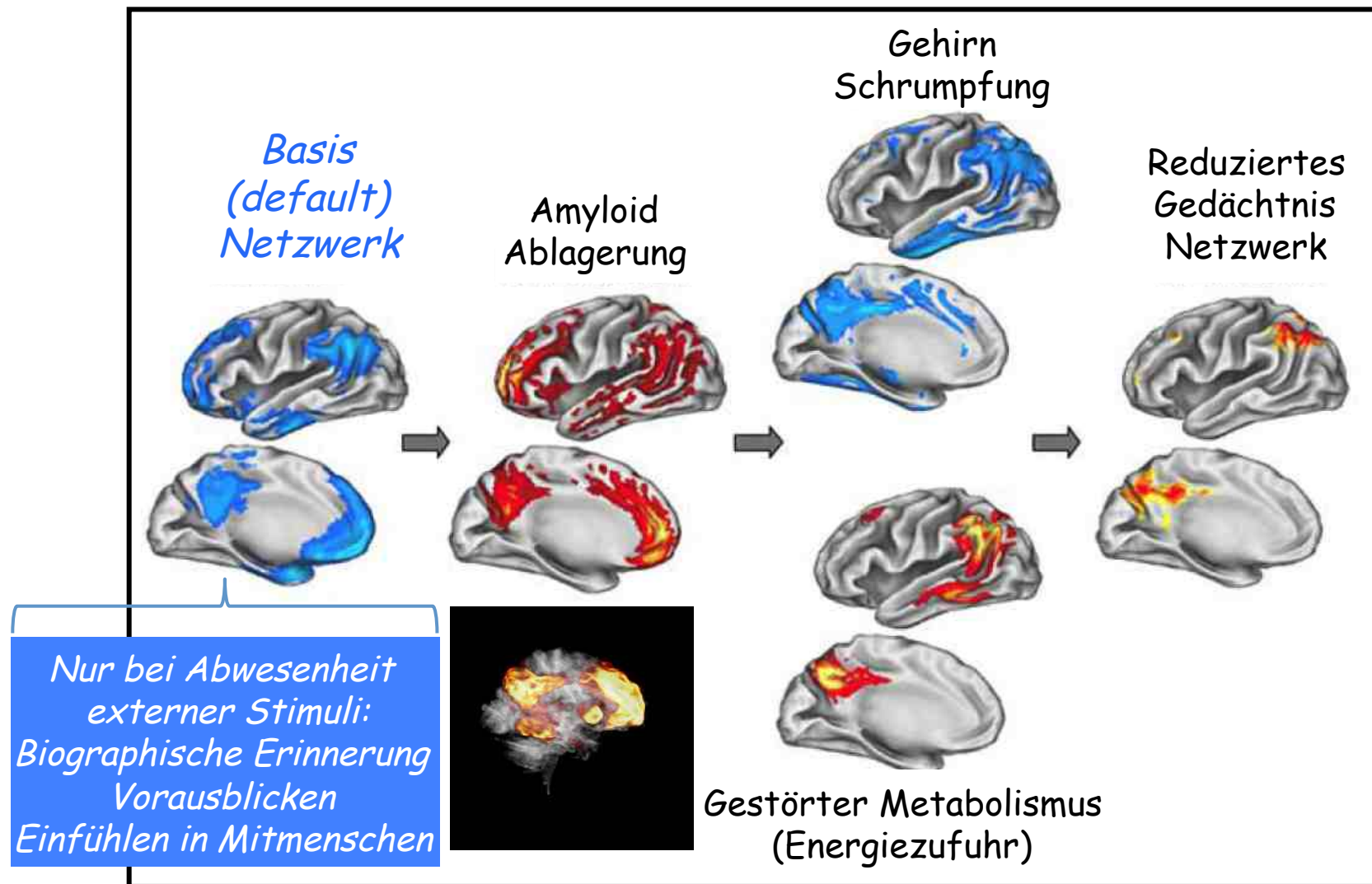
Was nicht berücksichtigt/vorhergesehen werden kann:

- der Beitrag von weltweit 25000 Alzheimer Forschern
- mögliche Änderungen des Lebensformen (IT Gesellschaft)
- mögliche Änderungen der Einstellung der Gesellschaft zu AD




Scott Ziolko and the Pittsburgh Amyloid Imaging Group

# Betroffene Hirnregionen & Amyloid Ablagerungen bei Alzheimer Krankheit: *Standard* Netzwerk



Buckner RL et al. (2005) Molecular, Structural and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid and Memory. J Neuroscience 25:7709-7717



Alzheimer  
Krankheit  
erkennen  
?

# Die sieben Warnzeichen für Demenz

(National Institute on Aging, USA)

1. Eine Person wiederholt immer wieder dieselbe Frage oder dieselbe kurze Geschichte.
2. Sie weiß nicht mehr, wie bestimmte alltägliche Verrichtungen funktionieren (Kochen, TV Fernbedienungen, Kartenspielen).
3. Sie hat den sicheren Umgang mit Geld verloren. (Kennt nicht mehr den Wert von Münzen und Geldscheinen)
4. Sie hat die Fähigkeit verloren, den Alltag  
- Einkaufen, Rechnungen bezahlen - zu organisieren.

# Die sieben Warnzeichen für Demenz

(National Institute on Aging, USA)

- 5. Sie findet Gegenstände nicht mehr oder legt sie an ungewöhnliche Plätze (unabsichtliches Verstecken) und verdächtigt andere, den vermissten Gegenstand genommen zu haben.
- 6. Sie vernachlässigt anhaltend ihr Äußeres - Sommerkleidung im Winter! - bestreitet dies aber.
- 7. Sie beantwortet Fragen, indem sie die ihr gestellte Frage wiederholt.  
(Versteht nicht mehr was eine Frage ist.)



Alzheimer  
Krankheit  
aus der Sicht des  
Patienten  
?



60 Jahre  
1994 (AD vermutet)



62 Jahre  
1996



63 Jahre  
1997 (Diagnosejahr)



64 Jahre  
1998



65 Jahre  
1999

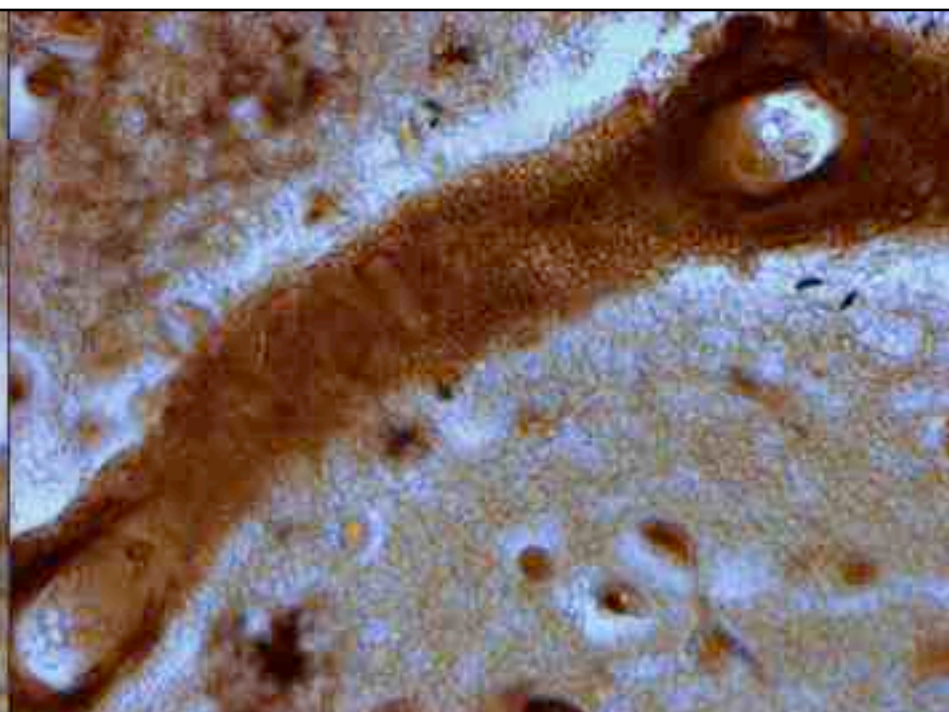
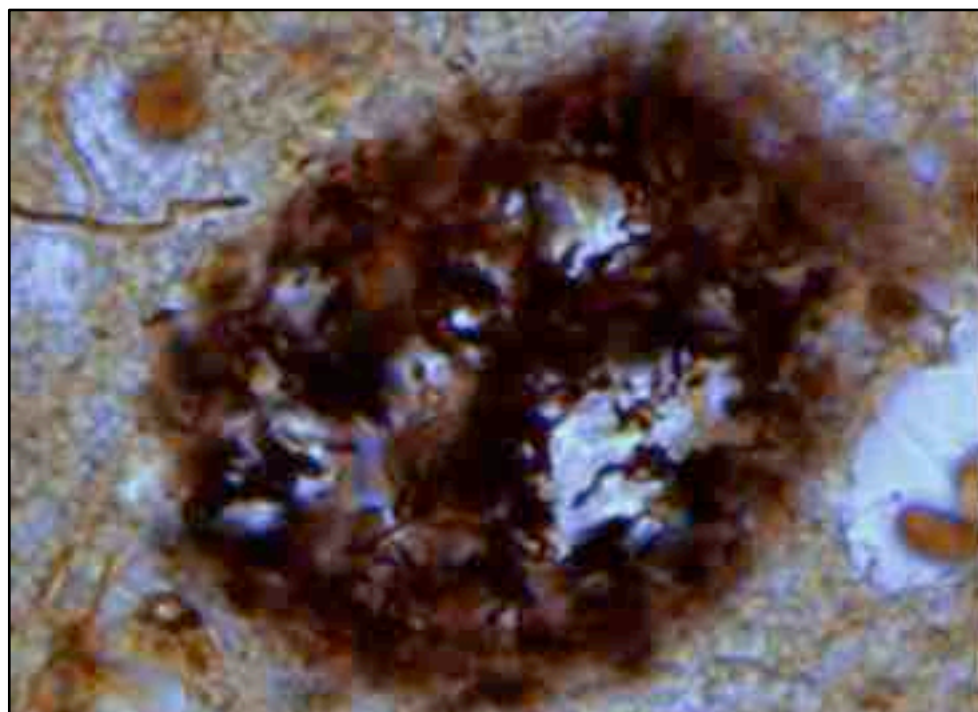


William Utermohlen  
1933-2007  
66 Jahre  
2000

# Wissenschaft



Scott Ziolko and the Pittsburgh Amyloid Imaging Group



# AMYLOID HYPOTHESE

Axonale  
Degeneration

APP

Überproduktion  
von Aβ42 oder  
Aβ42+Aβ40

Aggregation  
von Aβ42/40

$\left( \begin{matrix} \text{A}\beta 40 \\ + \\ \text{A}\beta 42 \end{matrix} \right)_n$   
Aβ40+Aβ42  
Neurotoxisch?

