



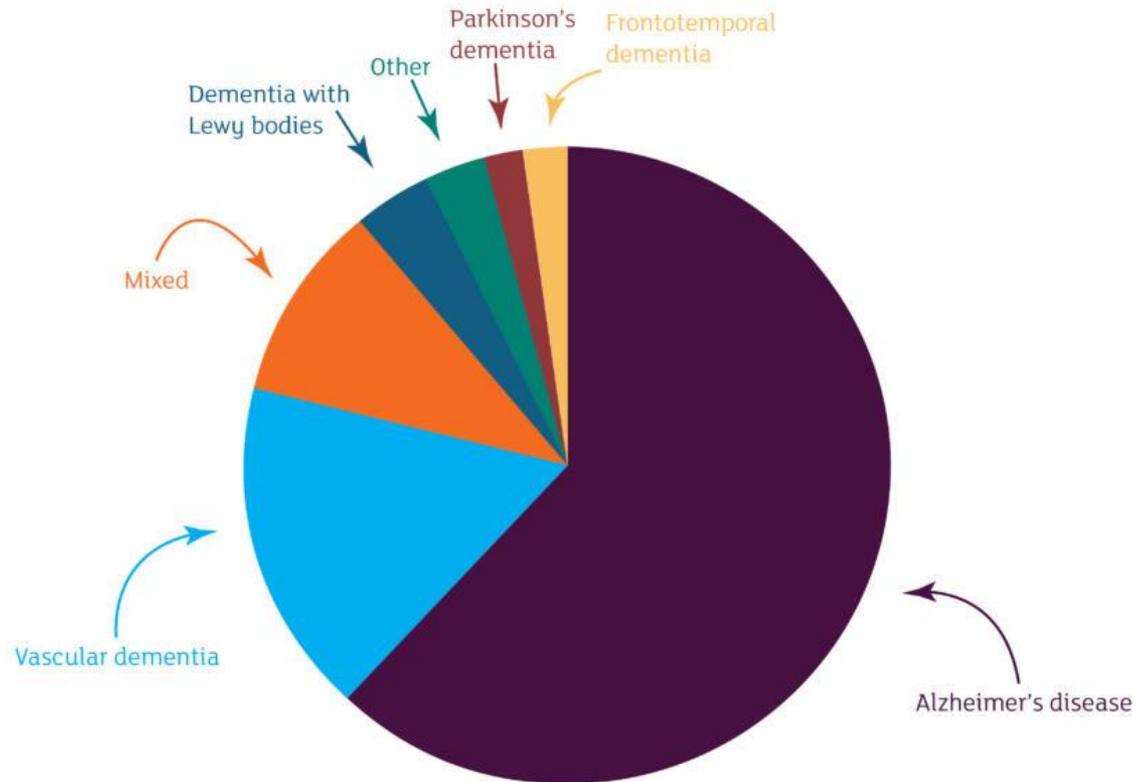
UNIKLINIK  
KÖLN

## Aktuelle Entwicklungen bei der Diagnostik, Therapie und Prävention der Alzheimer-Krankheit

Frank Jessen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinik Köln  
Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen  
(DZNE)

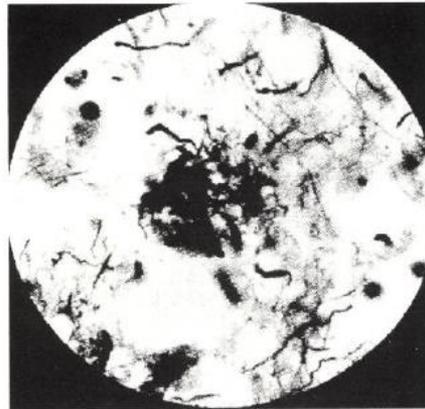
# Pathologie von Demenzen



# Die Alzheimer-Krankheit



Auguste Deter  
1850-1906

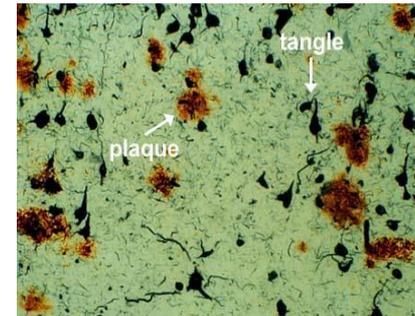


**Alzheimer A.** *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.*  
*Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*  
1907;64:146-8.



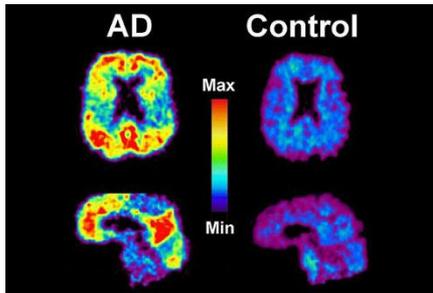
Alois Alzheimer  
1864-1915

## Pathologie der Alzheimer Krankheit

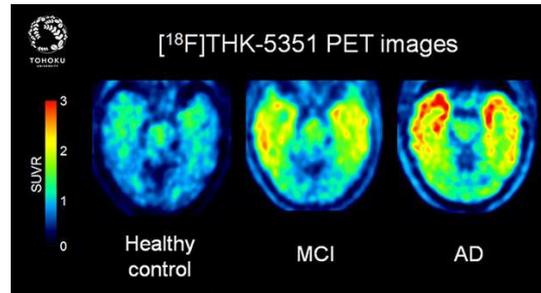


<http://www.advancedpsy.com>,  
[www.archiv.ethlife.ethz.ch](http://www.archiv.ethlife.ethz.ch)

