

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



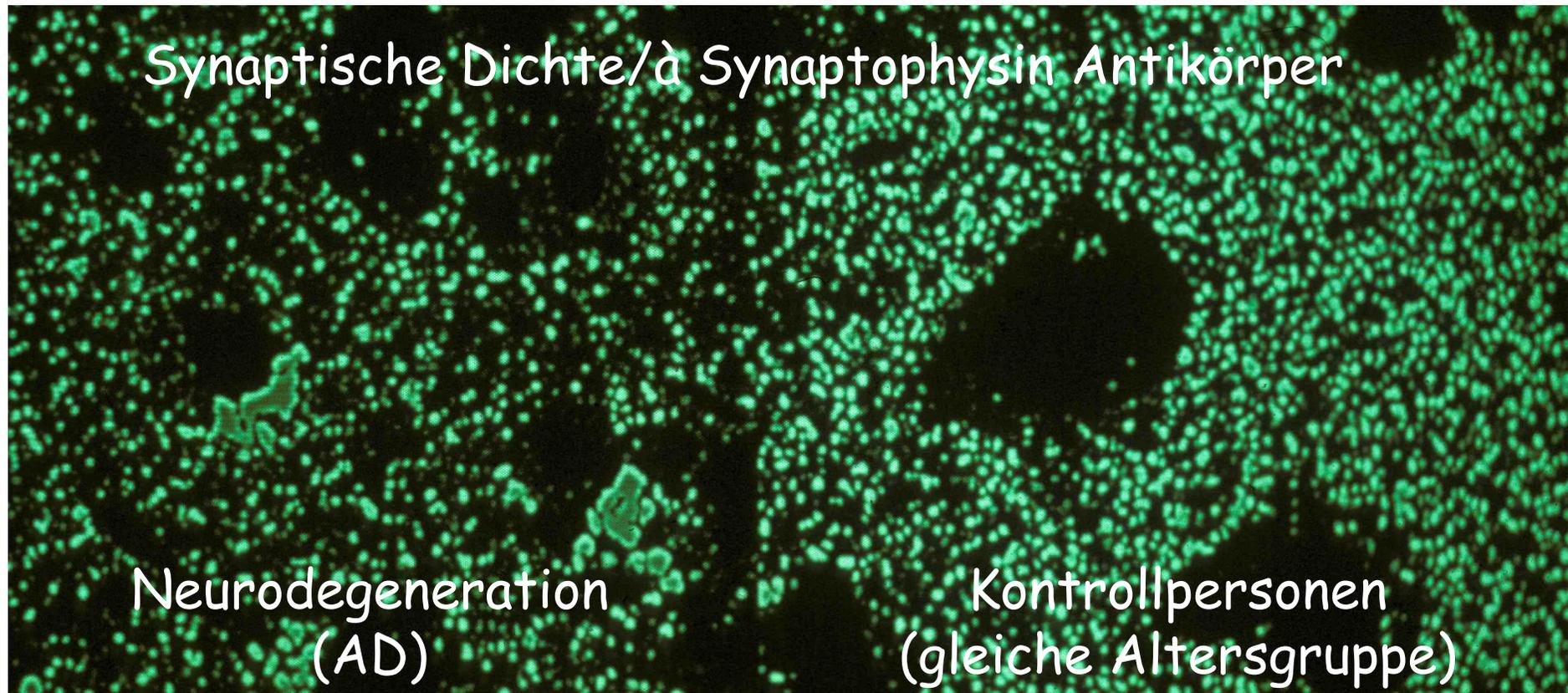
Demenz

?

A microscopic image of neurons, showing their cell bodies and branching processes. The neurons are stained with various colors, including purple, blue, and green, against a dark background. The text is overlaid on the image in a white, sans-serif font.

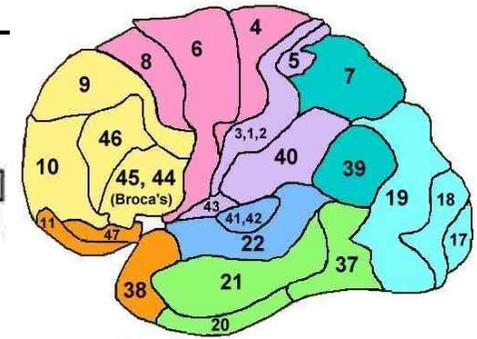
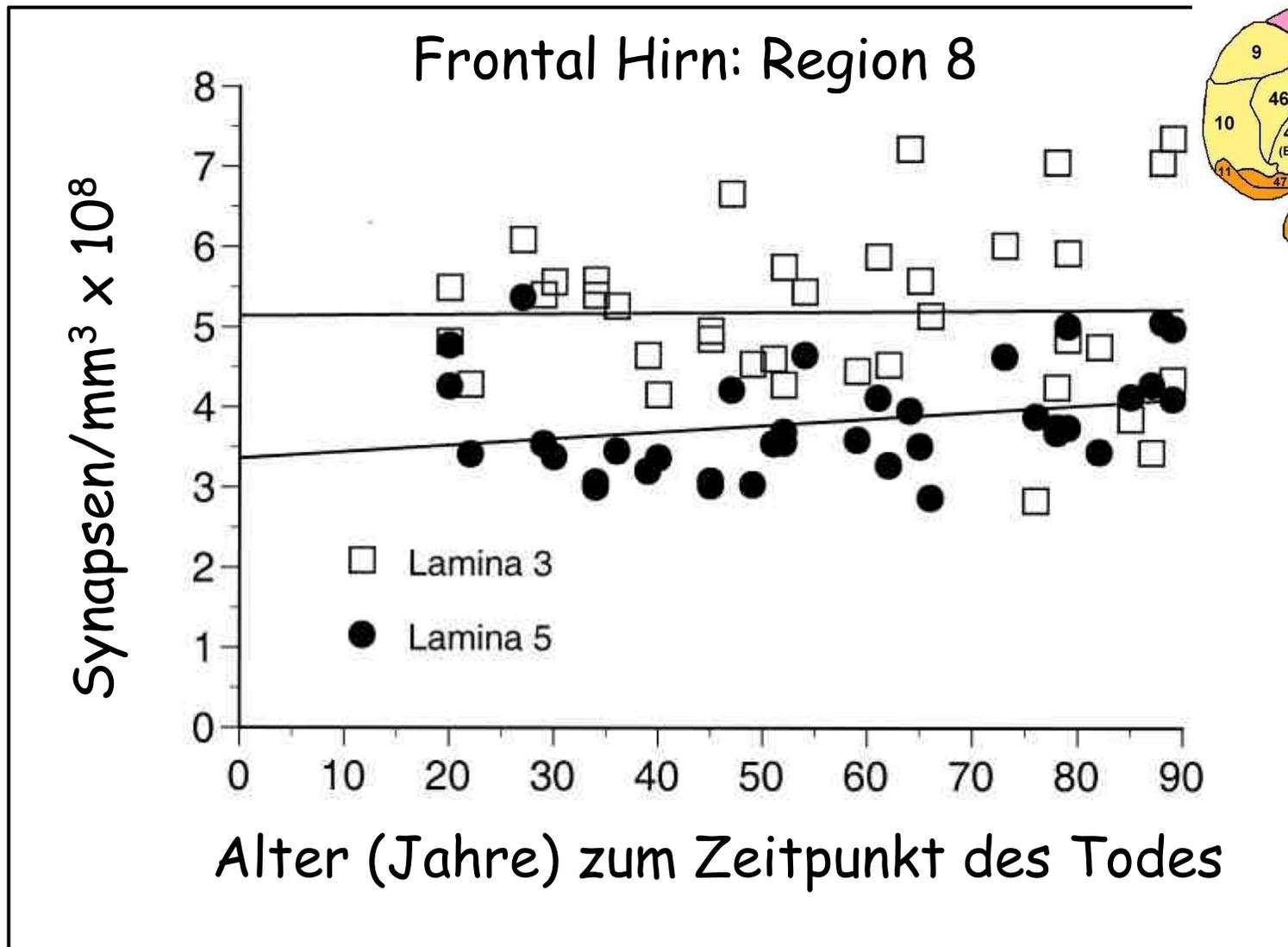
Demenz bedeutet
Verlust
erworbener
geistiger
Fähigkeiten =
Verlust von
Nervenzellkontakten
und Nervenzellen