APPβsec

Aβ40+Aβ42

Presenilin

Tau

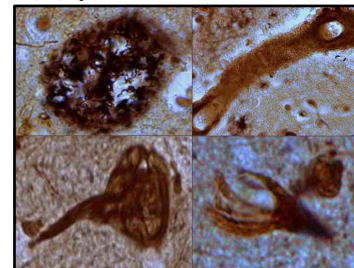
PHF

Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B (1987) The precursor of Alzheimer's disease amyloid Aβ protein resembles a cell surface receptor Nature 325,733-736; Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Dug A (1983) Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease Proc Natl Acad Sci USA 80,4051-4055

# Autosomal Dominant Vererbte (familiäre) Form der Alzheimer Demenz (FAD)

In wenigen Fällen (jeder Tausendste)  
tritt die Alzheimer Erkrankung in einer  
besonders aggressiven Form in einzelnen  
Familien auf.

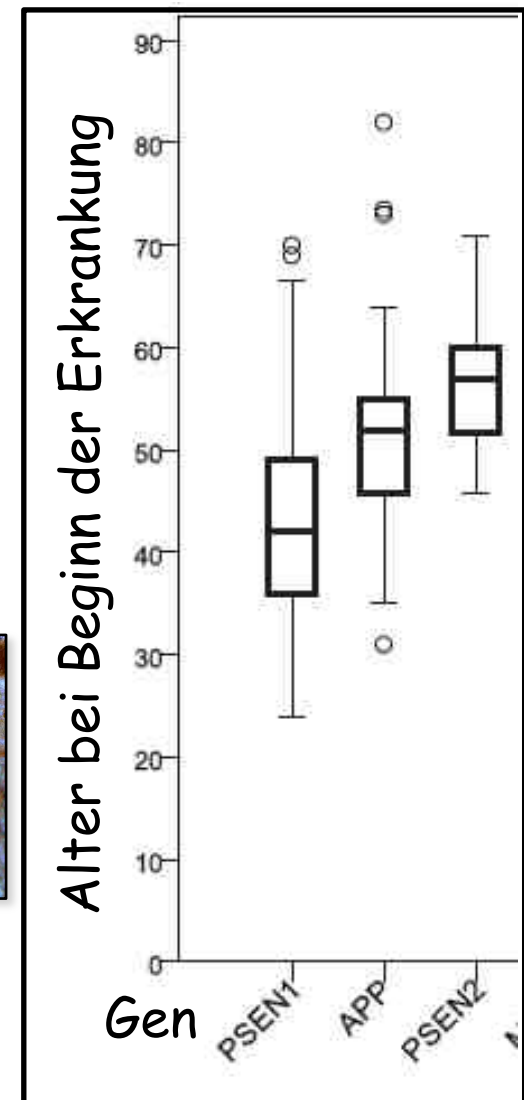
Diese Krankheitsvariante ist  
pathologisch nicht zu unterscheiden  
von der sporadischen Alzheimer  
Erkrankung (99,9 % der Fälle).



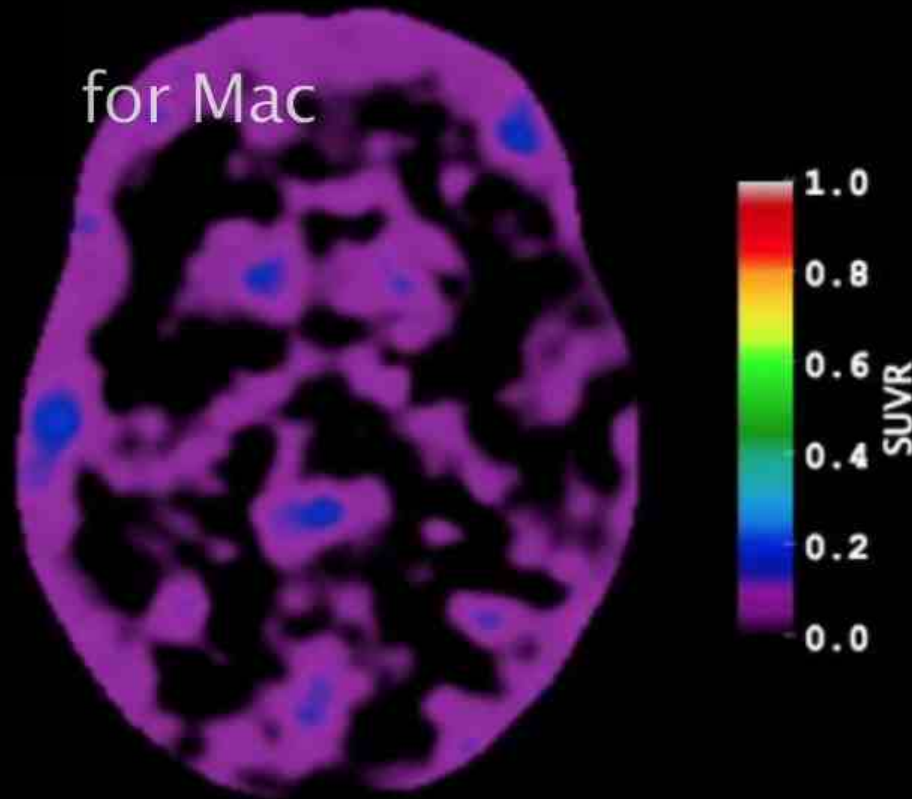
Sie bricht allerdings sehr früh aus  
- überwiegend vor dem 60. Lebensjahr.

Die auf weibliche und männliche Nachkommen vererbte FAD  
wird als autosomal dominant bezeichnet.

(Gendefekte liegen nicht auf den Geschlechtschromosomen X oder Y; ein Gendefekt ist ausreichend)



# Fortschreiten der Amyloid Ablagerung bei Autosomal Dominant Vererbter Form der Alzheimer Demenz (FAD)



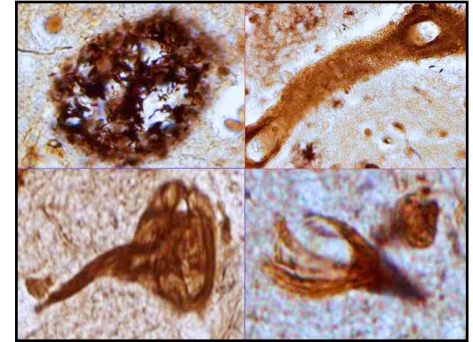
Estimated Years to Onset = -25.0 years

Die Übereinstimmung der Pathologien bei erblicher und sporadischer Form der Alzheimer Krankheit belegt den ursächlichen Zusammenhang zwischen Amyloid und Demenz.

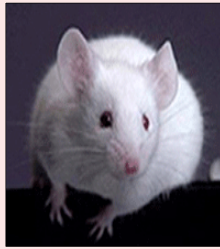


# „Infektiöses Amyloid“

## Frage nach der iatrogenen Übertragung?



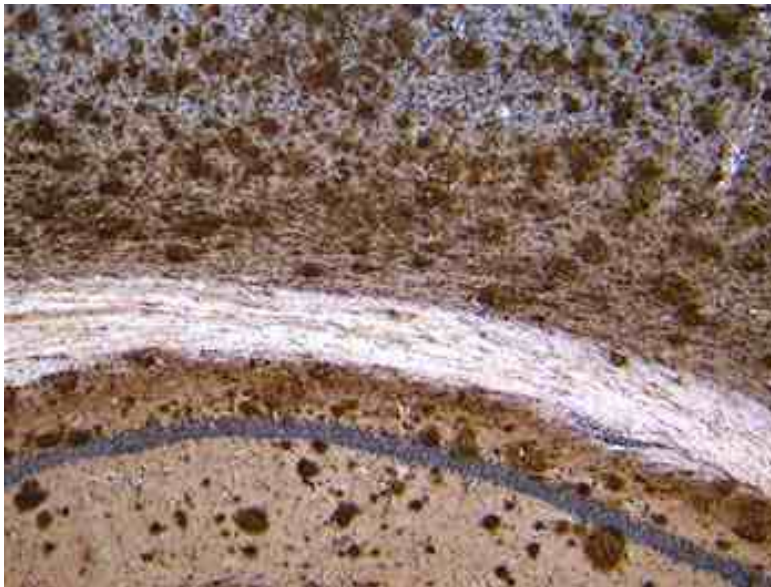
In Mausmodellen



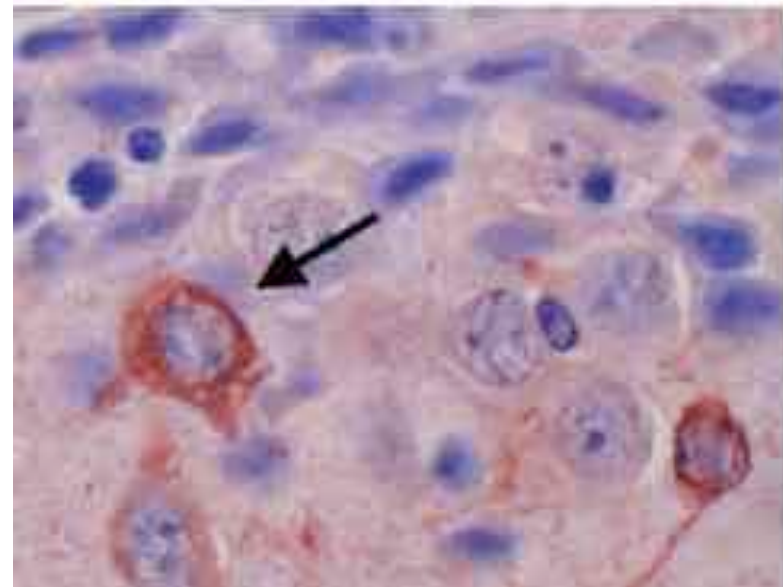
mit Gehirnextrakt induzierte

Amyloid Pathologie

Neurofibrillen Pathologie



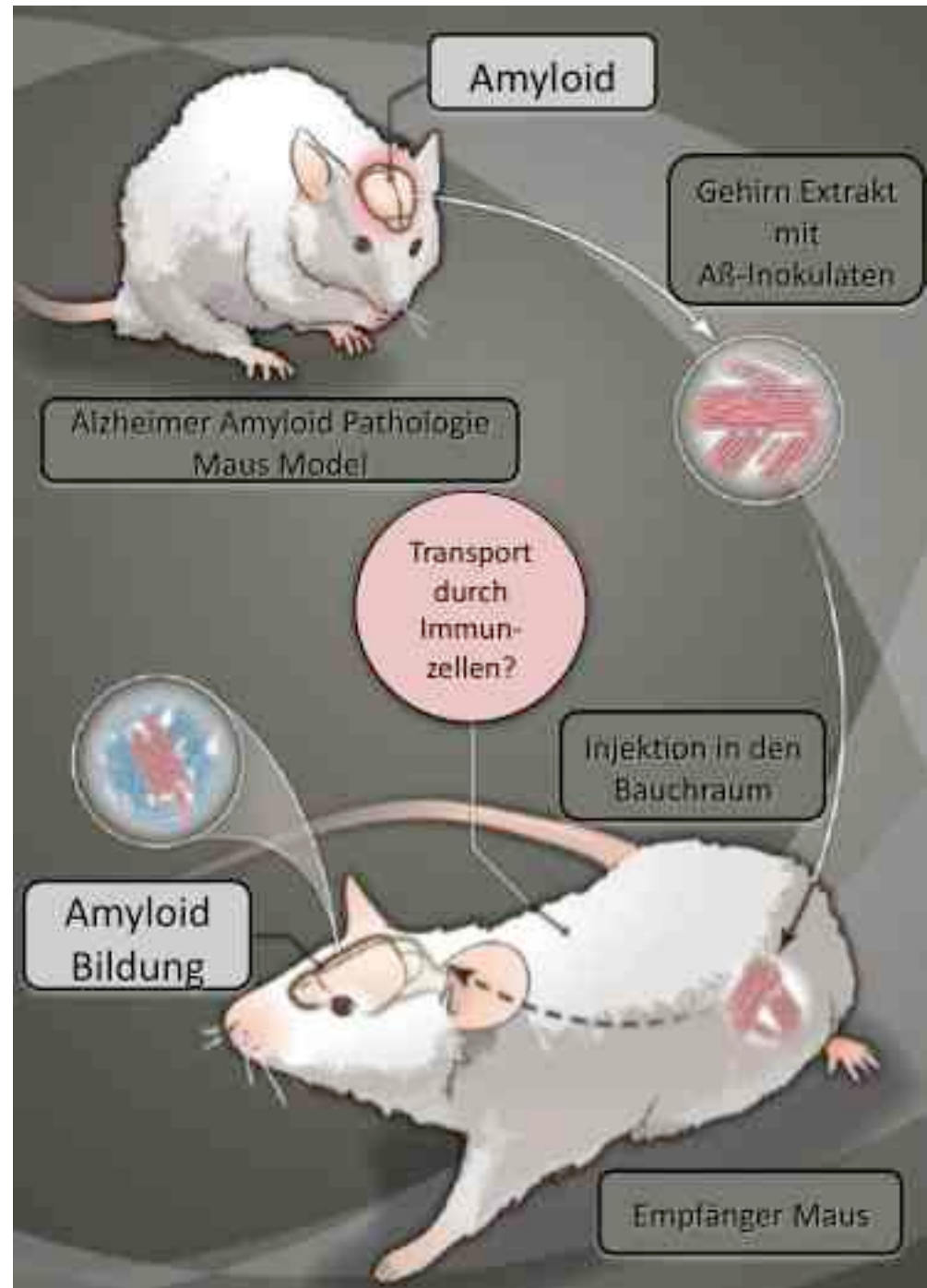
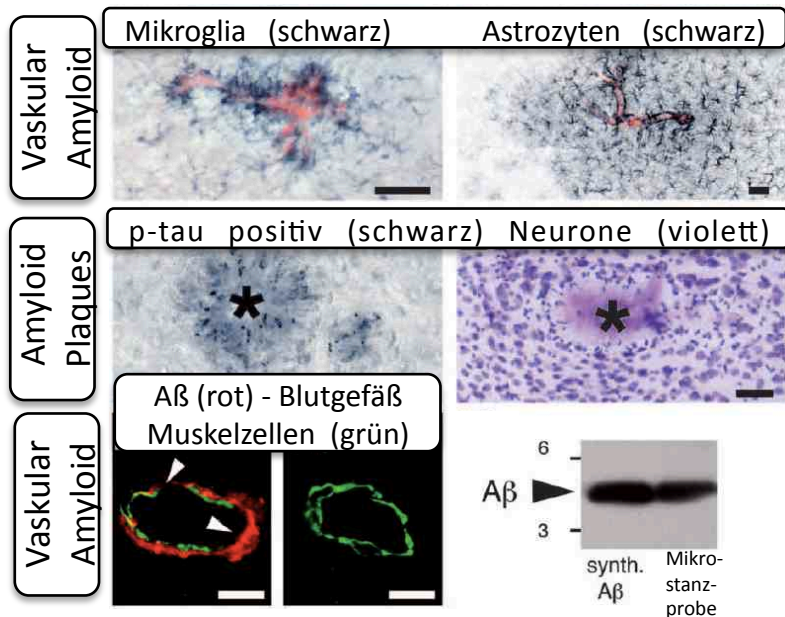
Meyer-Luehmann M et al. Science 2006; 313:781-784;  
Eisele YS et al. Science 2010; 330:980-982



Clavaguera F et al. Nature cell biol 2009;  
11:909-914

# Injektion von Amyloid A $\beta$ -haltigen Gehirnhomogenaten aus Maus oder Mensch in den Bauchraum von Mausmodellen der Alzheimer Amyloid Pathologie induziert $\beta$ -Amyloid Pathologie

Eisele YS et al. Science 2010; 330:980-98



# Erhöht Pflege das Alzheimer-Risiko ?

Vitaliano et al. Does Caring for a Spouse with Dementia Promote Cognitive Decline? A Hypothesis and Proposed Mechanisms. J Am Geriatrics Society 59:900-908, 2011

Studie über 15 Jahre mit 1221 verheirateten Paaren im Alter von 65 Jahren und älter zeigte, dass das Risiko an Demenz zu erkranken bei pflegenden Partnern sechsfach erhöht war.

Männer mit einer dementen Partnerin hatten ein fast zwölfmal so hohes Demenzrisiko wie Männer, deren Partnerin keine Demenz hatte.

Bei Frauen mit dementen Partnern war das Risiko, selbst zu erkranken, um das Vierfache erhöht.

# Erhöht Pflege das Alzheimer-Risiko ?

Ist dies allein eine Folge von Stress? Oder hat dies möglicherweise auch etwas mit der Partnerwahl zu tun?

Eine neue Studie zeigt, dass Menschen ihr Abwehrsystem (MHC) geruchlich erfassen können. Dies könnte auch bei der Partnerwahl eine Rolle spielen.

Menschen mit dem gleichen Abwehrsystem finden „geruchlich“ eher zusammen als Menschen mit ungleichen Abwehrsystemen. „Abwehrschwäche gegen Alzheimer“ könnte zur Partnerfindung beitragen und so das Alzheimer-Risiko von Partnern erhöhen.

Milinski et al. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. Proc. R. Soc. B 2013 280, 20122889, published online 23 January 2013; Kellner et al. Autoantibodies against  $\beta$ -Amyloid Are Common in Alzheimer's Disease and Help Control Plaque Burden. Ann Neurol 2009;65:24-31



# Stand der Alzheimer Therapie Forschung

Über 100 Wirkstoffe  
in präklinischen  
und  
klinischen Tests

# Zugelassene Medikamente zur Therapie des Funktionsverlusts von Nervenzellkontakten

Wirkstoffe:

Donepezil  
Rivastigmin  
Galantamin

Memantine

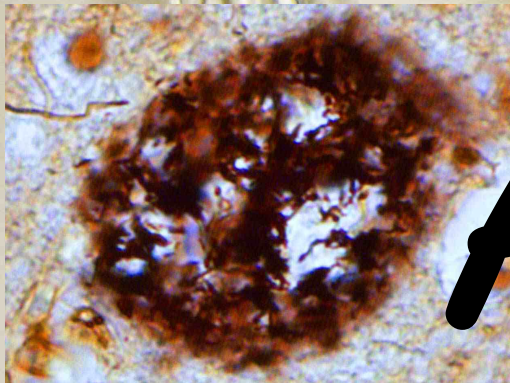
Wirkungsweise:

Anreicherung der  
„Kanalöffner“ in  
Kontaktzone

Stress Reduktion



# Impfen gegen Amyloid



# Passive Impfstudie mit Solanezumab

Press release, 24 August 2012, [www.lilly.com](http://www.lilly.com)

Eine statistisch signifikante Verlangsamung der kognitiven Abnahme - um 25% pro Jahr - wurde bei Patienten mit leichter Alzheimer Krankheit (MMSE 20-26), nicht jedoch bei mittel-schwerere Alzheimer Krankheit (MMSE 16-19) gefunden.

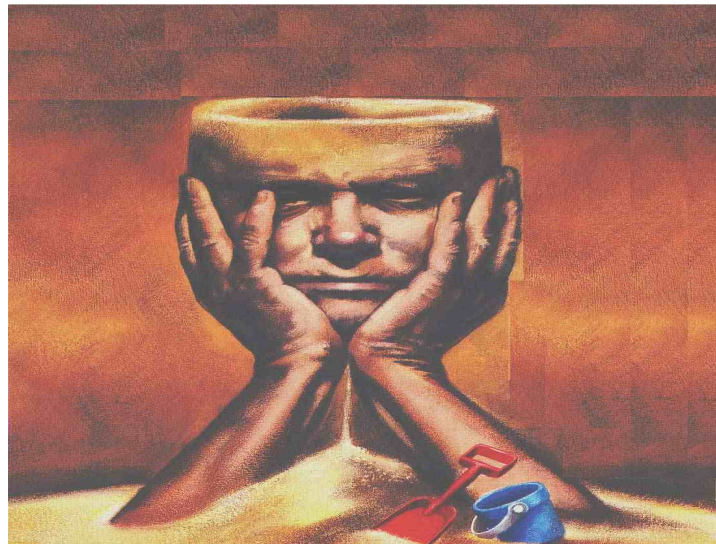
Die Studie mit Solanezumab wird als offene Studie mit intravenöser Gabe von wöchentlich 400mg/kg Körpergewicht über 100 Wochen fortgesetzt.

Eine detaillierte Offenlegung der Ergebnisse erfolgte im Oktober 2012.