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

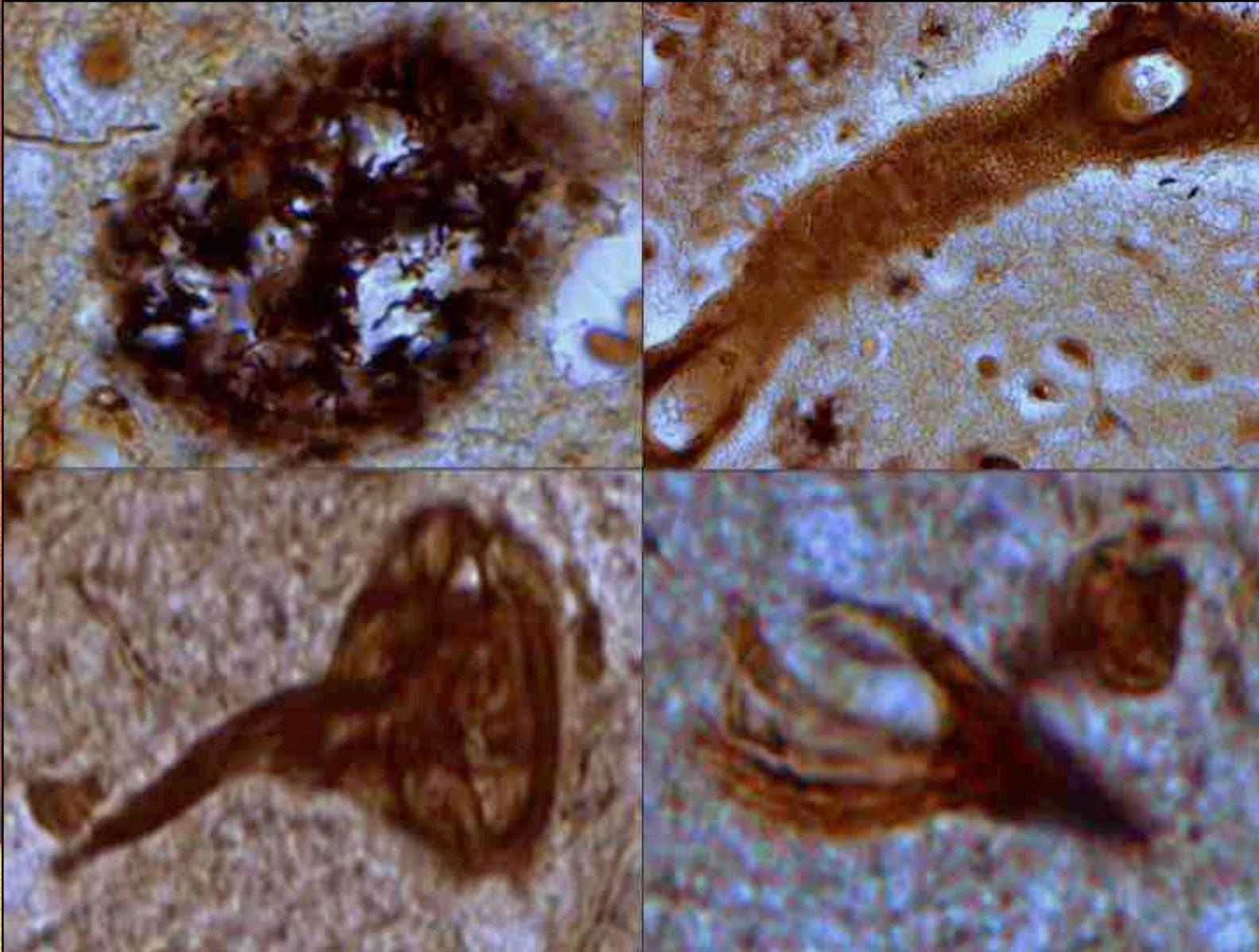
Alzheimer Krankheit

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) *

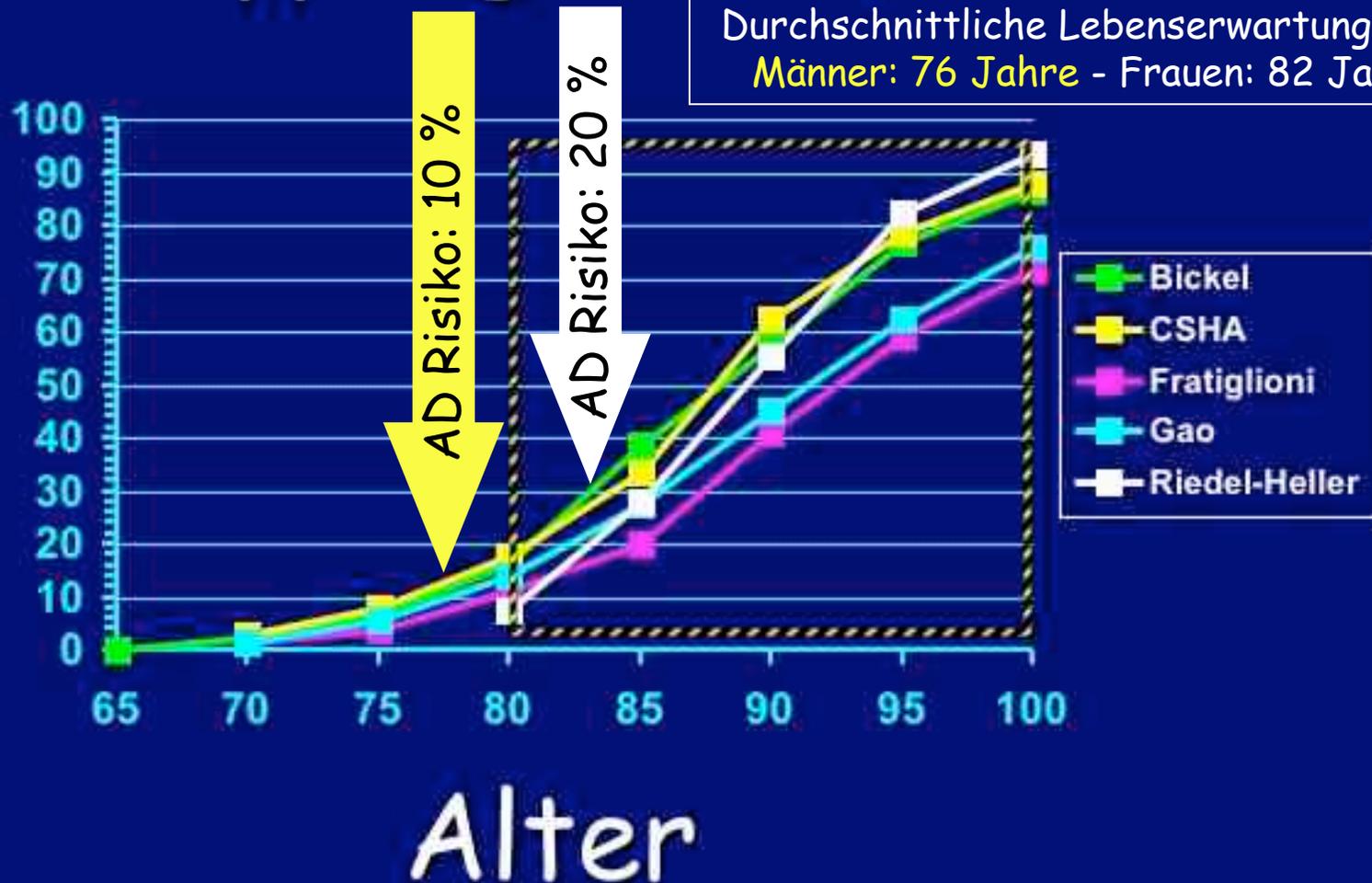
(*Riechhirn, 2. Schicht; B Hyman et al. 1996)

Alter & Alzheimer Risiko

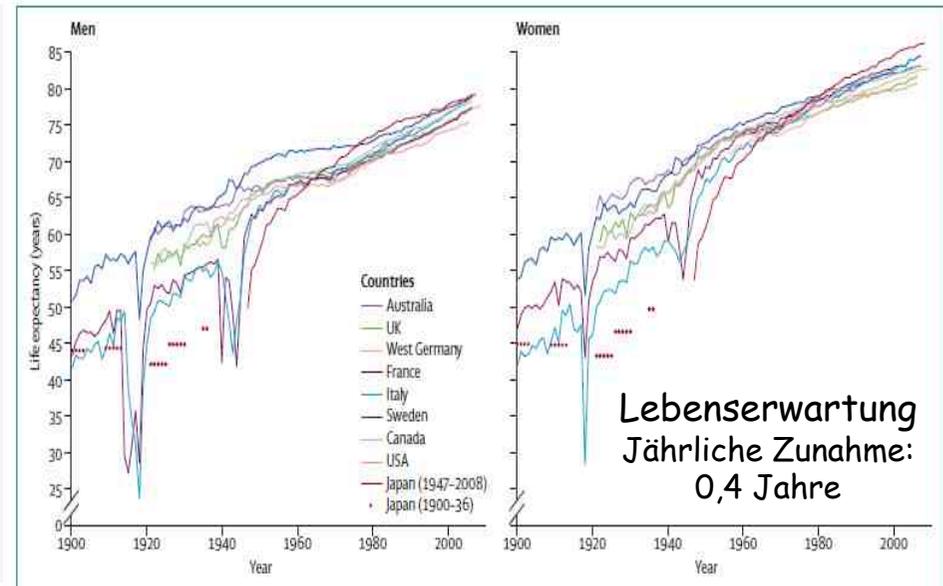
Verdopplung aller 5,5 Jahre !

Durchschnittliche Lebenserwartung in D:
Männer: 76 Jahre - Frauen: 82 Jahre

Erkrankungen (%)



Triplikation/ Quadruplikation von AD Patienten bis 2050 ?

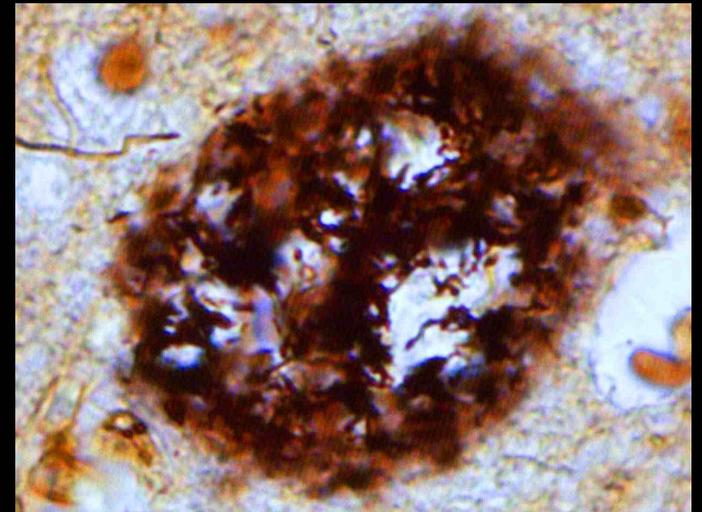
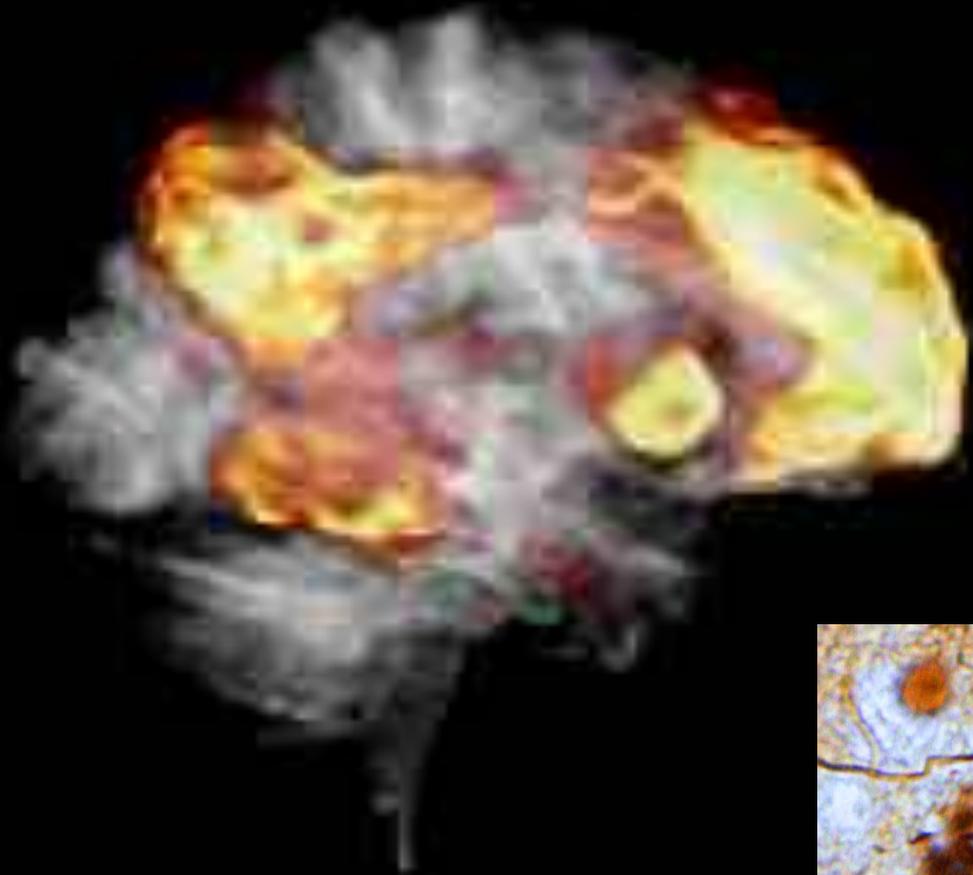


Ikeda N. et al. The Lancet. 2011; 378:1094-105

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

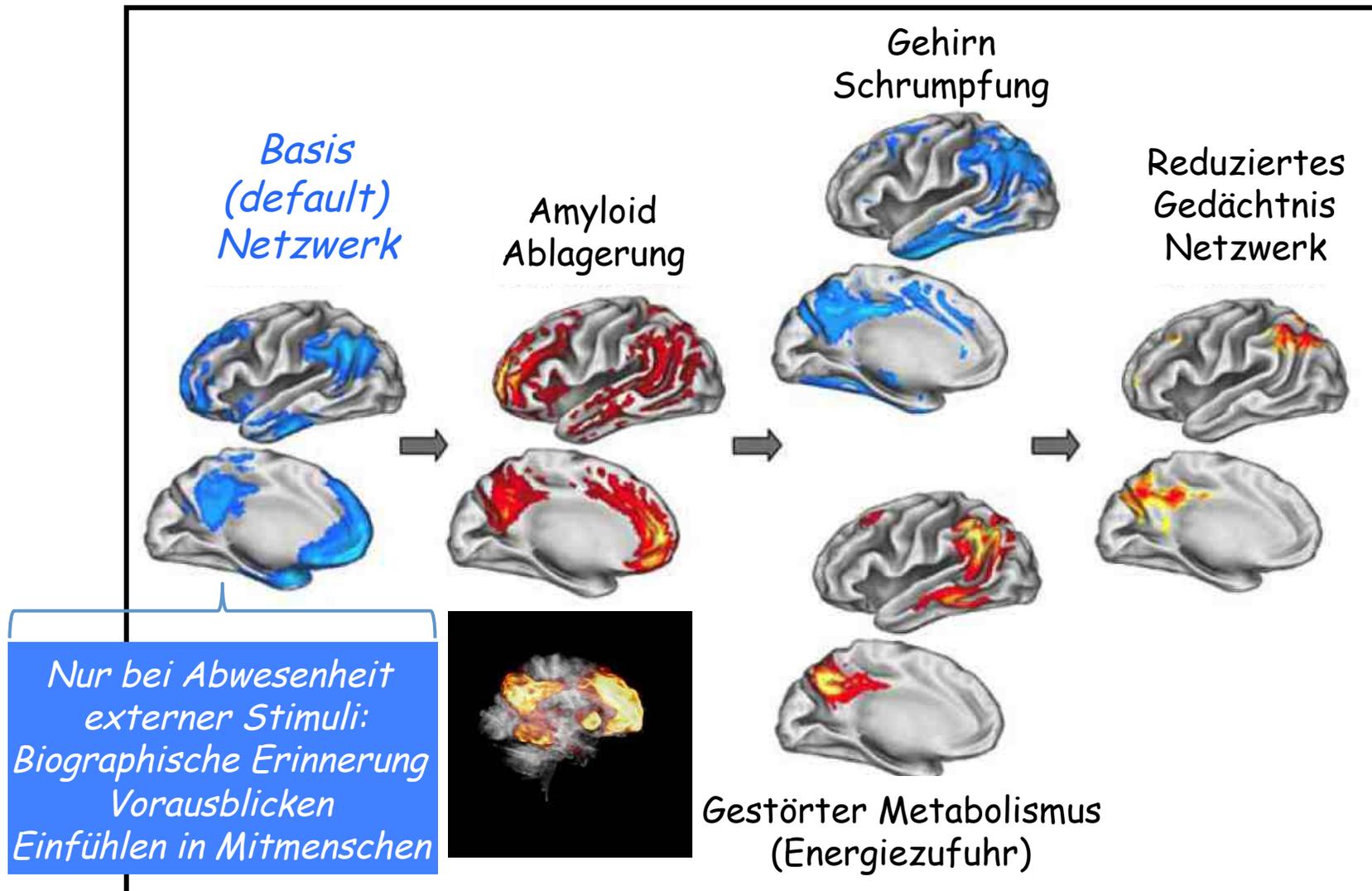
Was nicht berücksichtigt/vorhergesehen werden kann:

- 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.