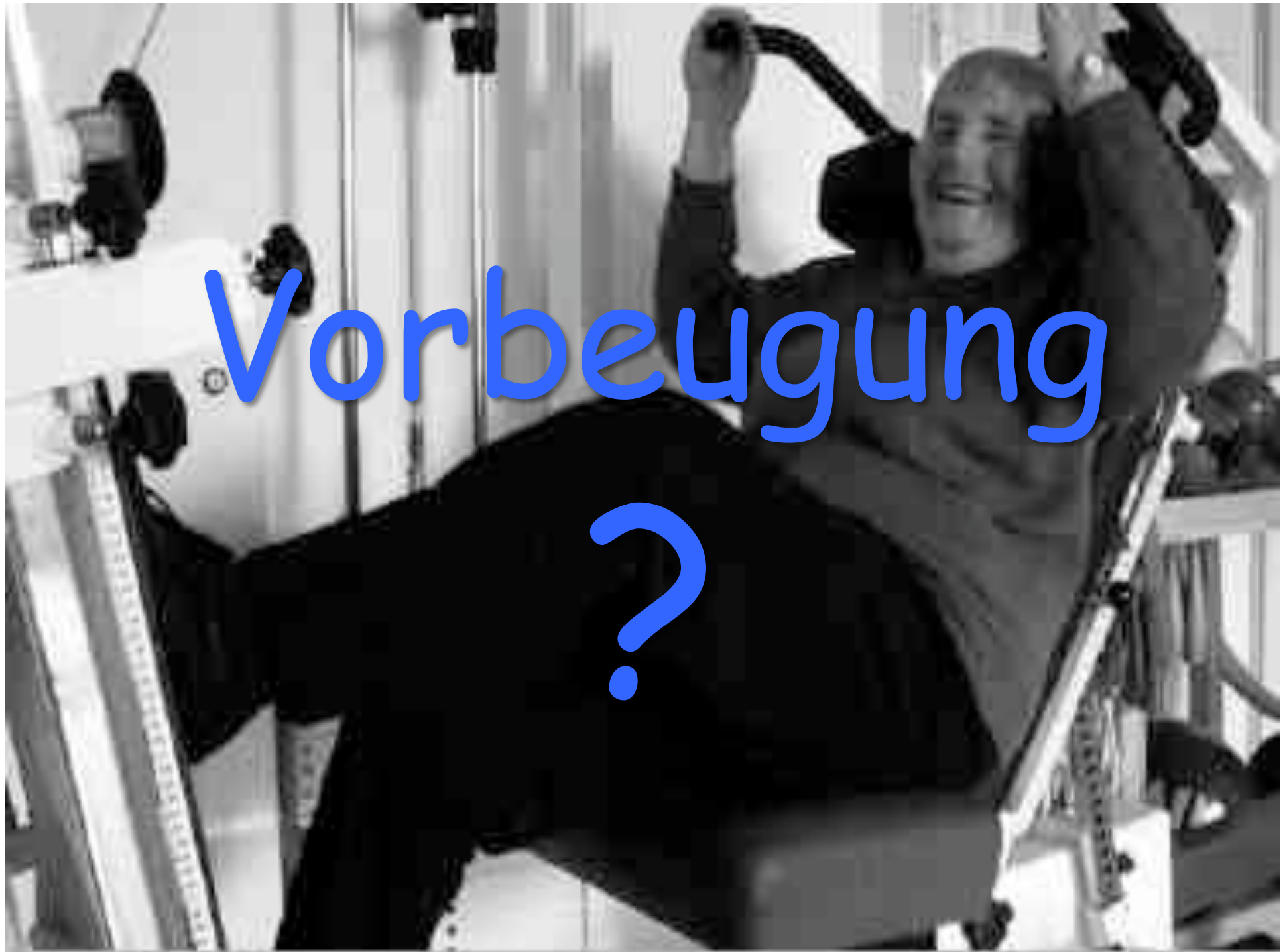


Derzeit gibt es bei der Alzheimer Krankheit die Schwierigkeit, dass wegen des massiven Untergangs von Nervenzellkontakten und Nervenzellen alle Therapien erst spät, für Patienten im fortgeschrittenen Stadien wahrscheinlich zu spät beginnen. Deshalb sind bei den Impfungen Präventionsstudien in Planung.

30  
Jahre  
klinisch  
stummer  
Prozess



Viel  
Zeit  
für Vor-  
beugung !



Vorbeugung?

# Primäre Prävention

Keine Krankheitssymptome  
vorhanden !

# Sekundäre Prävention

Erste Zeichen der Krankheit  
machen sich bemerkbar !

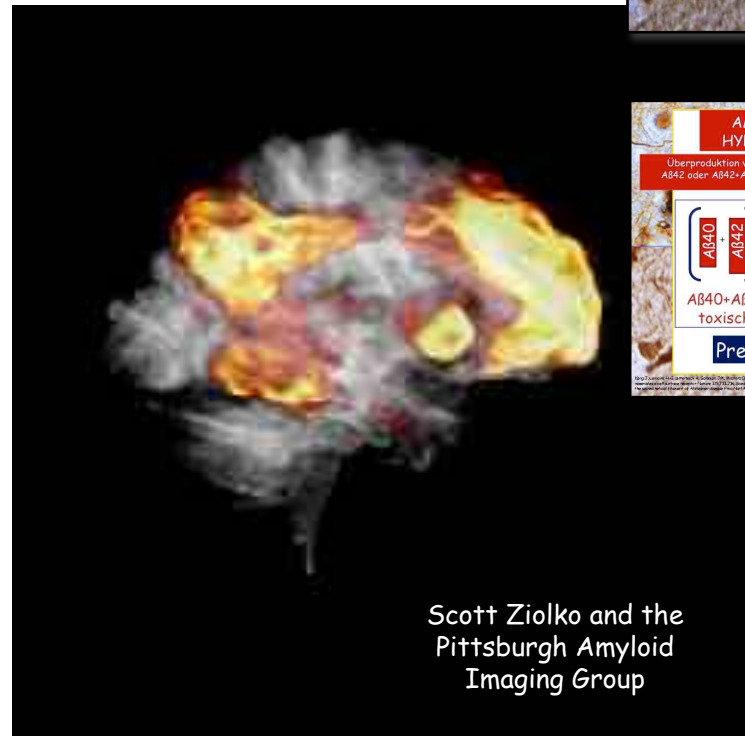
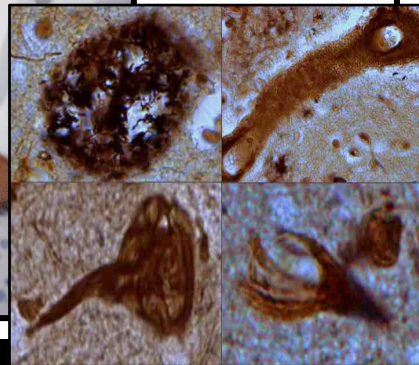
# Sekundäre Prävention

Erste Zeichen der Krankheit  
machen sich bemerkbar !

Wie kann erkannt werden,  
ob eine Person  
in 4-5 Jahren an  
„Alzheimer“  
erkranken wird?

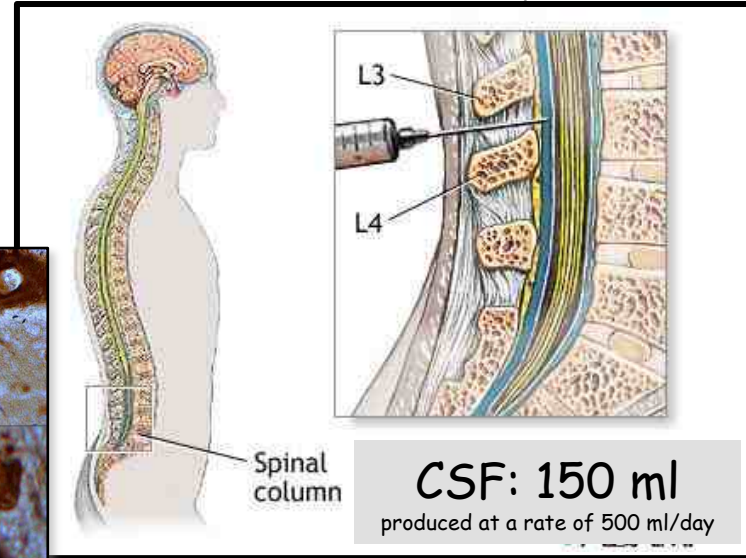
Stand der  
Diagnose-  
forschung  
?

# Bildgebende Verfahren

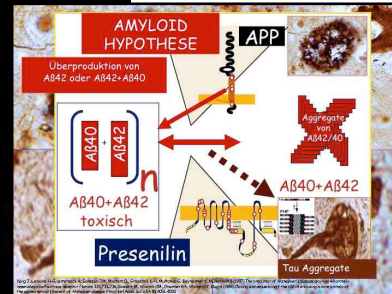


Scott Ziolko and the  
Pittsburgh Amyloid  
Imaging Group

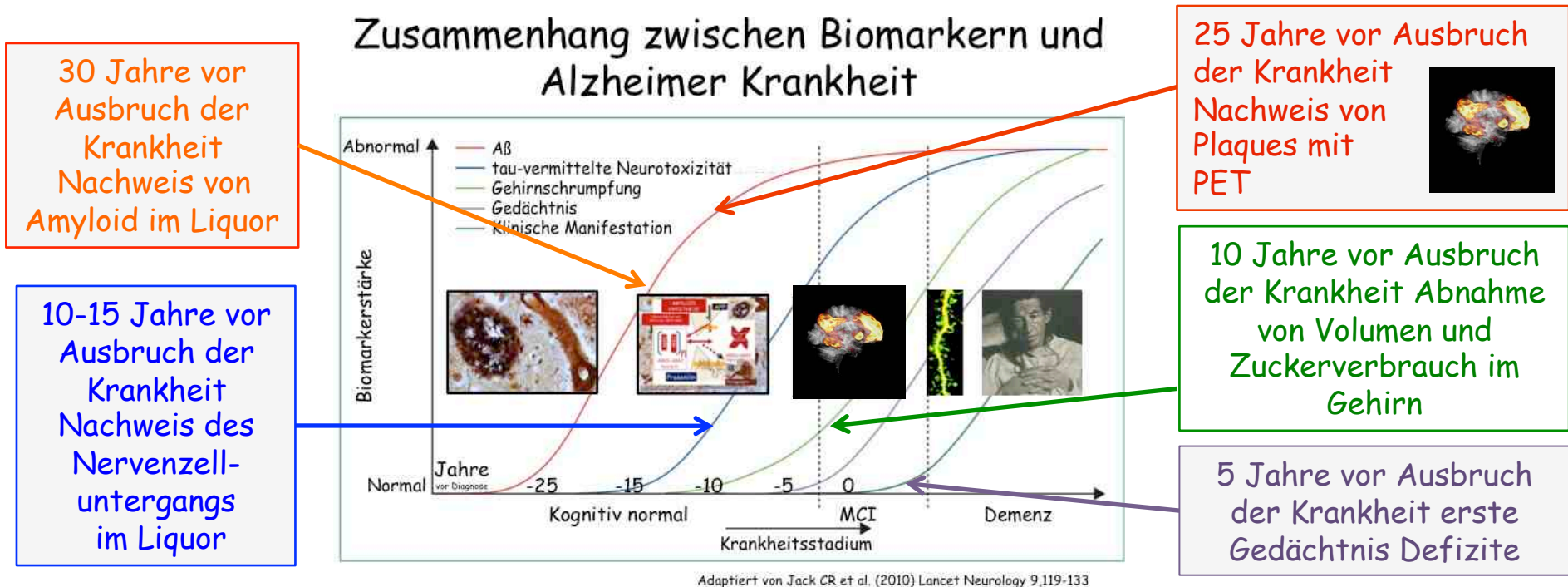
# Liquor Analyse



Das Gehirn mit seinen 1400 g hat im Liquor (150 ml) ein equivalentes Gewicht von 25 g



## Zusammenhang zwischen Biomarkern und Alzheimer Krankheit



Mit den vorhandenen Klinischen-, Biomarker- und Gentests erscheint es möglich Individuen zu identifizieren, die älter als 60 Jahre alt sind und solche auszuwählen, die in ein hohes Risiko für kognitiven Abbau in 3-5 Jahren tragen.