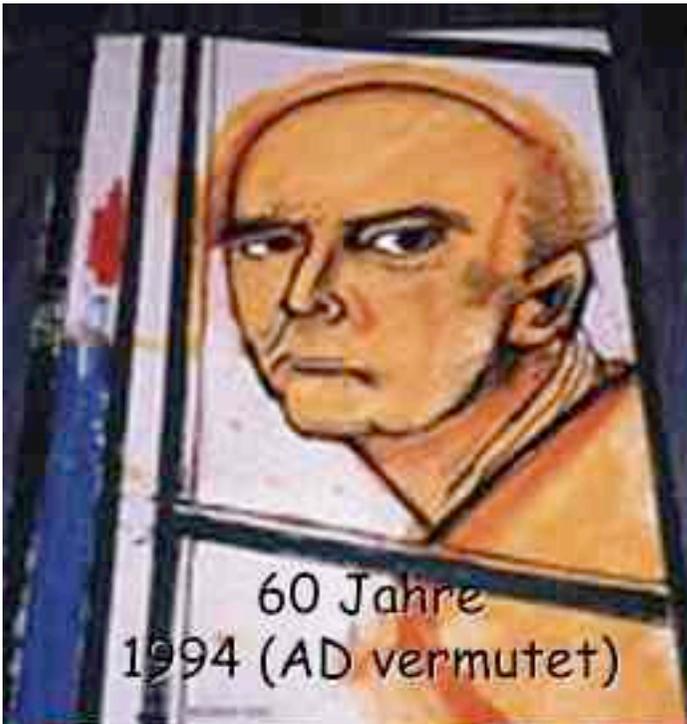
Die sieben Warnzeichen für Demenz

(National Institute on Aging, USA)

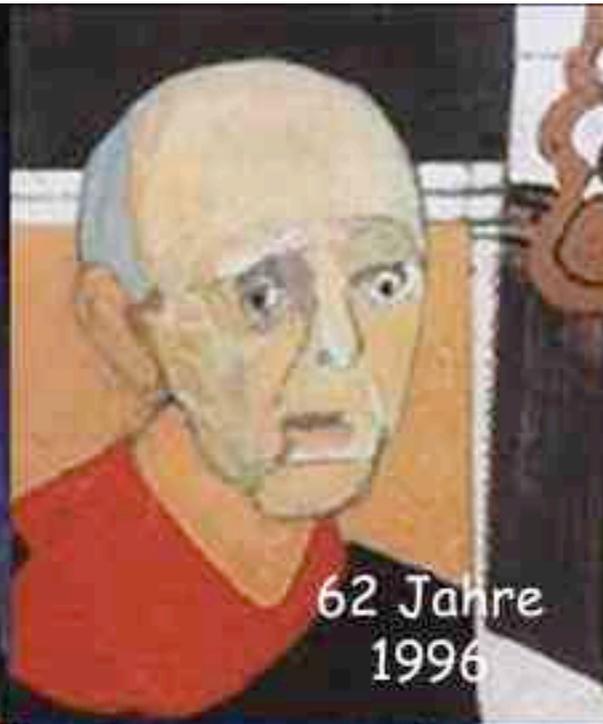
5. Sie findet Gegenstände nicht mehr oder legt sie an ungewöhnliche Plätze (unabsichtliches Verstecken) und verdächtigt andere, den vermissten Gegenstand genommen zu haben.
6. Sie vernachlässigt anhaltend ihr Äußeres - Sommerkleidung im Winter! - bestreitet dies aber.
7. Sie beantwortet Fragen, indem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



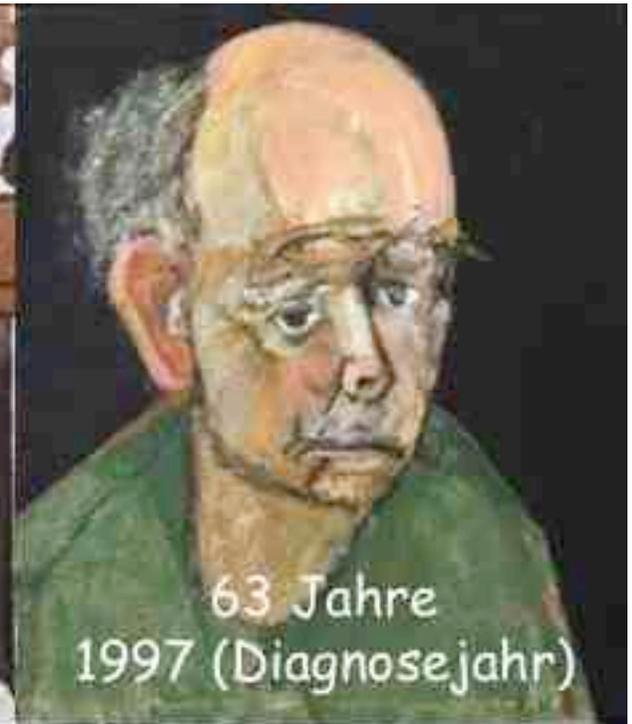
Alzheimer
Krankheit
aus der Sicht des
Patienten
?



60 Jahre
1994 (AD vermutet)



62 Jahre
1996



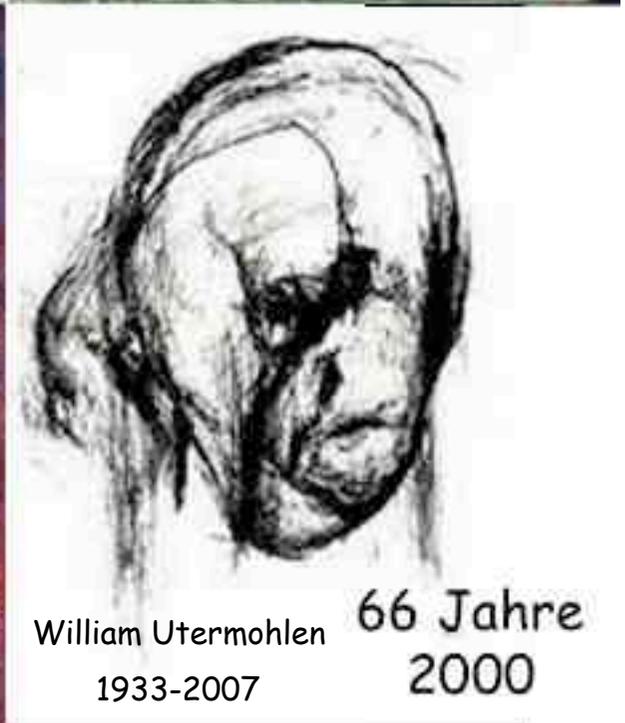
63 Jahre
1997 (Diagnosejahr)



64 Jahre
1998



65 Jahre
1999

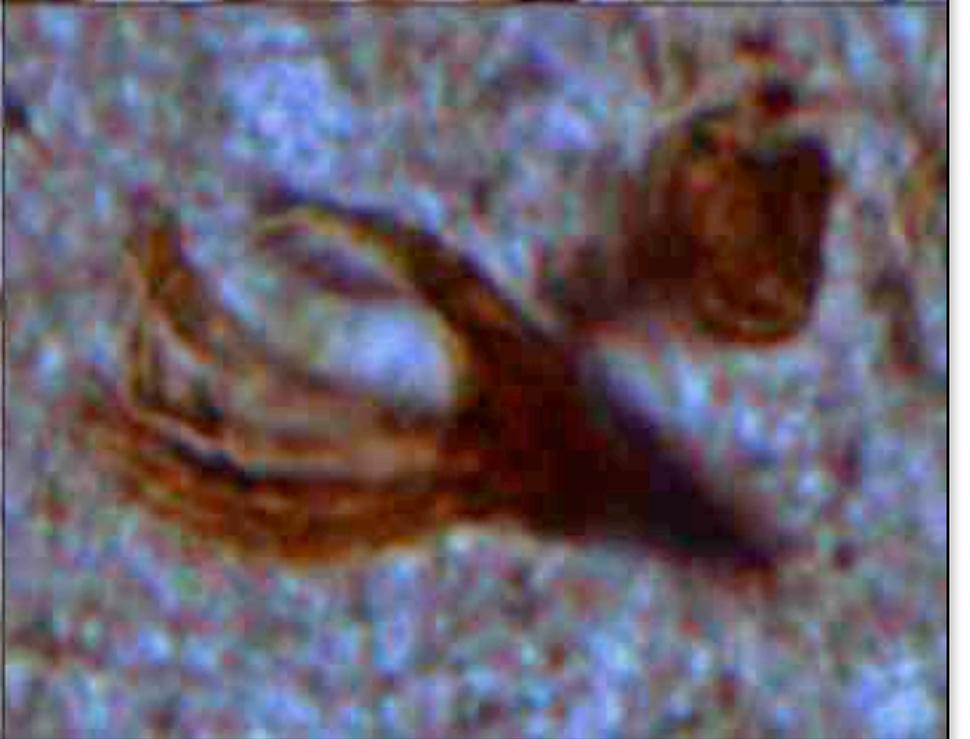
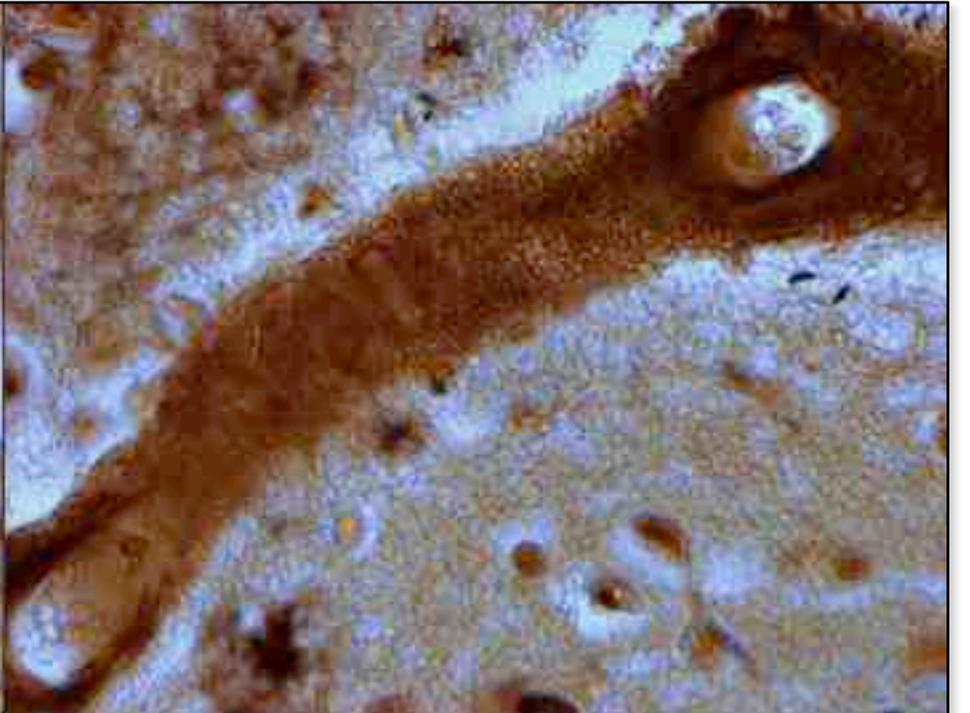
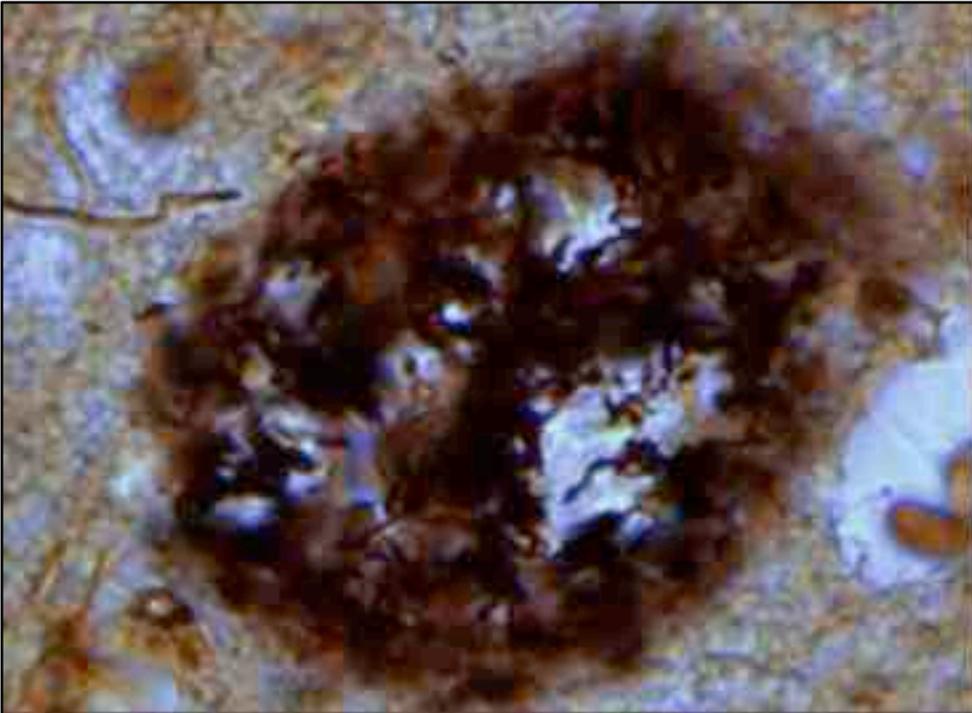