Mit diesem Personenkreis könnte es gelingen nach 3-5 Jahren einen Erfolg der Behandlung festzustellen.



Chancen  
rechtzeitigen  
Vorbeugens  
?

# „Alzheimer Fenster nutzen“

Risikofaktoren identifizieren  
und minimieren

## Alter & Alzheimer Risiko

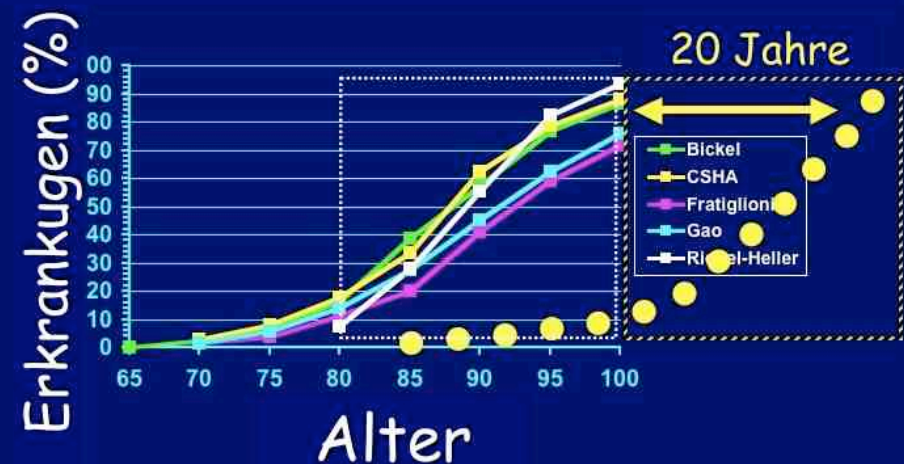
Verdopplung aller 5,5 Jahre !



Bickel, 2003

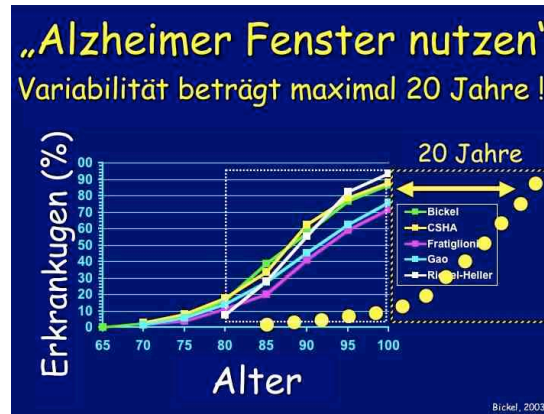
## „Alzheimer Fenster nutzen“

Variabilität beträgt maximal 20 Jahre !



Bickel, 2003

# Sieben potentiell modifizierbare Risikofaktoren der Alzheimer Krankheit



Es wird angenommen, dass bis zu etwa die Hälfte der 1,4 Millionen Alzheimer Kranken in Deutschland auf sieben modifizierbare Risikofaktoren zurückgeführt werden können.

Eine Reduktion aller sieben Risikofaktoren um 10 bis 25 Prozent könnte die Zahl der Alzheimer Kranken in Deutschland um 70,000 bis 175,000 Fälle vermindern !

# Sieben potentiell modifizierbare Risikofaktoren der Alzheimer Krankheit

Depression (RR: 1,90)

Physische Inaktivität (RR: 1,82)

Bluthochdruck im mittleren Lebensalter (RR: 1,61)

Übergewicht im mittleren Lebensalter (RR: 1,60)

Rauchen (1,59)

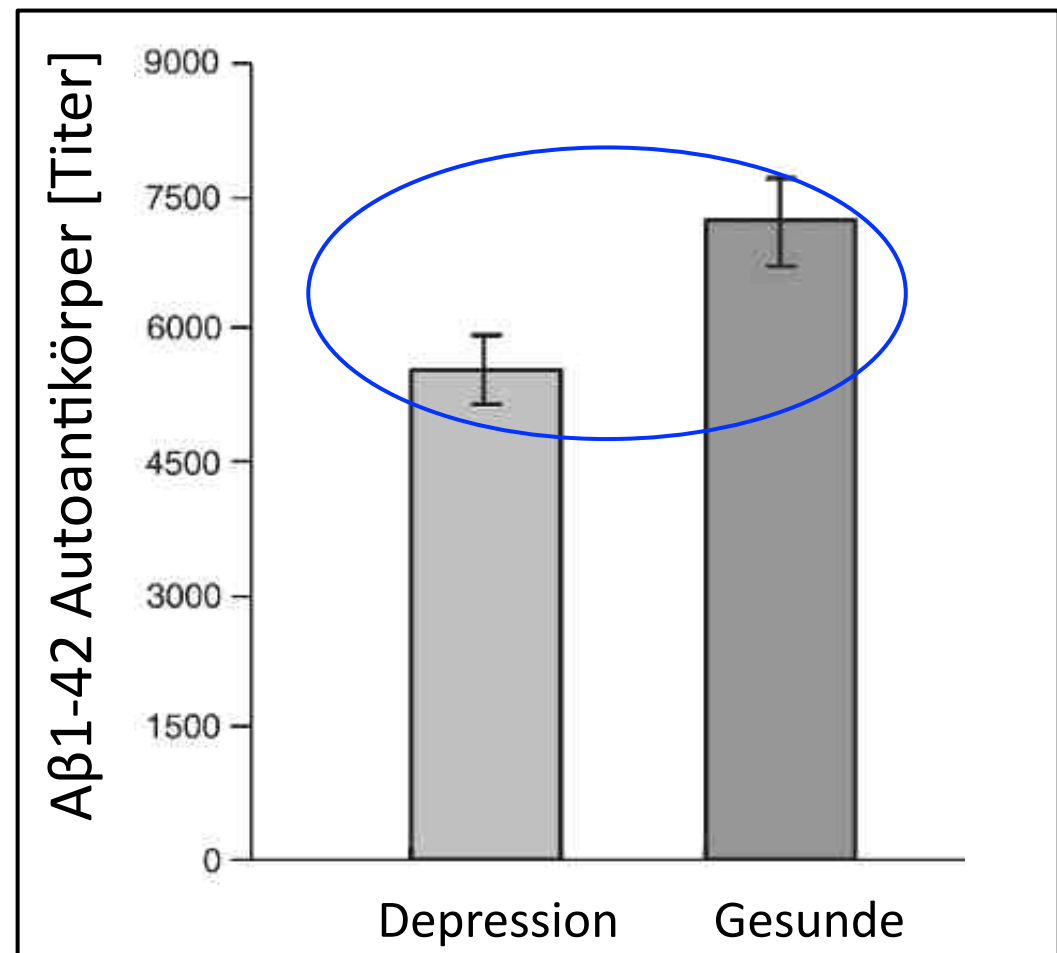
Kognitive Inaktivität oder Bildungsniveau (RR: 1,59)

Diabetes (RR: 1,39)

# Life-time Depression verschlechtert die Immunabwehr gegen Alzheimer Amyloid (A $\beta$ 42)

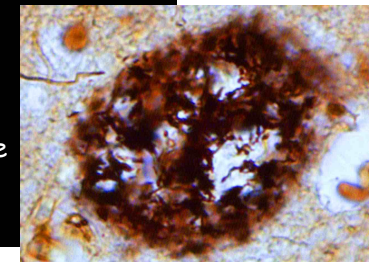
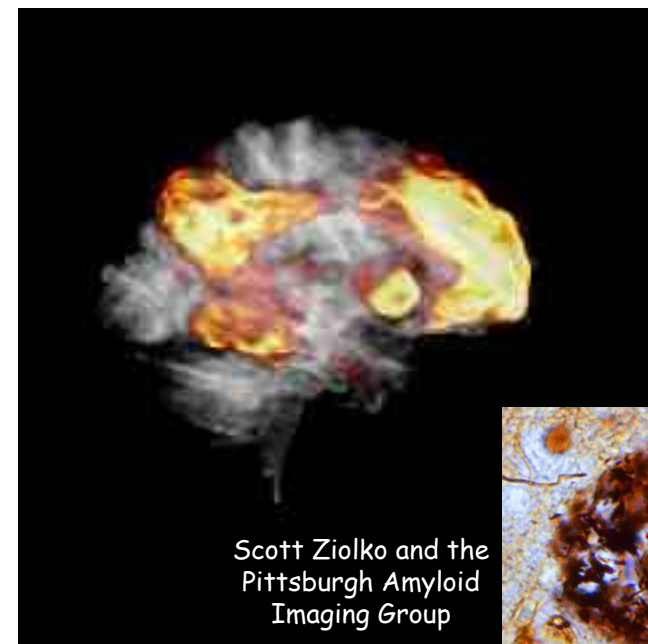
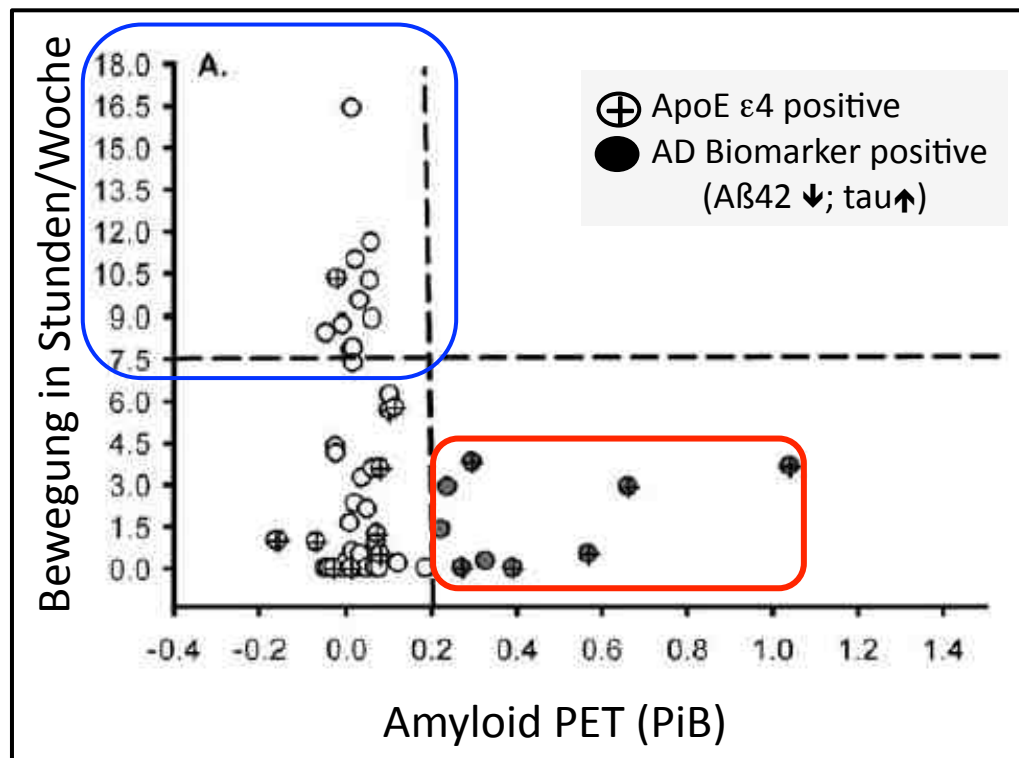
Metzler et al. Lowered Serum Amyloid- $\beta$ 1-42 Autoantibodies in Individuals with Lifetime Depression. J Alzheimer's Disease, 2012.