William Utermohlen 66 Jahre
1933-2007 2000

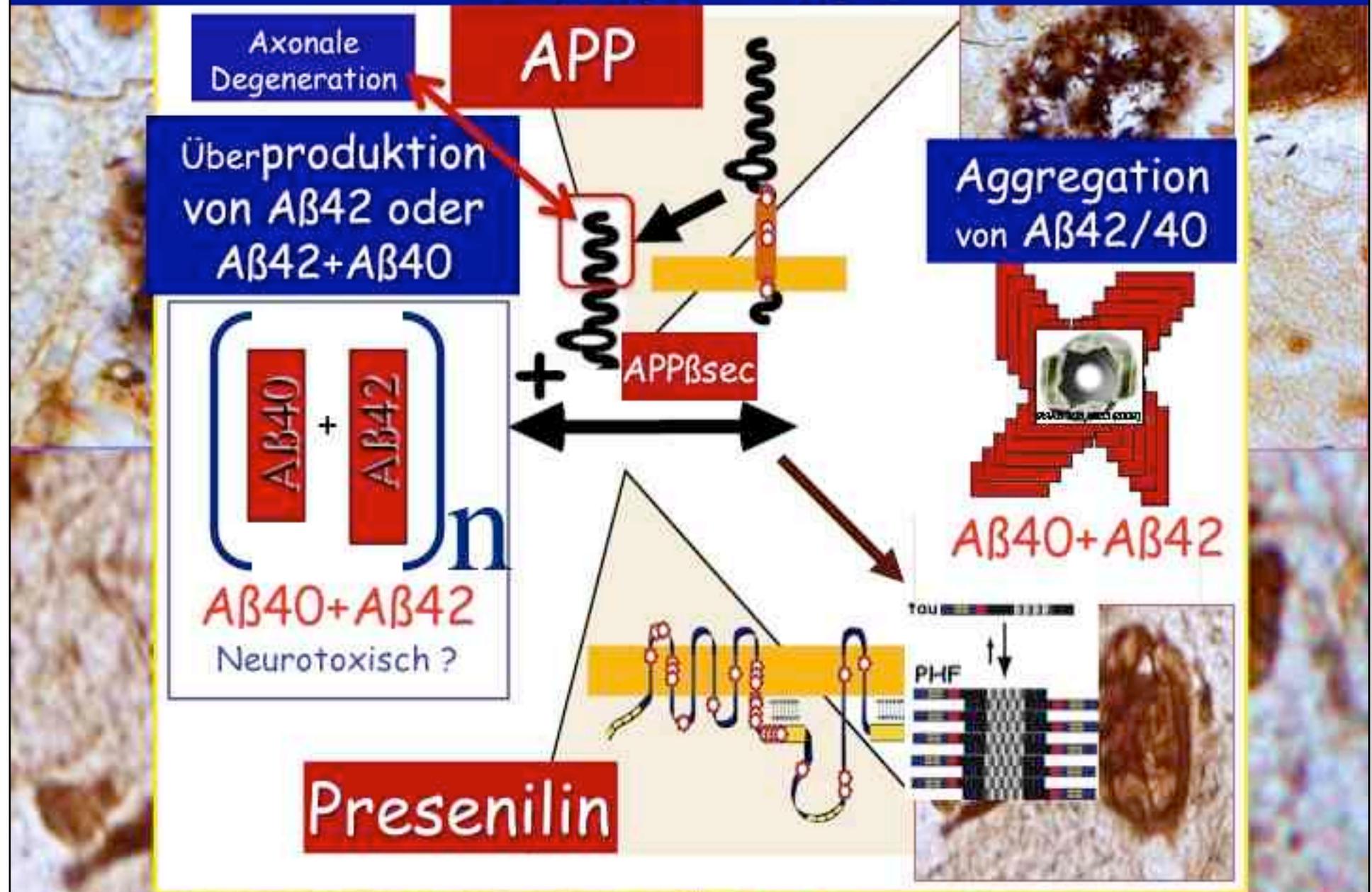
Wissenschaft



Scott Ziolko and the Pittsburgh Amyloid Imaging Group



AMYLOID HYPOTHESE

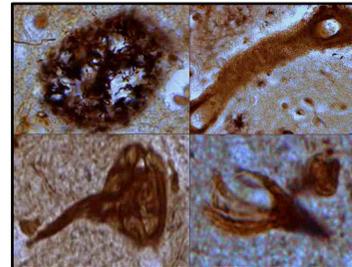


Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B (1987) The precursor of Alzheimer's disease amyloid (Aβ) protein resembles a cell surface receptor. *Nature* 325,733-736; Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Dug A (1983) Cloning 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.

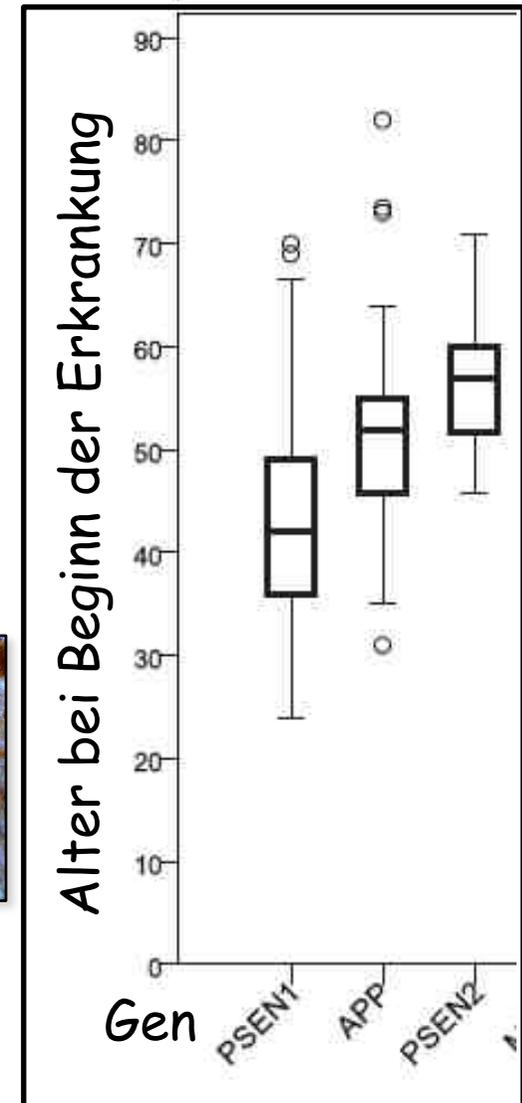
Diese Krankheitsvariante ist pathologisch nicht zu unterscheiden von der sporadischen Alzheimer Erkrankung (99,9 % der Fälle).



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

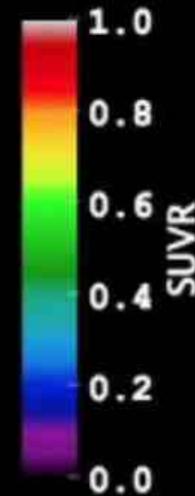
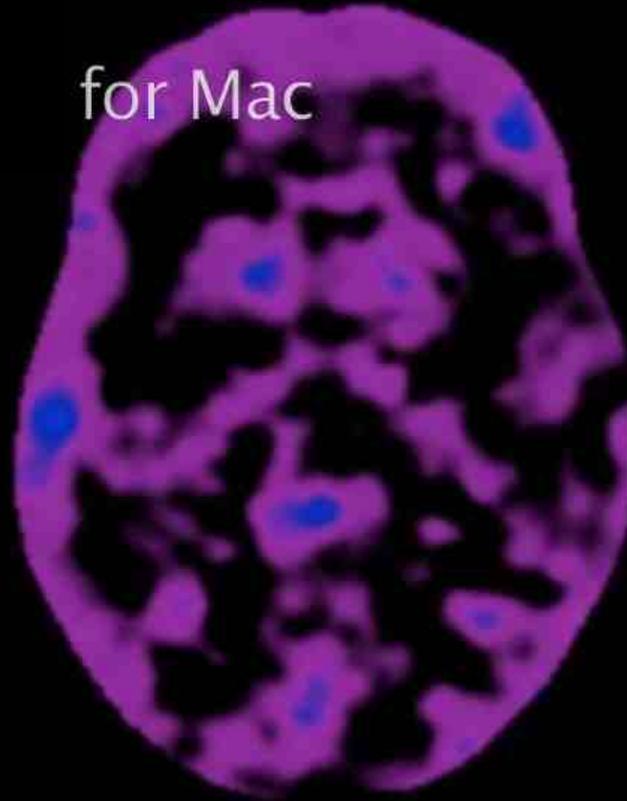
Die auf weibliche und männliche Nachkommen vererbte FAD wird als autosomal dominant bezeichnet.

(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)

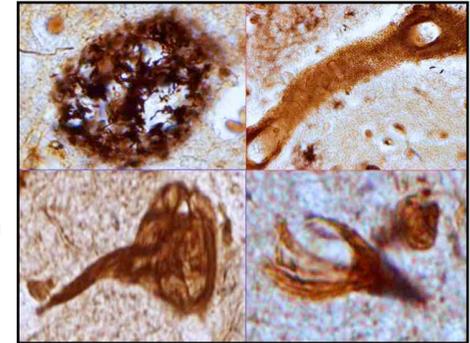
for Mac



Estimated Years to Onset = -25.0 years

„Infektiöses Amyloid“

Frage nach der iatrogenen Übertragung?