Hoch signifikante  
Schwächung der  
körpereigenen  
Immunabwehr bei  
Life-time Depression  
mit Manifestation  
vor dem 60.  
Lebensjahr  
und nach dem  
60. Lebensjahr.



## Alzheimer Biomarker bei kognitiv normalen Testpersonen

Kognitiv normale Testpersonen (55-88 Jahre alt), die sich pro Tag 30 Minuten an 5 Tagen/Woche bewegen (Gehen, Laufen und Joggen (GLJ)), haben signifikant erniedrigte Amyloid-Ablagerungen (PET) und Biomarkerprofile von Gesunden.

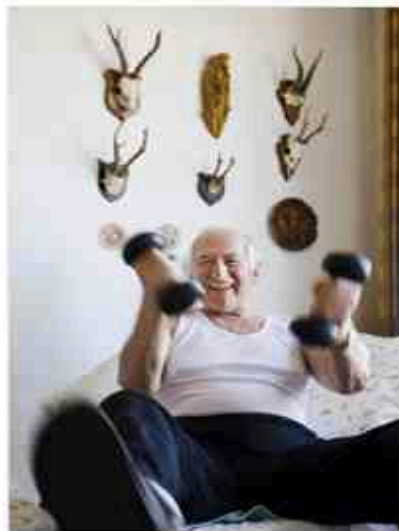


Scott Ziolko and the  
Pittsburgh Amyloid  
Imaging Group

[Startseite](#)[Demenz](#)[Infos zum Training](#)[Fitness-Test](#)[Heimtraining](#)[Trainingsgruppen](#)[Für Fachkräfte](#)[Infos und Links](#)[Wir über uns](#)

Michael Schwenk, Tania Zieschang, Peter Oster and Klaus Hauer. Dual-task performances can be improved in patients with dementia: A randomized controlled trial. *Neurology* 2010;74;1961-1968

## Herzlich willkommen auf: Bewegung bei Demenz



Auf dieser Webseite finden Sie Informationen rund um das körperliche Training bei demenzieller Erkrankung. Ein Schwerpunkt ist das gezielte Trainieren von motorischen Leistungen welche für Alltagsbewegungen relevant sind. Betroffene können über spezielle Übungen ihre Alltagsmobilität und damit ihre

Lebensqualität erhalten. Außerdem können Sturzgefahr, psychische Befindlichkeit und zum Teil auch geistige Leistungen günstig durch ein körperliches Training beeinflusst werden.



Soziale und private  
Pflegeversicherungen

WILHELM WOORT-STIFTUNG  
FÜR ALTERNSFORSCHUNG

Kooperationspartner:



NETZWERK  
ALTERN-  
FORSCHUNG

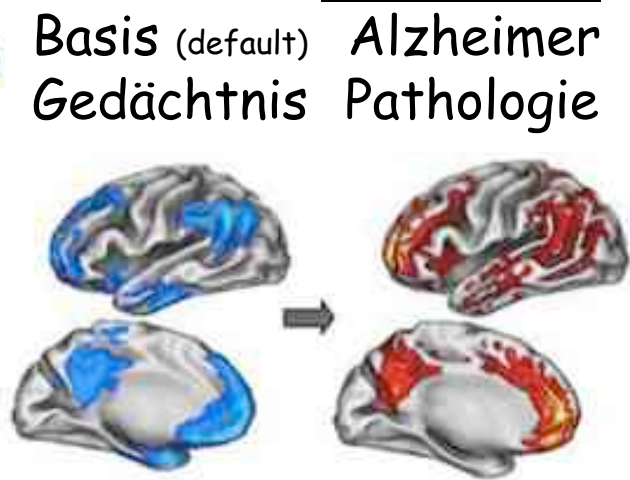
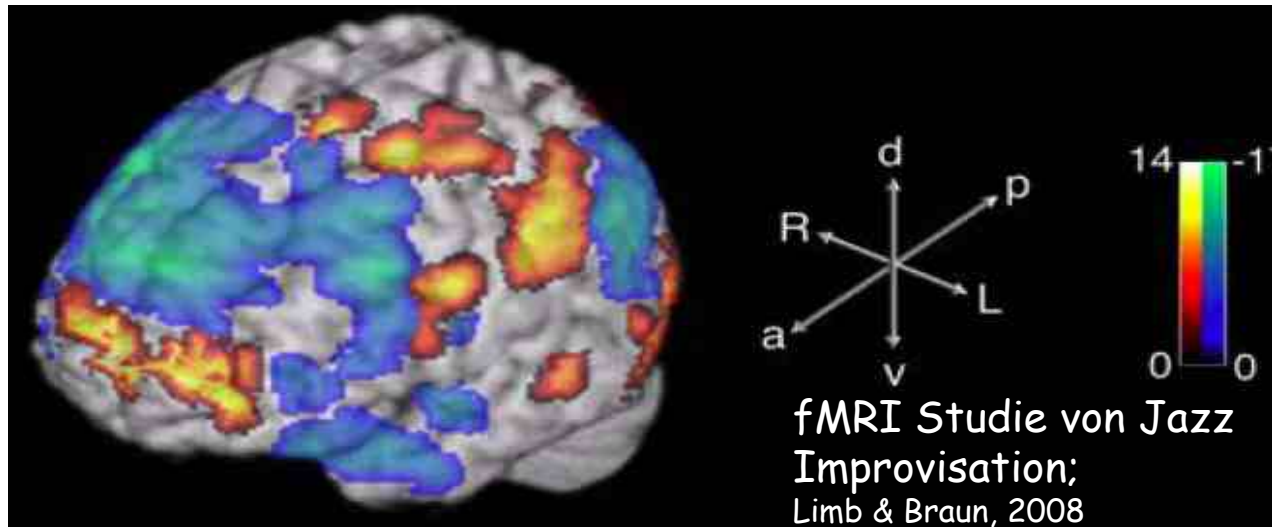


# Musiktherapie\* stärkt Hirnleistung und Gemütslage nach Infarkt

Särkämö et al., 2008

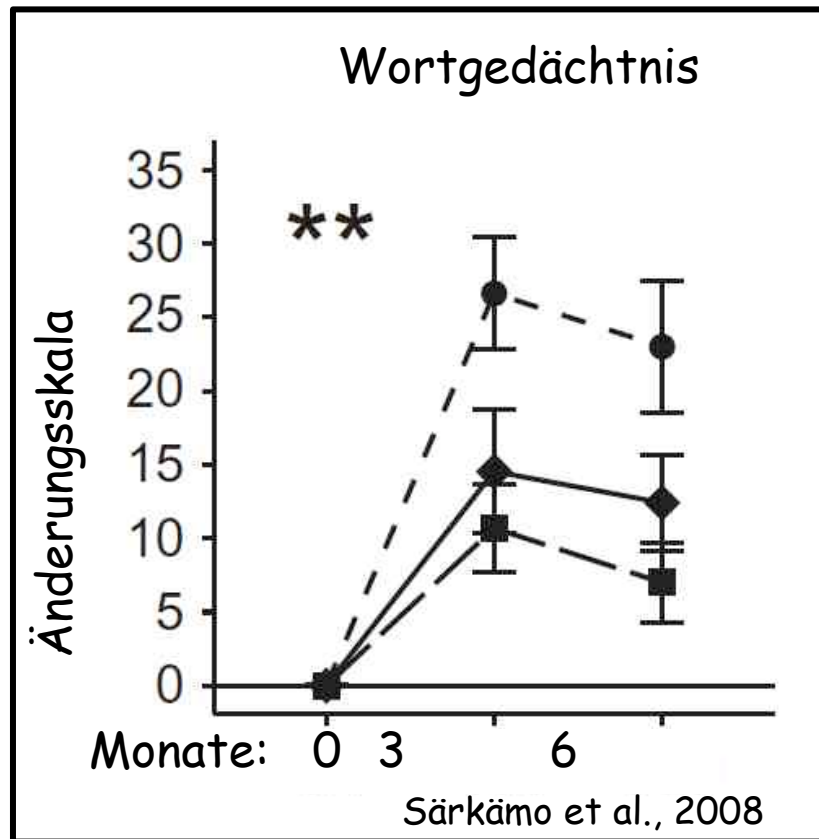
Beim Hören von vertrauter Musik wird die Gehirnaktivität in Bereichen mit Bezug zu Aufmerksamkeit, semantischer und musik-syntaktischer Verarbeitung, Gedächtnis- und Motorfunktionen und der emotionalen Verarbeitung angeregt (rot-gelb).

Die Aktivität nimmt ab in Bereichen der Alzheimer Pathologie/des Standard Gedächtnisses (blau) !