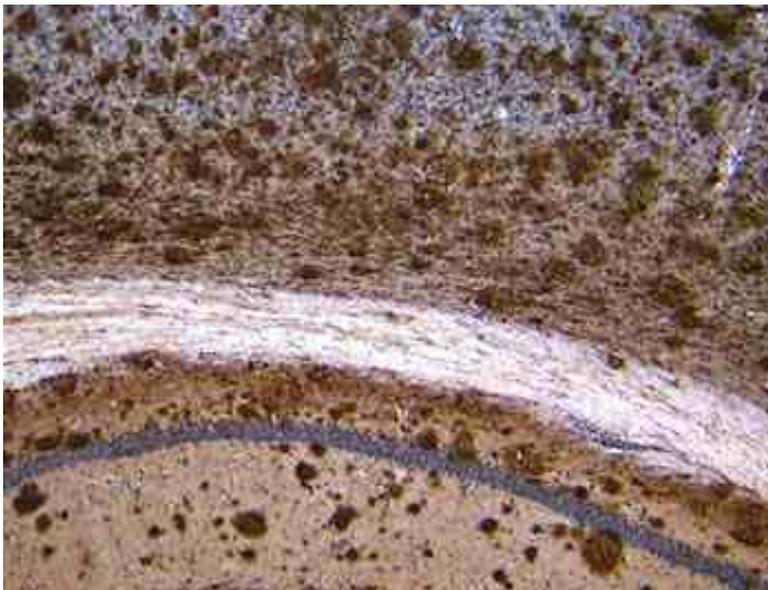
In Mausmodellen



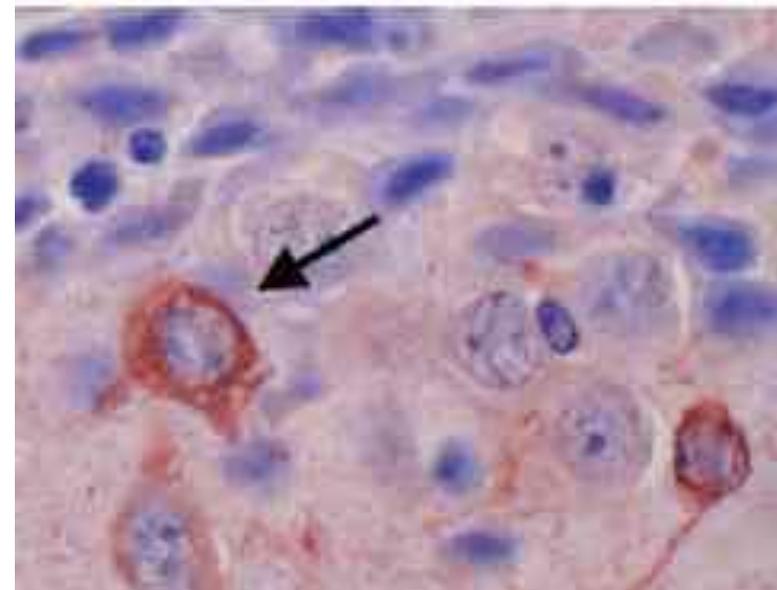
mit Gehirnextrakt induzierte

Amyloid Pathologie

Neurofibrillen Pathologie



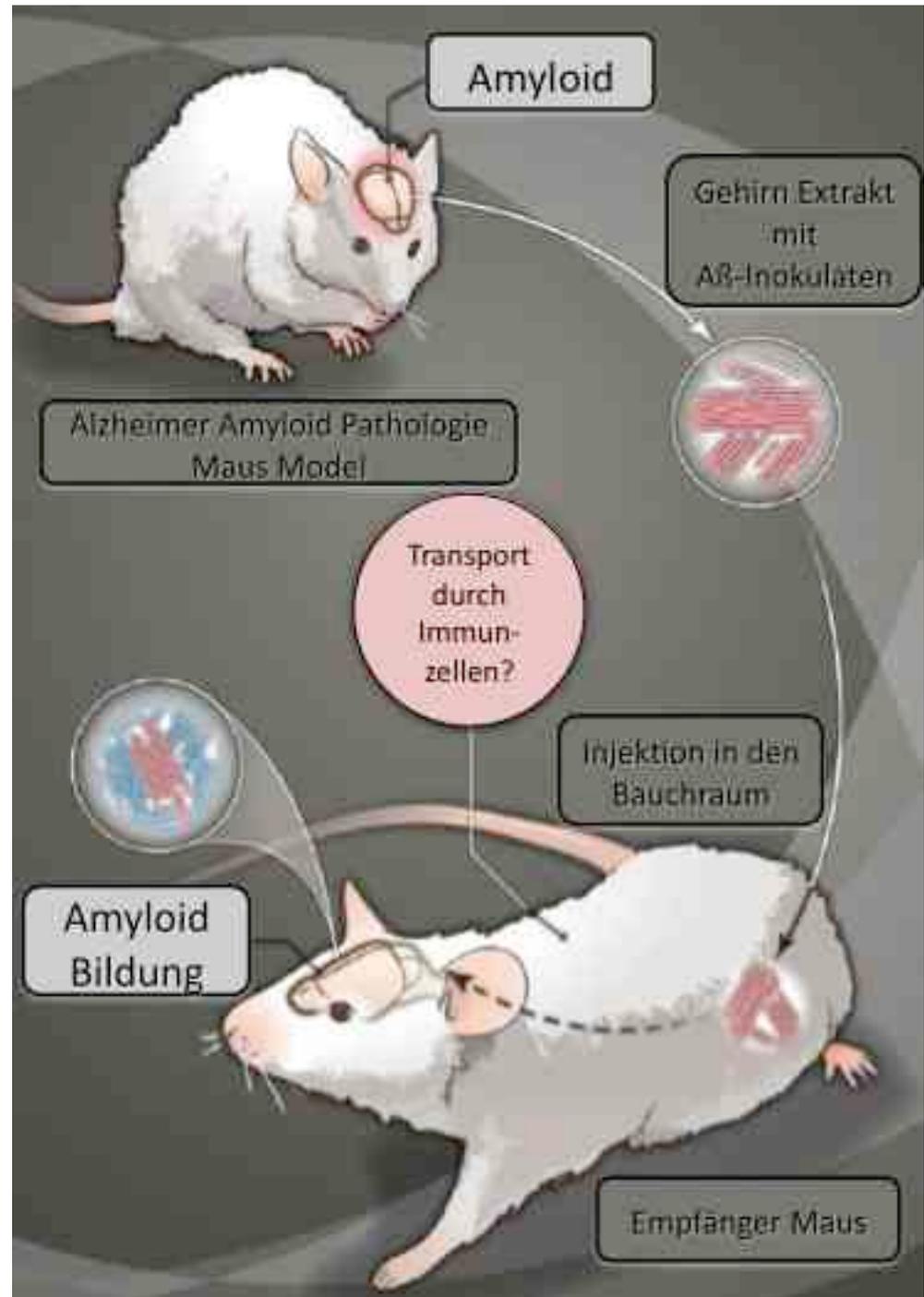
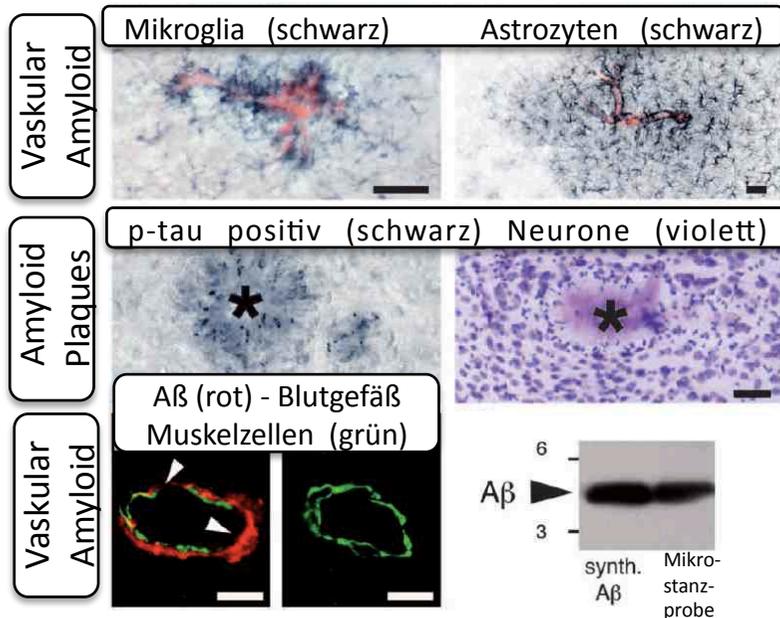
Meyer-Luehmann M et al. Science 2006; 313:781-784;
Eisele YS et al. Science 2010; 330:980-982



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

Injektion von Amyloid A β -haltigen Gehirnhomogenaten aus Maus oder Mensch in den Bauchraum von Mausmodellen der Alzheimer Amyloid Pathologie induziert β -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 β -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

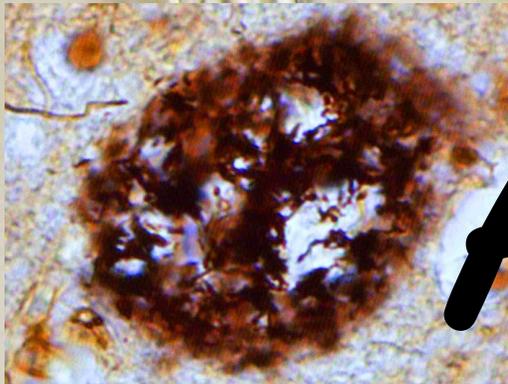
Stress Reduktion



Impfen

gegen

Amyloid



Passive Impfstudie mit Solanezumab

Press release, 24 August 2012, www.lilly.com

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.

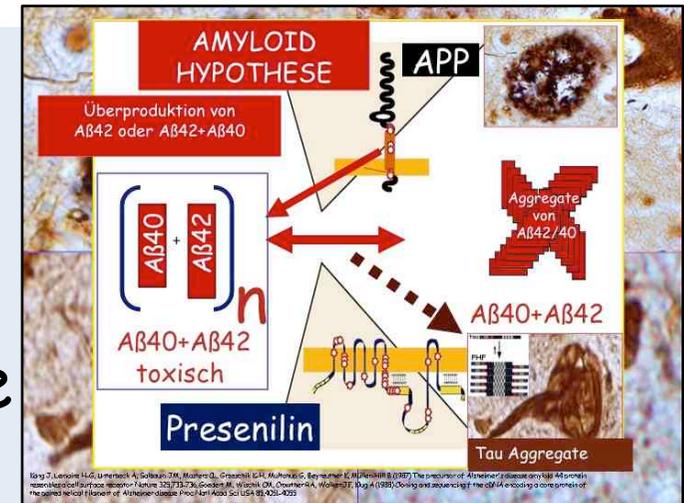
Passive Impfung mit Solanezumab

Biomarker Ergebnisse

Im Gehirn: signifikante Abnahme der Amyloid beta 40 (A β 40) Werte

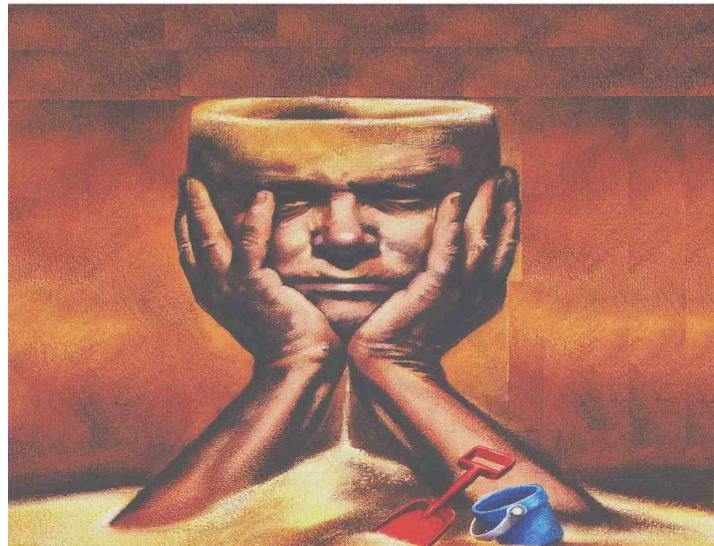
Weitere Tests zeigten eine signifikante Zunahme der Werte für A β 40 und A β 42 im Liquor

Im Blutplasma stiegen die Werte für Amyloid Peptide 500fach an: von durchschnittlich 300 pg/mL auf über 150,000 pg/mL.

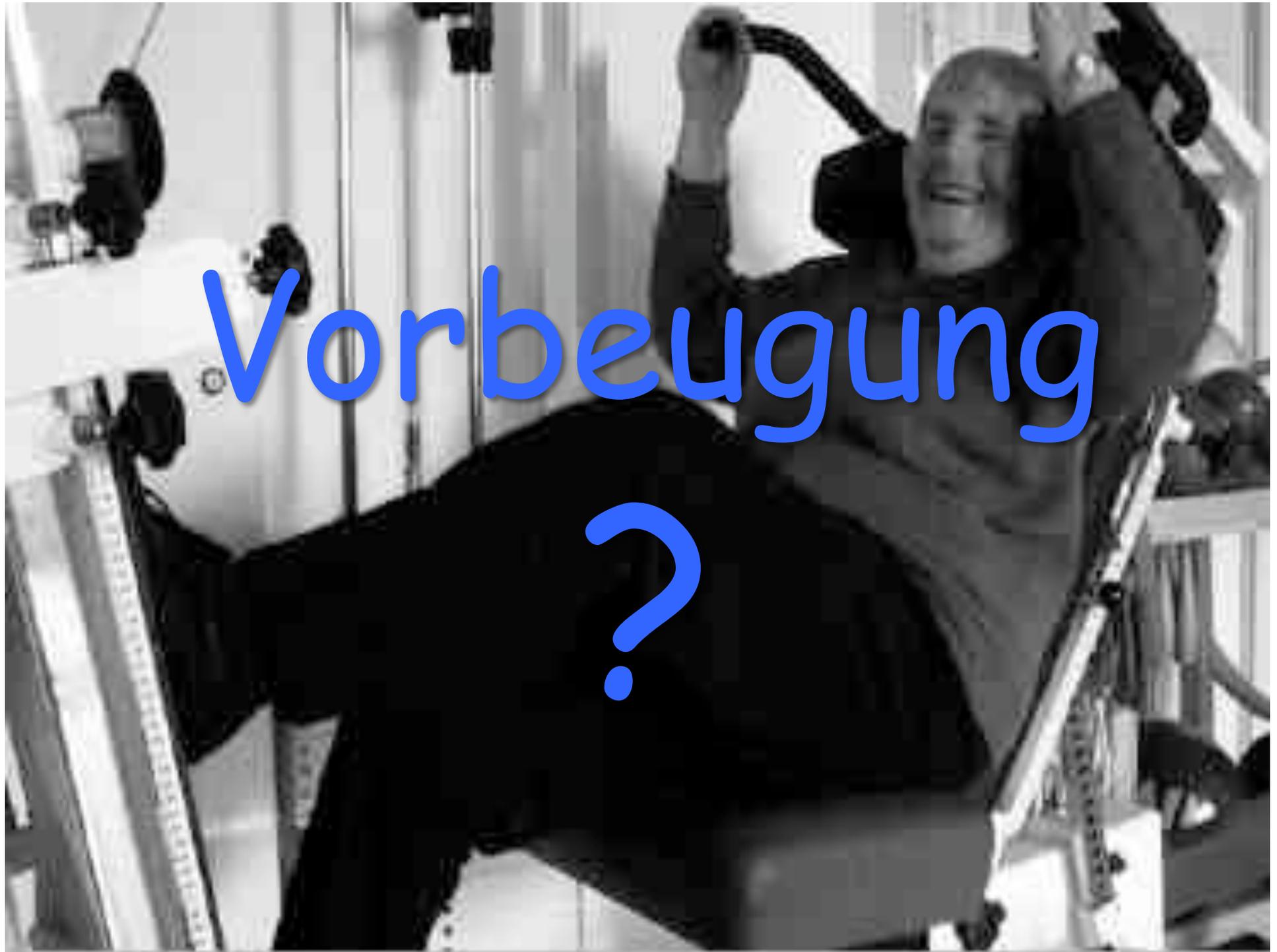


Derzeit gibt es bei der Alzheimer Krankheit die Schwierigkeit, dass wegen des massiven Untergangs von Nervenzellkontakten und Nervenzellen alle Therapien erst spät, für Patienten im fortgeschritteneren Stadien wahrscheinlich zu spät beginnen. Deshalb sind bei den Impfungen Präventionsstudien in Planung.

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!

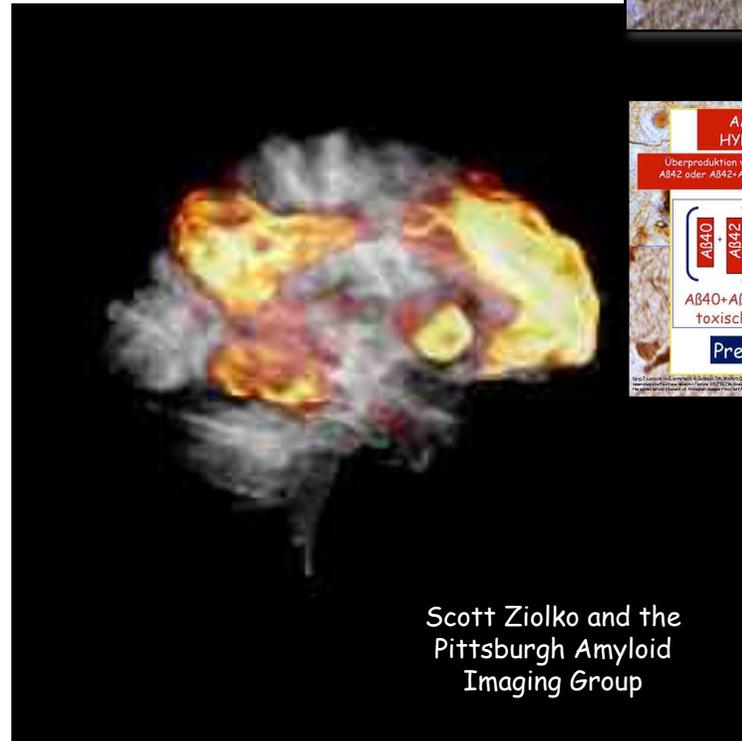
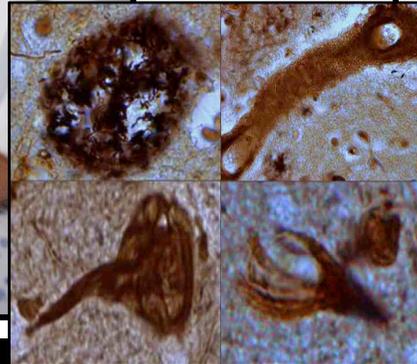
Sekundäre Prävention

Erste Zeichen der Krankheit
machen sich bemerkbar!

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

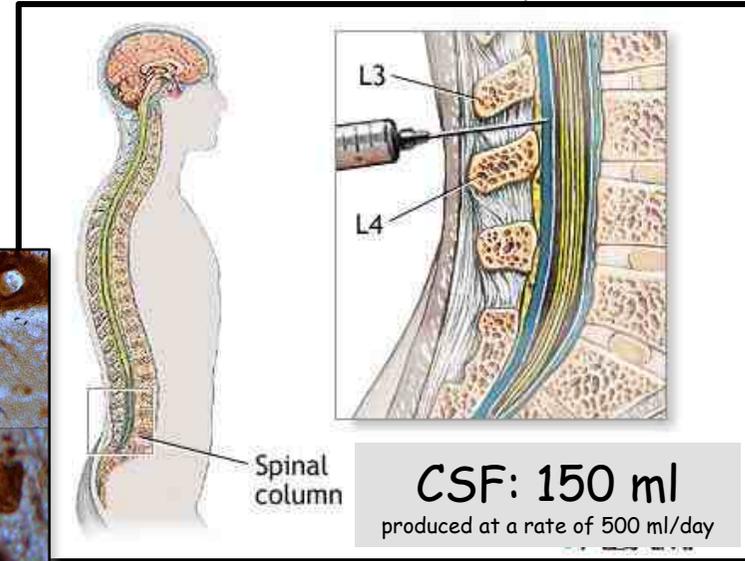
Stand der
Diagnose-
forschung
?

Bildgebende Verfahren

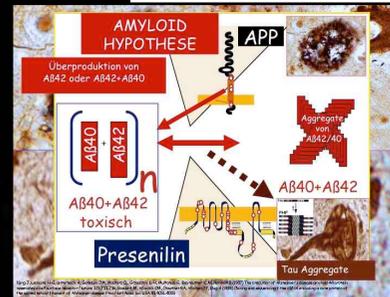


Scott Ziolko and the Pittsburgh Amyloid Imaging Group

Liquor Analyse



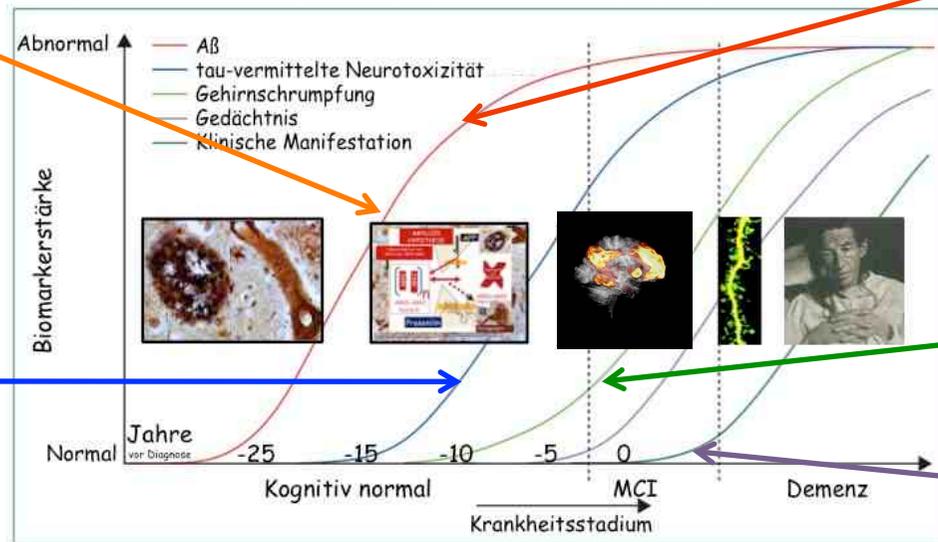
Das Gehirn mit seinen 1400 g hat im Liquor (150 ml) ein equivalentes Gewicht von 25 g



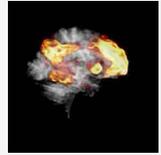
Zusammenhang zwischen Biomarkern und Alzheimer Krankheit

30 Jahre vor Ausbruch der Krankheit
Nachweis von Amyloid im Liquor

10-15 Jahre vor Ausbruch der Krankheit
Nachweis des Nervenzell-
untergangs im Liquor



25 Jahre vor Ausbruch der Krankheit
Nachweis von Plaques mit PET



10 Jahre vor Ausbruch der Krankheit
Abnahme von Volumen und Zuckerverbrauch im Gehirn

5 Jahre vor Ausbruch der Krankheit
erste Gedächtnis Defizite

Adaptiert von Jack CR et al. (2010) Lancet Neurology 9,119-133

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

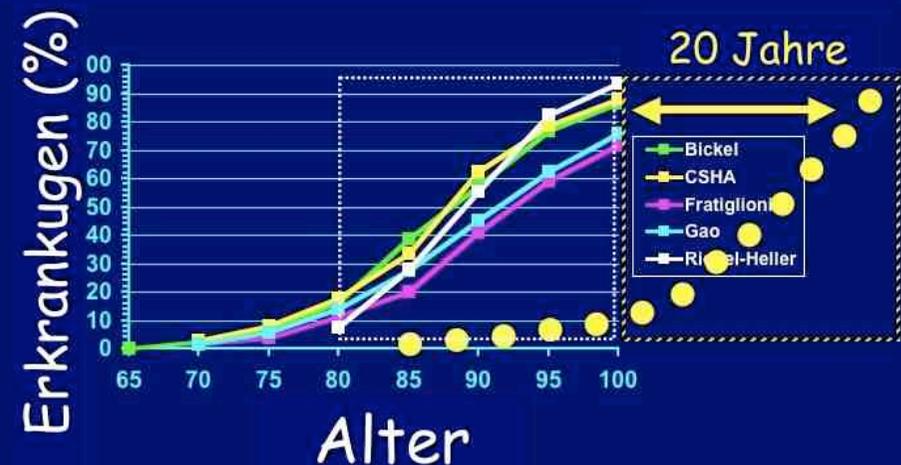
Verdopplung aller 5,5 Jahre!



Bickel, 2003

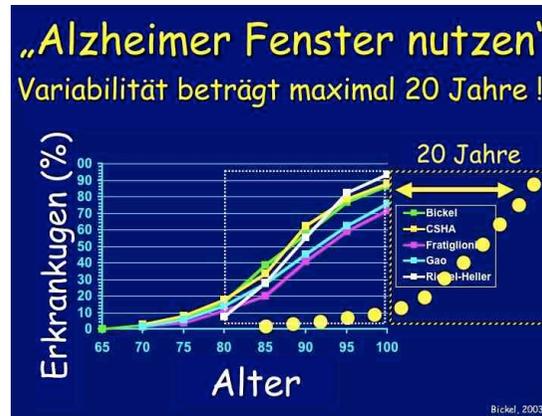
„Alzheimer Fenster nutzen“

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)

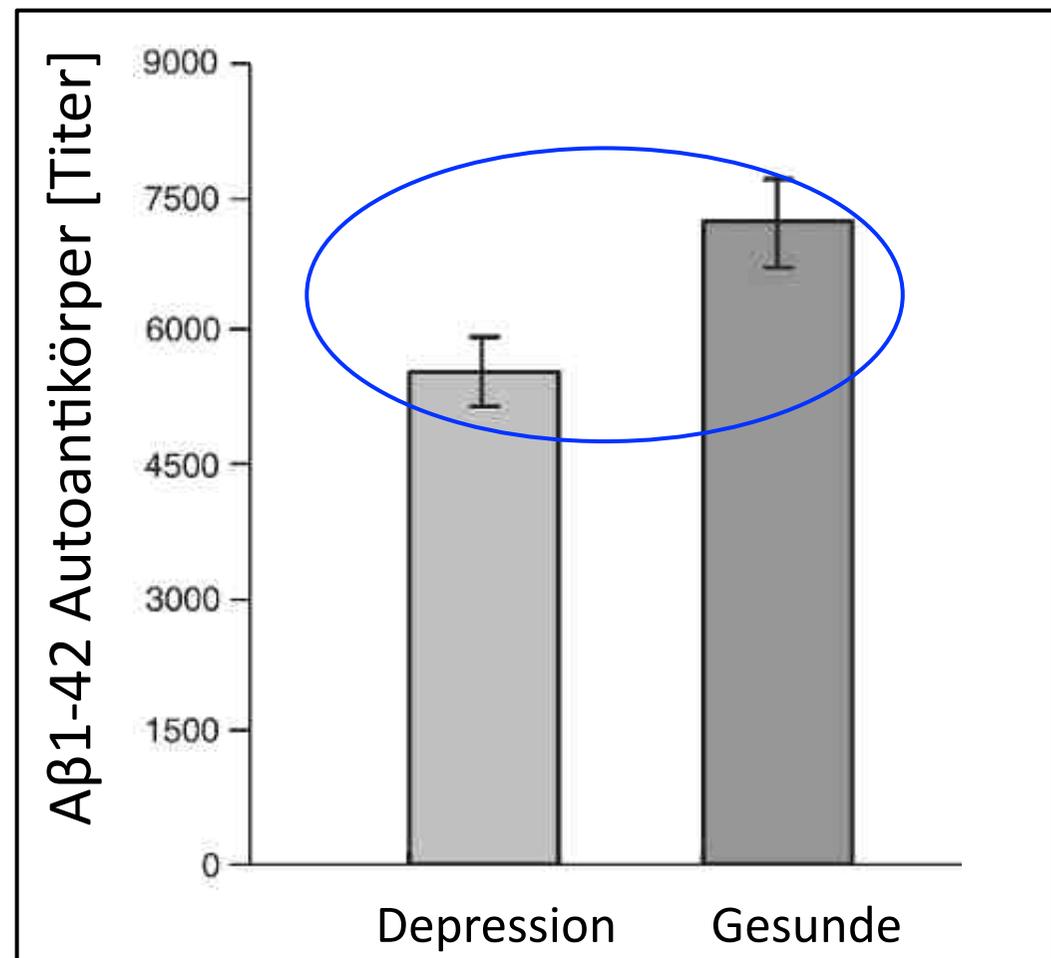
Kognitive Inaktivität oder Bildungsniveau (RR: 1,59)

Diabetes (RR: 1,39)

Life-time Depression verschlechtert die Immunabwehr gegen Alzheimer Amyloid (A β 42)