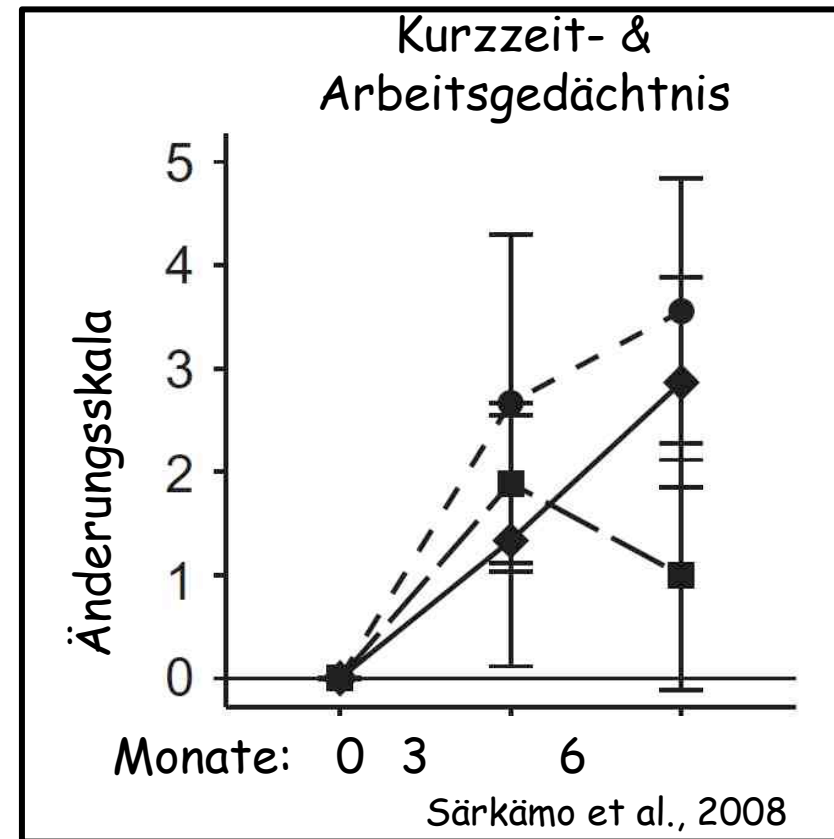


# Musiktherapie\* verstärkt kognitive Besserung und Gemütslage nach Infarkt

(middle cerebral artery stroke)

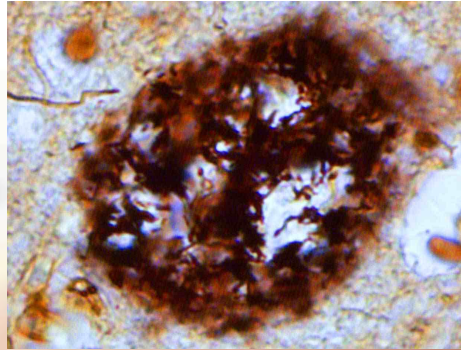


\*tgl. > 1h für 2 Monate, mit favoritisierter Musik bzw. Hörbüchern



Musik Gruppe - - ● - -  
Hörbuch Gruppe - - ■ - -  
Kontroll Gruppe - - ◆ - -

Sleeping away amyloid plaques?



Alzheimer Amyloid  
Plaques  
verschlafen?

# Schlafdauer beeinflusst Kognition und Amyloid Pathologie

AAIC Press Release, Vancouver, July 16, 2012

Schlafdauer von durchschnittlich mehr als 7 Stunden oder weniger als 7 Stunden pro Tag beschleunigt im Vergleich zu 7 Stunden Schlaf pro Tag den „Alzheimer Prozess“ und mindert die geistige Leistungsfähigkeit.  
**Sieben Stunden Schlaf sind optimal !**

Zuwenig oder zuviel Schlaf entsprach kognitiv einem „Altern“ um 2 Jahre.



Übergewicht im mittleren  
Lebensalter erhöht das Alzheimer  
Risiko um 60 Prozent.

Im Alter trifft das Gegenteil zu.  
Alzheimer Patienten sind  
untergewichtig!



# Ernährung

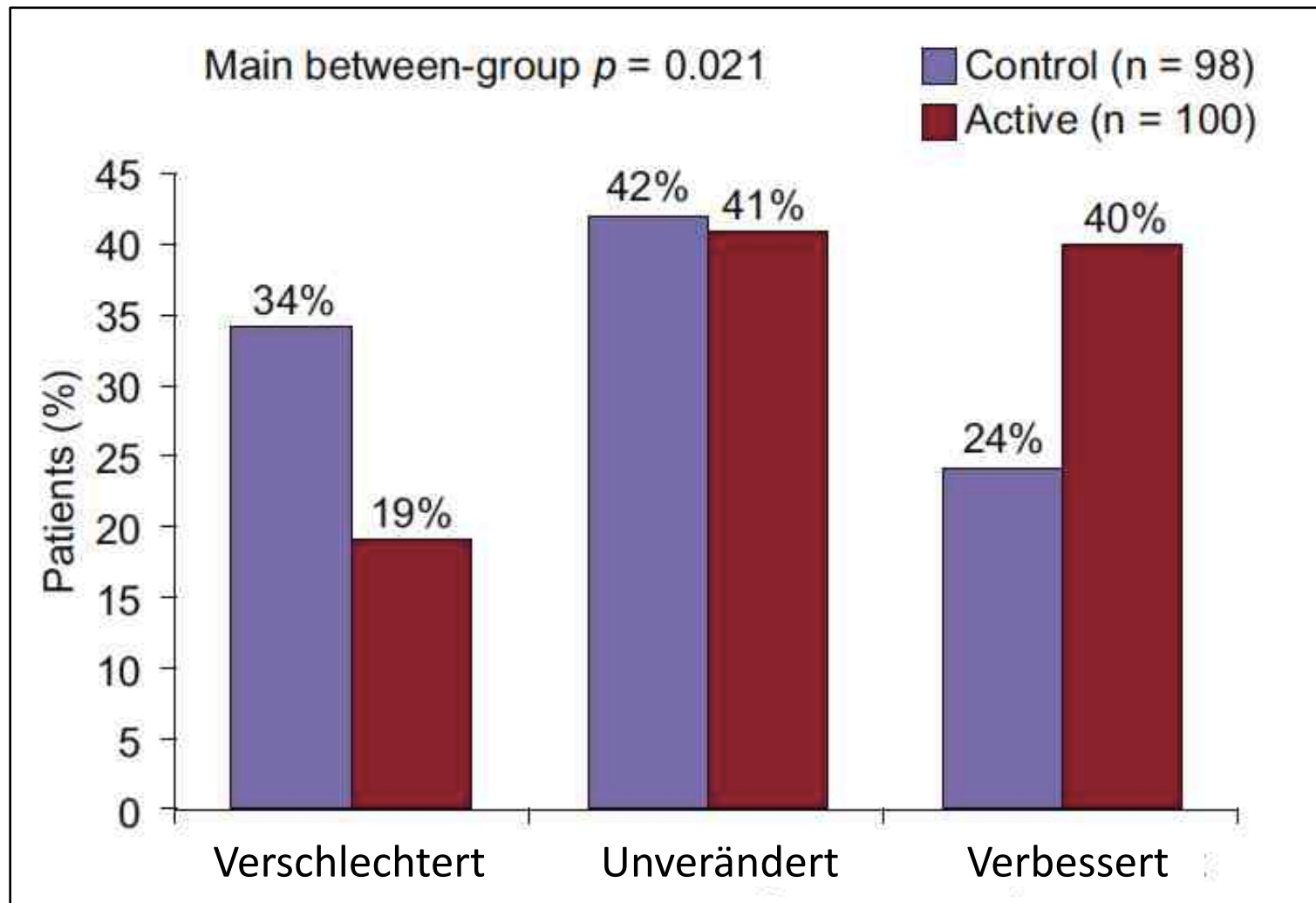
Gu et al. Nutrient intake and plasma -amyloid. Neurology 78, 1832-1840 (2012)

Querschnitts Studie mit 1.219 kognitiv gesunden Älteren (älter als 65 Jahre) mit Erhebung der Nahrungsaufnahme über 1,2 Jahre. Bestimmt wurden die Konzentrationen für A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 im Blutplasma.

Höherer Verzehr von omega-3 Fettsäuren (Pflanzenölen) korrelierte mit niederen Blutplasma Werten von A $\beta$ 42

- einem Profil mit reduzierten Risiko für den Ausbruch der Alzheimer Krankheit -  
und langsamerer geistiger Leistungsminderung.

# Gedächtnistest (delayed verbal recall) bei Patienten mit leichter AD nach 12wöchiger Einnahme eines mit „Fischöl“ angereicherten Nahrungsergänzungsmittels (Souvenaid)



Scheltens et al. Efficacy of Souvenaid in Mild Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 31 (2012) 225-236

Weitere  
- vererbte? -  
Risikofaktoren  
?

# Das im Gehirn produzierte Cholesterin und Entzündungen als weitere Risikofaktoren der AD ?

Von den entdeckten 10 Genen, die das **vererbte „Alzheimer“ Risiko** erhöhen, sind die meisten Gene beteiligt an der Handhabung im Gehirn von:

**Cholesterin,  
Entzündungsprozessen  
und  
Transportprozessen.**

Jones L *et al.* Genetic Evidence Implicates the Immune System and Cholesterol Metabolism in the Aetiology of Alzheimer's Disease. PLoS One 5, e13950 (2010); Naj AC *et al.* Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. Nat. Genet. 43:436-441 (2011).

# Bluthochdruck im mittleren Lebensalter (RR: 1,61)

Drastische Reduktion des Auftretens von  
Demenz bei 700 000 amerikanischen  
Kriegsveteranen,  
die zur Blutdrucksenkung einen bestimmten  
Cholesterinsenker (Simvastatin) einnahmen

RR: 0.46 (CI 0.44-0.48,  $p < 0.0001$ )

Sind vererbte Risikofaktoren beteiligt  
reicht vermutlich eine optimale  
Lebensführung nicht aus, um den  
Krankheitsbeginn so hinauszuzögern, dass  
der Ausbruch der schweren Symptome  
nicht mehr erlebt wird.

Hierfür werden - zusätzlich -  
Medikamente gebraucht !

Chancen  
erfolgreichen  
Alterns  
?