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

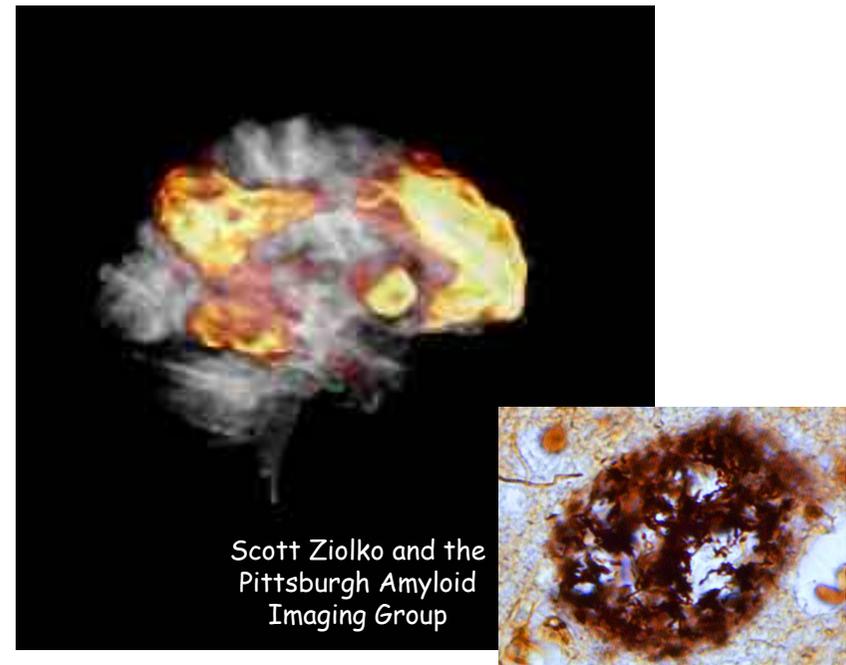
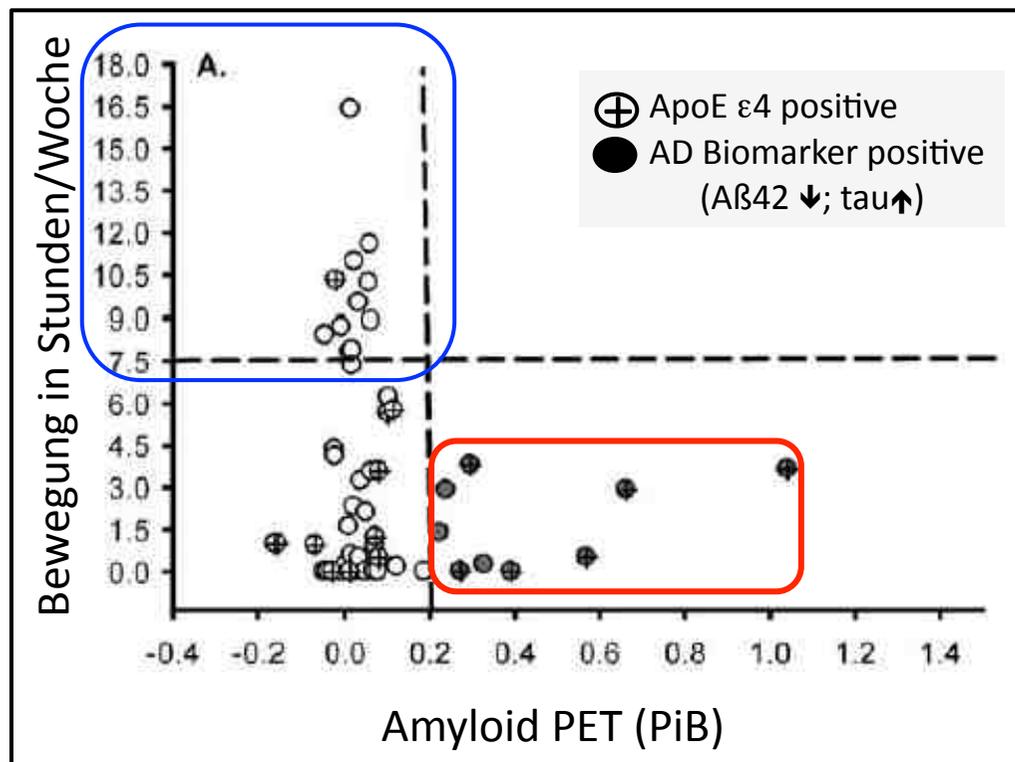
Hoch signifikante Schwächung der körpereigenen Immunabwehr bei Life-time Depression mit Manifestation vor dem 60. Lebensjahr und nach dem 60. Lebensjahr.



Bewegung und Alzheimer Krankheit

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.



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

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.

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



Soziale und private
Pflegeversicherungen

WILHELM WOORT-STIFTUNG
FÜR ALTERNRSFORSCHUNG

Kooperationspartner:



NETZWERK
ALTERNRS-
FORSCHUNG

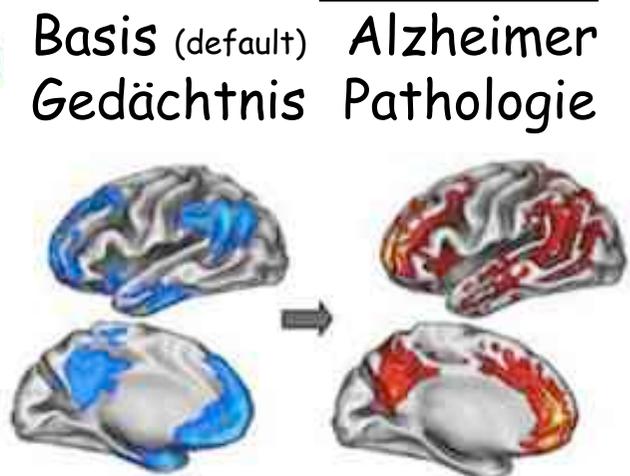
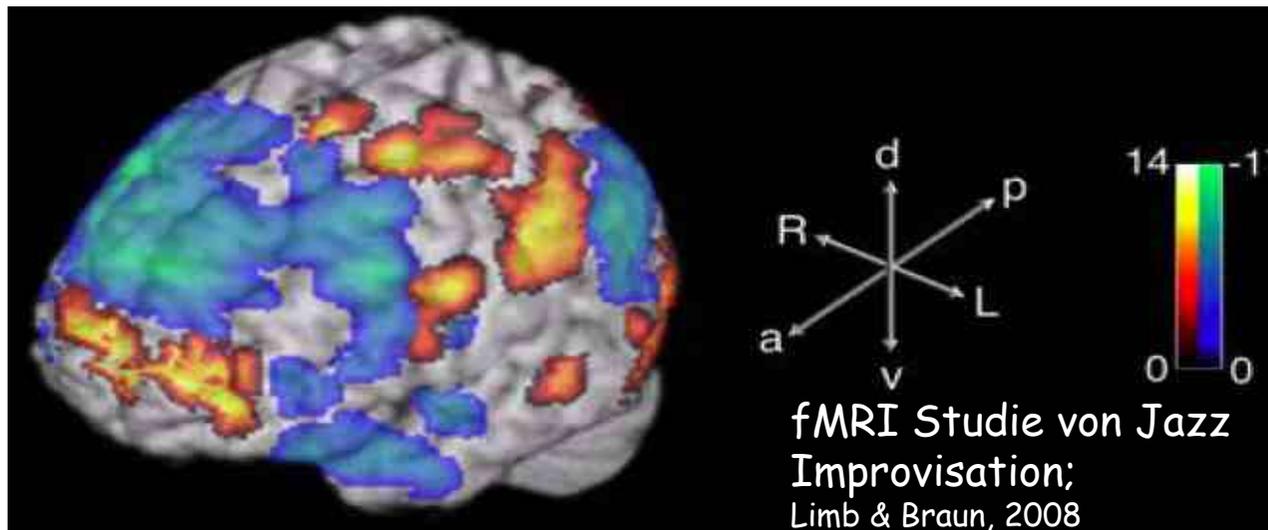


Musiktherapie* stärkt Hirnleistung und Gemütslage nach Infarkt

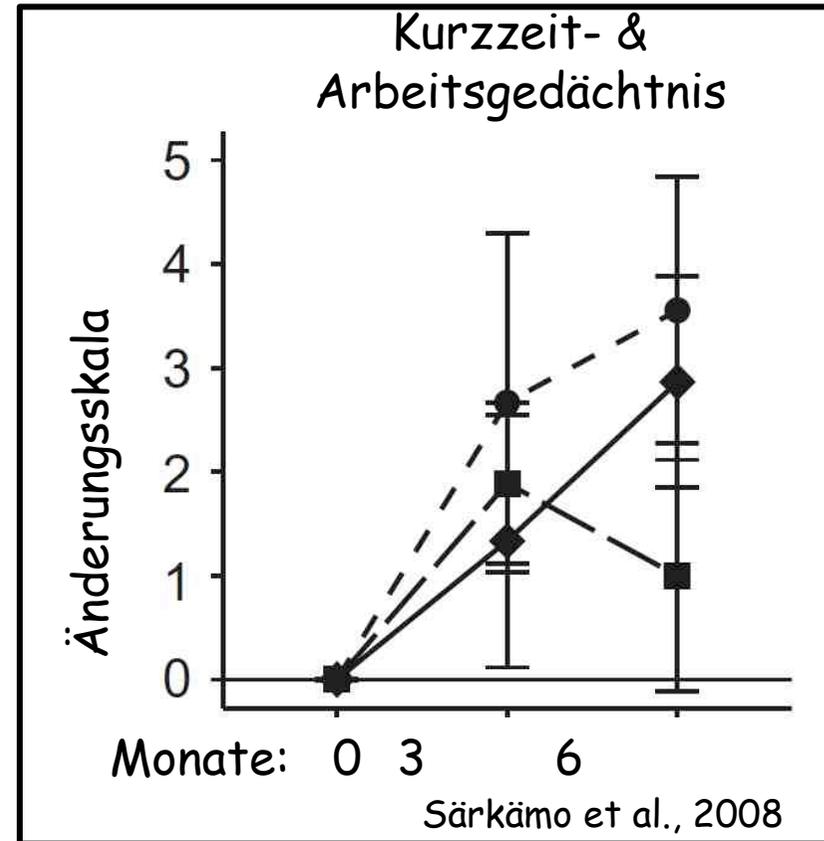
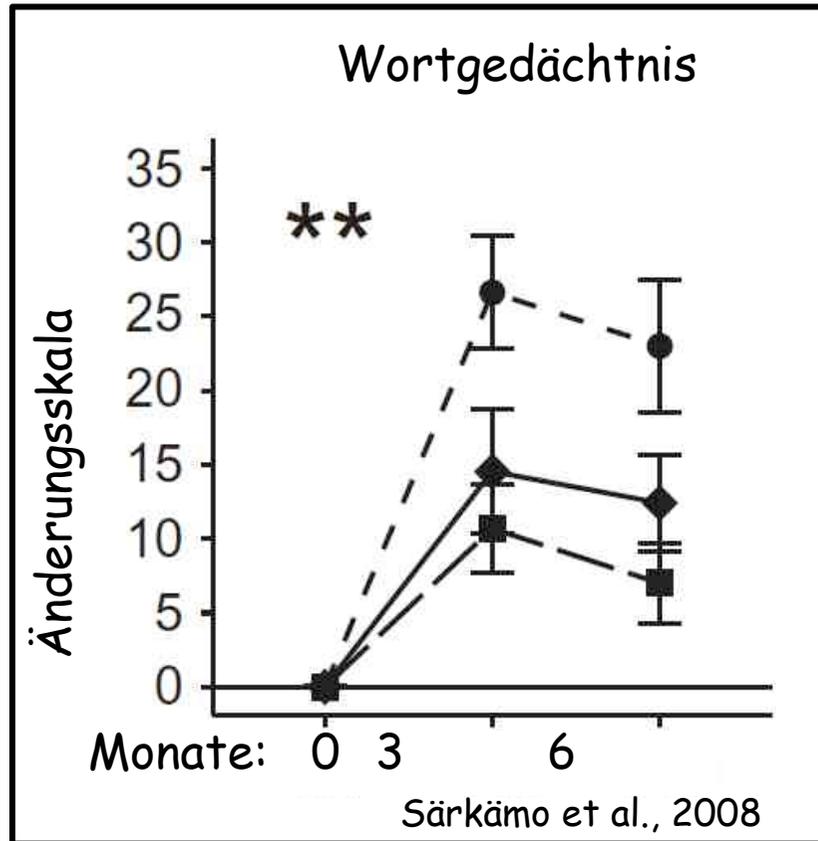
Särkämö et al., 2008

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)



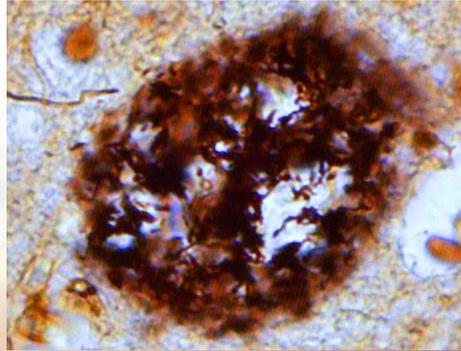
*tgl. > 1h für 2 Monate, mit favoritisierter Musik bzw. Hörbüchern