# NEWCASTLE 85+ STUDIE

Drei Viertel (77,6 %) der befragten 841 über Fünfundachtzigjährigen (85+) bewerten ihren Gesundheitszustand im Vergleich zu Gleichaltrigen als

GUT  
SEHR GUT  
oder  
AUSGEZEICHNET

→ trotz vorhandener Multimorbidität  
(von vier bis elf Krankheitsprozessen)

(Collerton J et al. Health and disease in 85year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study. BMJ 2009; 399: B4904)

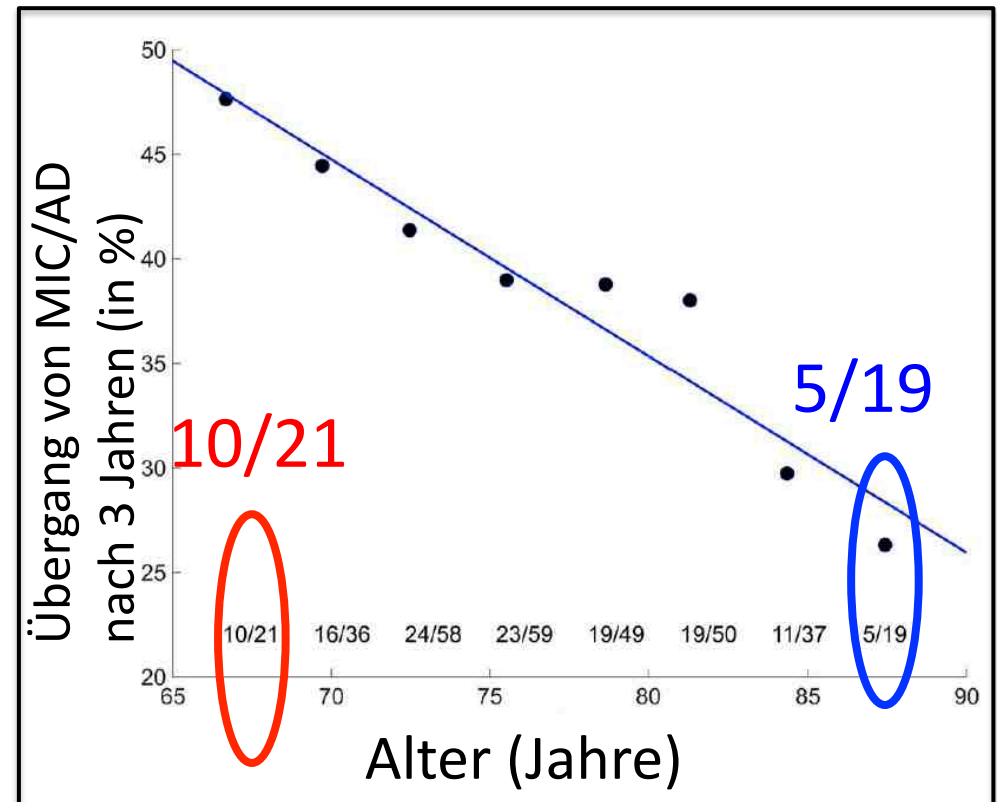
Krankheiten sind  
eine Frage der  
Befindlichkeit  
und  
der Definition

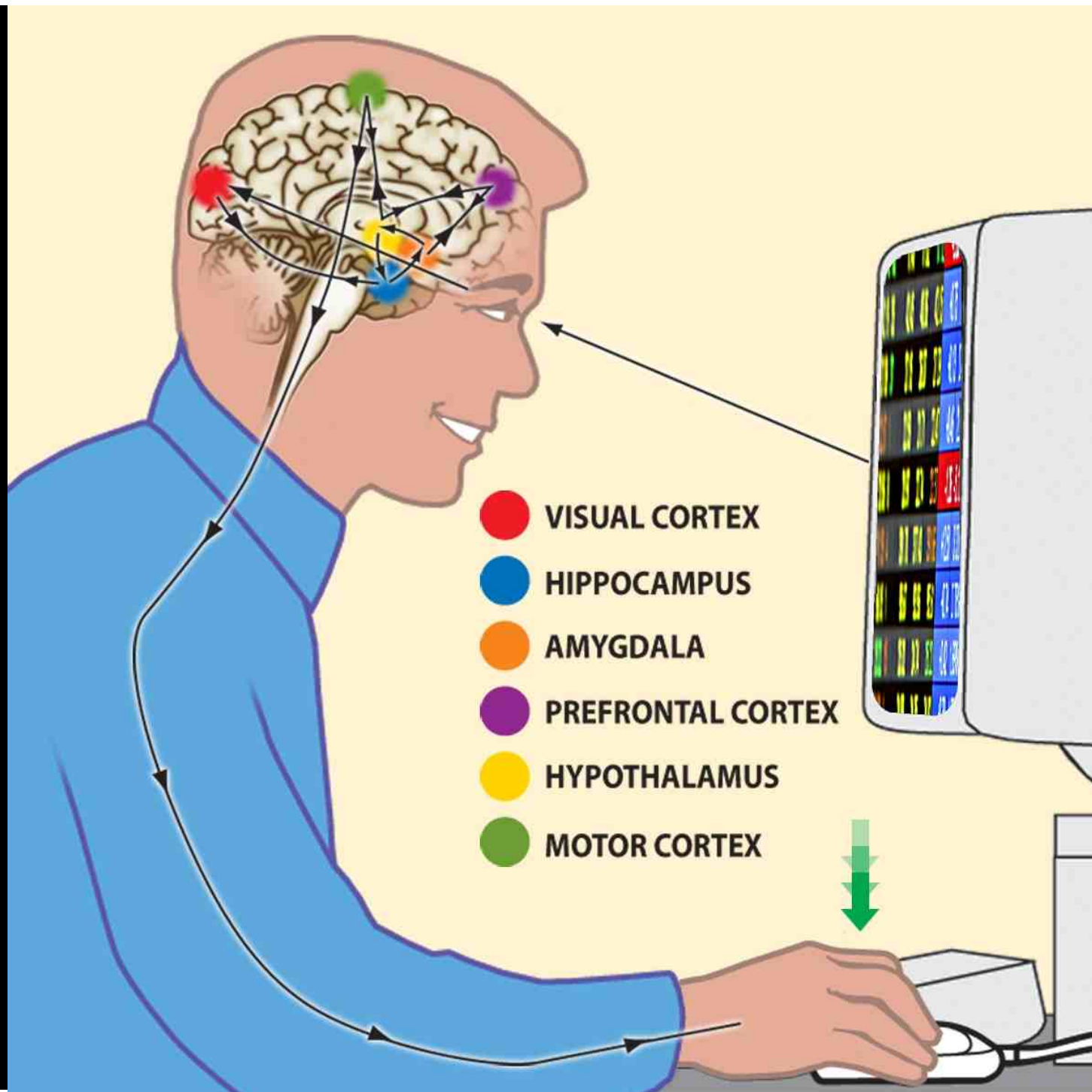
*(decision behind closed doors!)*

# Im Alter nimmt die Progression der AD ab

Holland D et al. Rates of Decline in Alzheimer Disease Decrease with Age. PLoS ONE 7(8): e42325. doi:10.1371 (2012)

Nur bei jedem vierten der 85+ wird nach drei Jahren aus einer leichten Störung des Gedächtnisses eine Alzheimer Demenz, während dies bei jedem zweiten der 65- bis 70-Jährigen der Fall ist.





# Kognitive Aktivitäten von Testpersonen ein Jahr nach Erstinterview

## Computer Aktivität schützt !

Aktivität	Normal (N1,124) N (%)	MCI (N197) N (%)	OR (95% CI)	p
Bücher lesen	776 (69.1)	111 (56.3)	0.67 (0.49-0.94)	0.019
Spielen	795 (70.7)	118 (59.9)	0.65 (0.47-0.90)	0.010
Handarbeiten	455 (40.5)	57 (28.9)	0.66 (0.47-0.93)	0.019
Soziale Akt.	871 (77.5)	134 (68.0)	0.71 (0.51-1.00)	0.050
Computer Akt.	549 (48.8)	58 (29.4)	0.50 (0.36-0.71)	0.001



# Altern ohne & mit „Alzheimer“

---

Alter/Lebensphase

Maßnahme

---

Kindergarten + Schule

Aufklärung



---

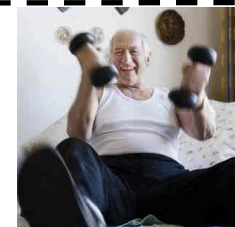
Ab 50 (aller 2 Jahre) Vorsorgeuntersuchung



---

Nach Diagnose

Beratung/„Infozept“



Risikofaktoren reduzieren

Krankheit ertragen



Loslassen



Depression (RR: 1,90)

Physische Inaktivität (RR: 1,82)

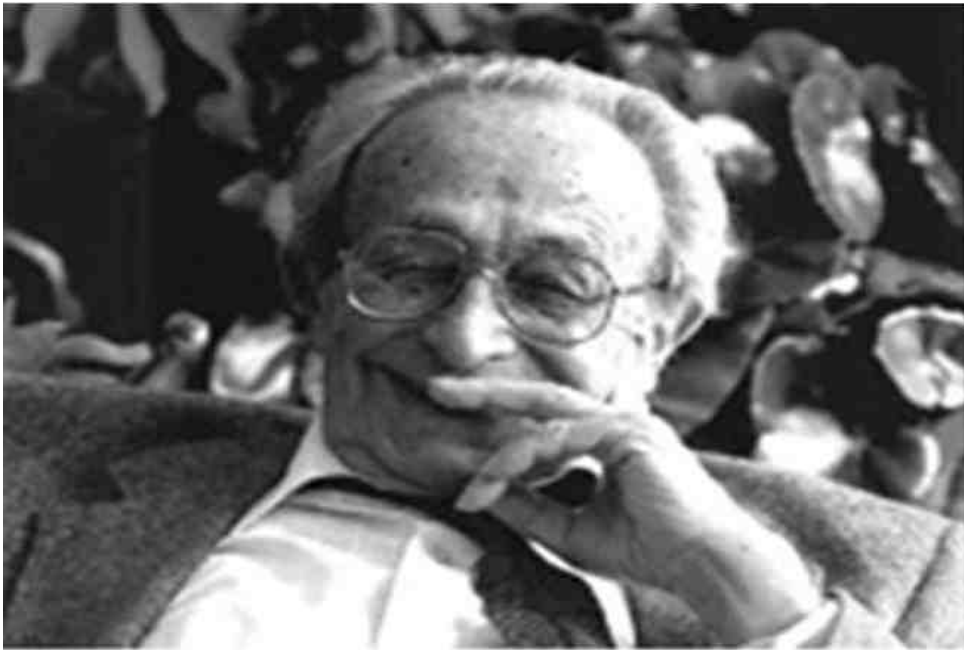
Bluthochdruck im mittleren Lebensalter (RR: 1,61)

Übergewicht im mittleren Lebensalter (RR: 1,60)

Rauchen (1,59)

Kognitive Inaktivität oder Bildungsniveau (RR: 1,59)

Diabetes (RR: 1,39)



„wenn wir den Tod abschaffen, müssen wir auch die Fortpflanzung abschaffen, denn die letztere ist des Lebens Antwort auf den ersteren, und so hätten wir eine Welt von Alter ohne Jugend, und von schon bekannten Individuen ohne die Überraschung solcher, die nie zuvor waren.“

Hans Jonas, Das Prinzip Verantwortung, suhrkamp taschenbuch 1085, 1984