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

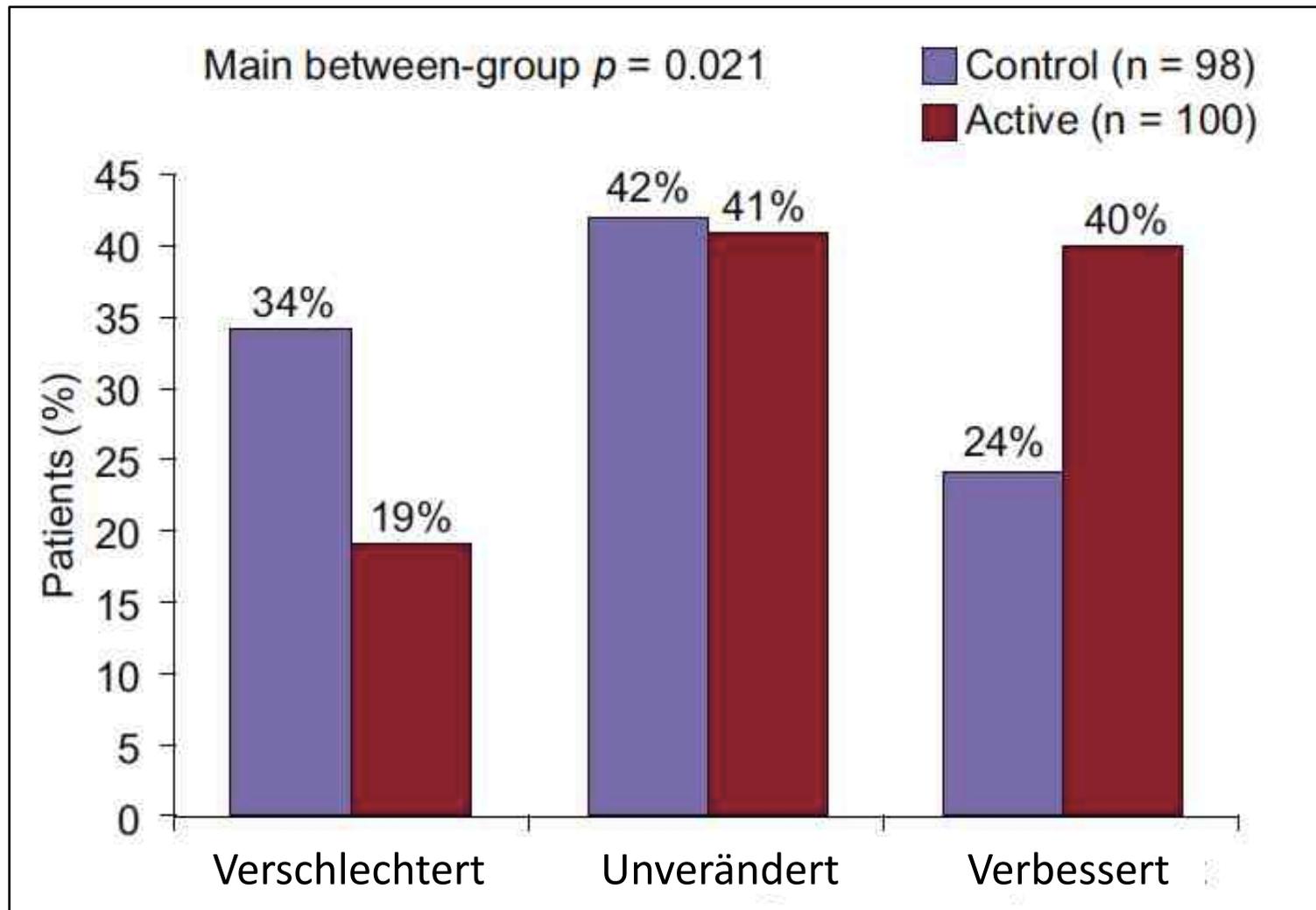
Gu et al. Nutrient intake and plasma -amyloid. Neurology 78, 1832-1840 (2012)

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 β 40 und A β 42 im Blutplasma.

Höherer Verzehr von omega-3 Fettsäuren (Pflanzenölen) korrelierte mit niederen Blutplasma Werten von A β 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 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study. BMJ 2009; 399: B4904)

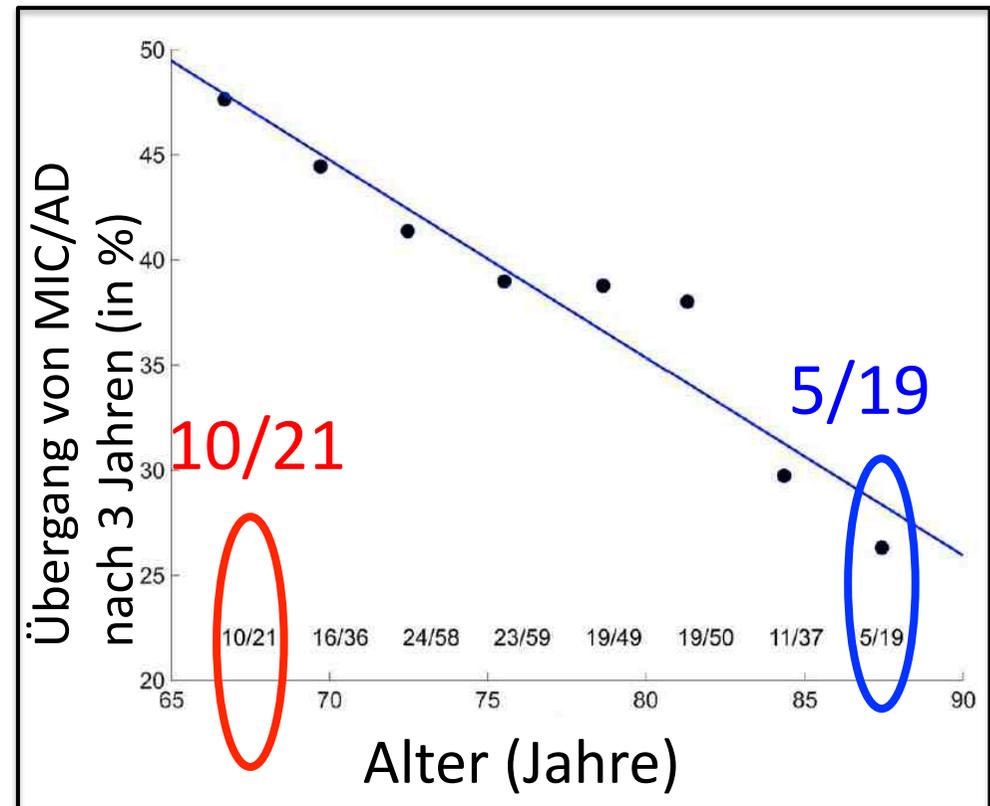
Krankheiten sind
eine Frage der
Befindlichkeit
und
der Definition

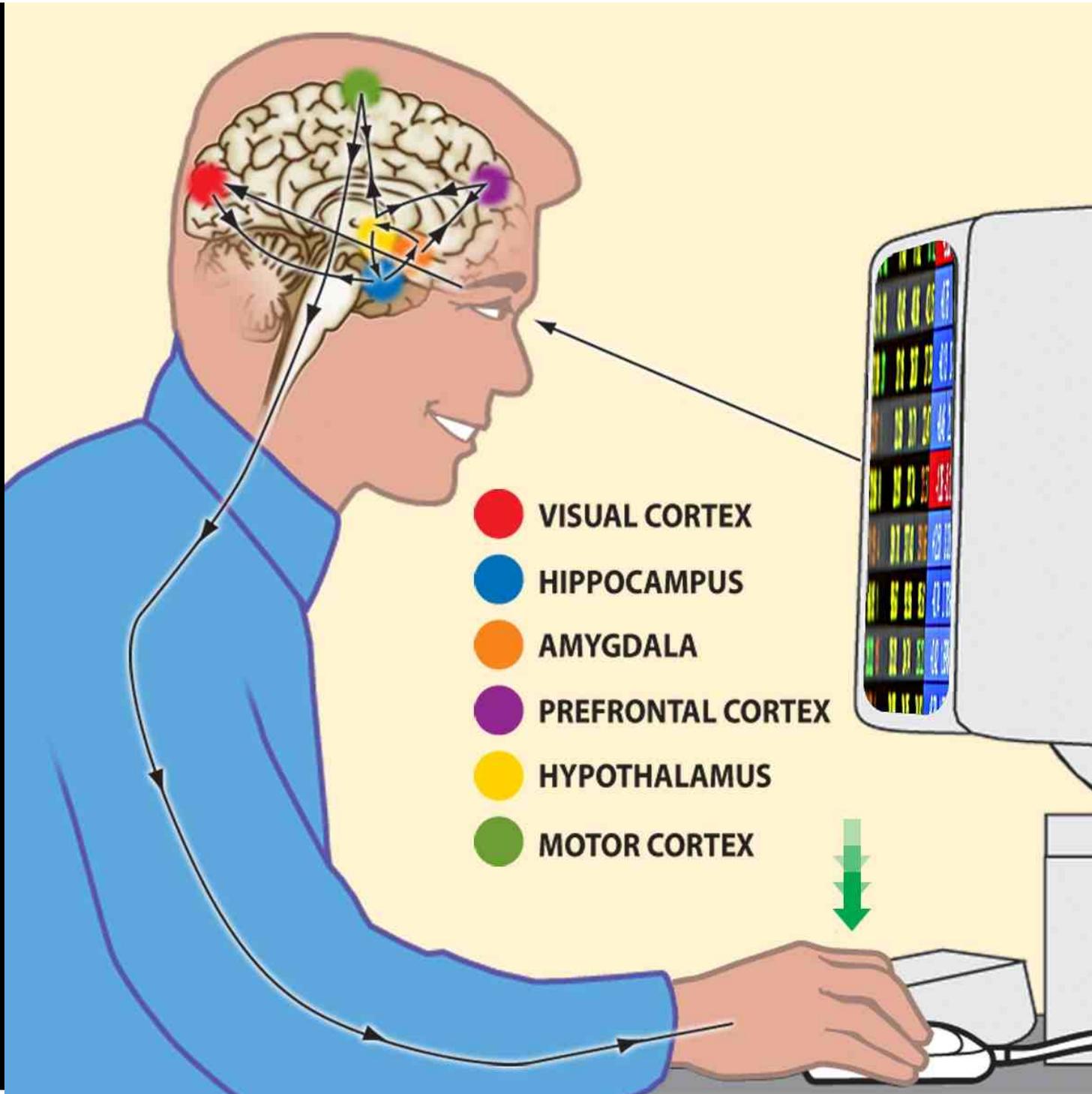
(decision behind closed doors!)

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“



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)

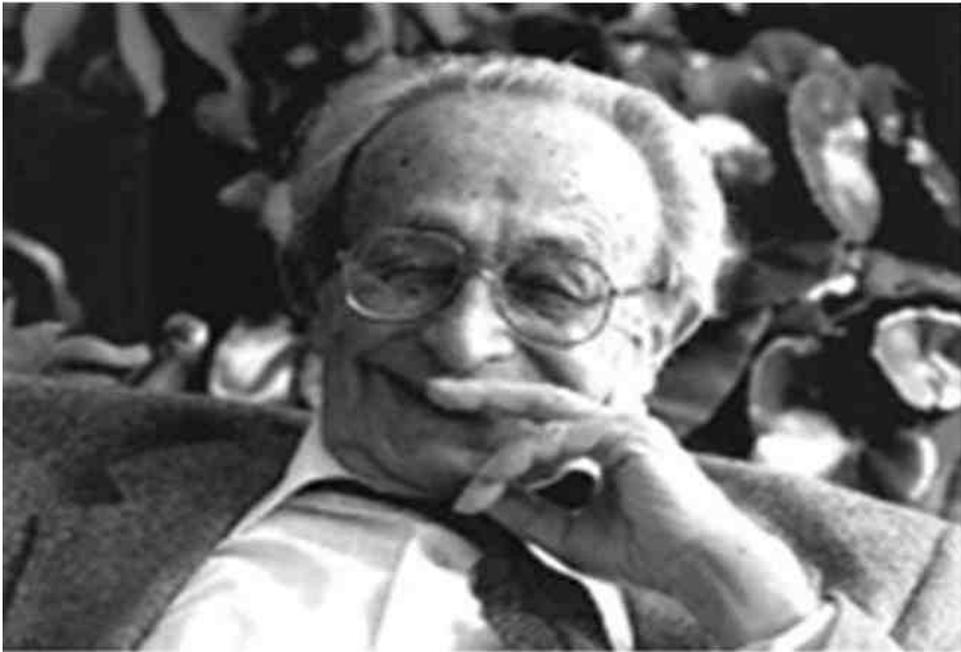
Risikofaktoren reduzieren

Krankheit ertragen



Loslassen





„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