# Biomarker für die Alzheimer Krankheit



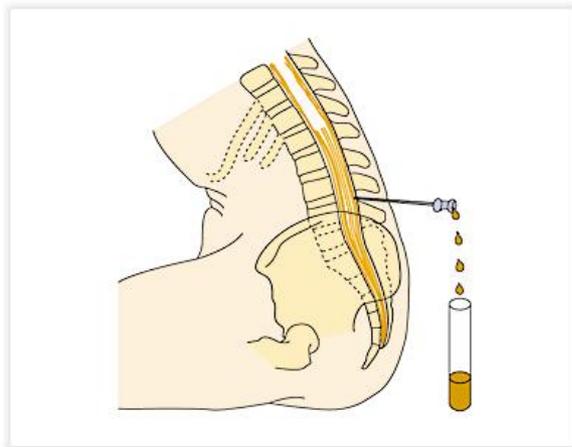
Amyloid-PET



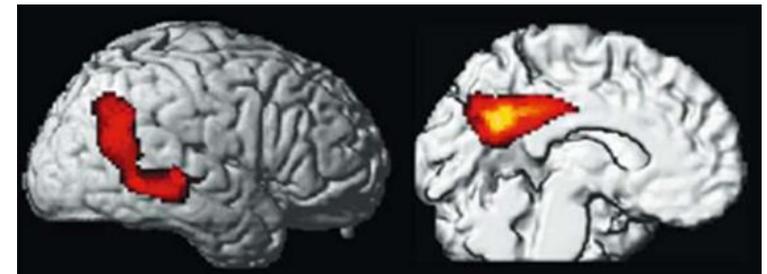
Tau -PET



MRT



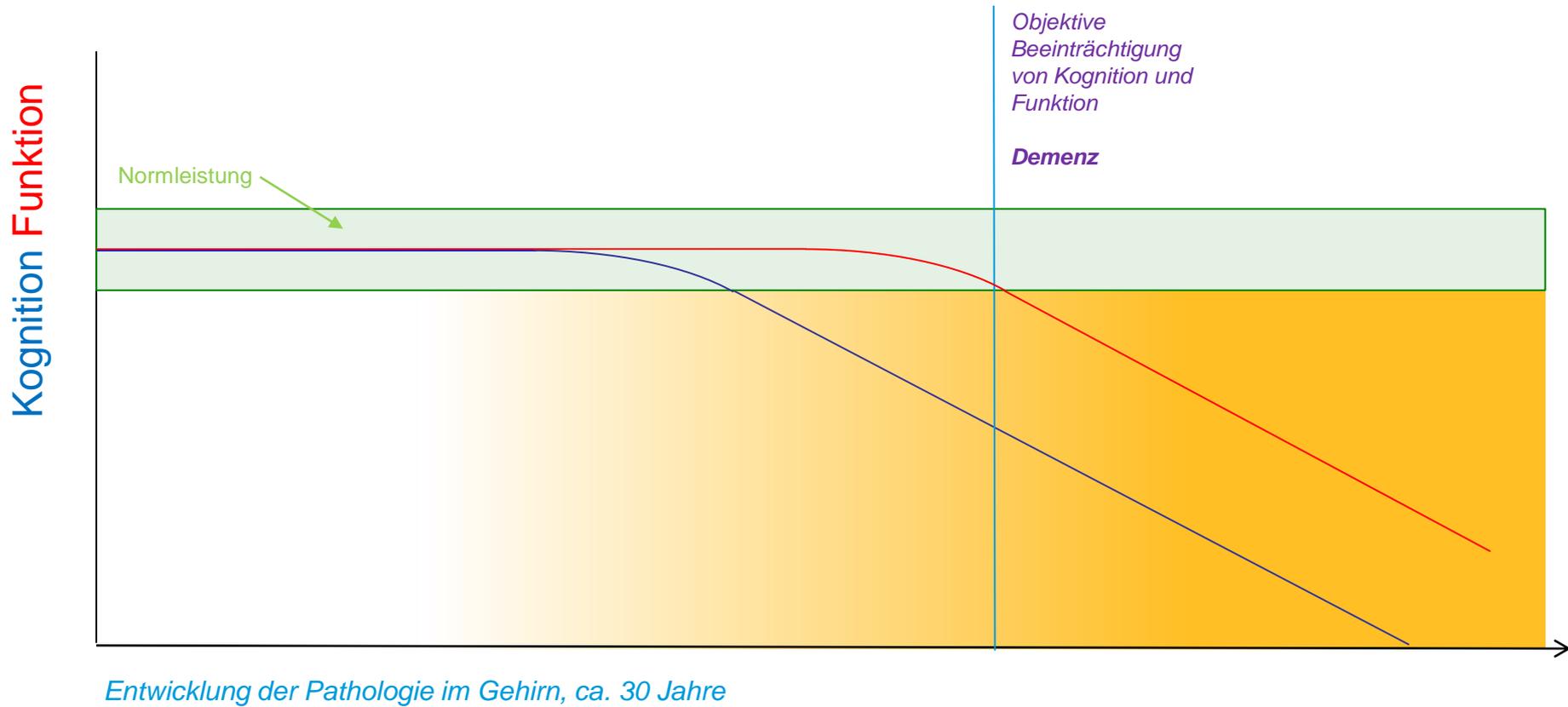
A $\beta$  1-42 im Liquor ↓  
Tau / pTau im Liquor ↑



Glukose-PET (FDG)

*Klunk et al., 2004*  
*Maruyama et al. 2013*  
*Mosoni et al. 2007*

# Verlauf der Alzheimer-Krankheit



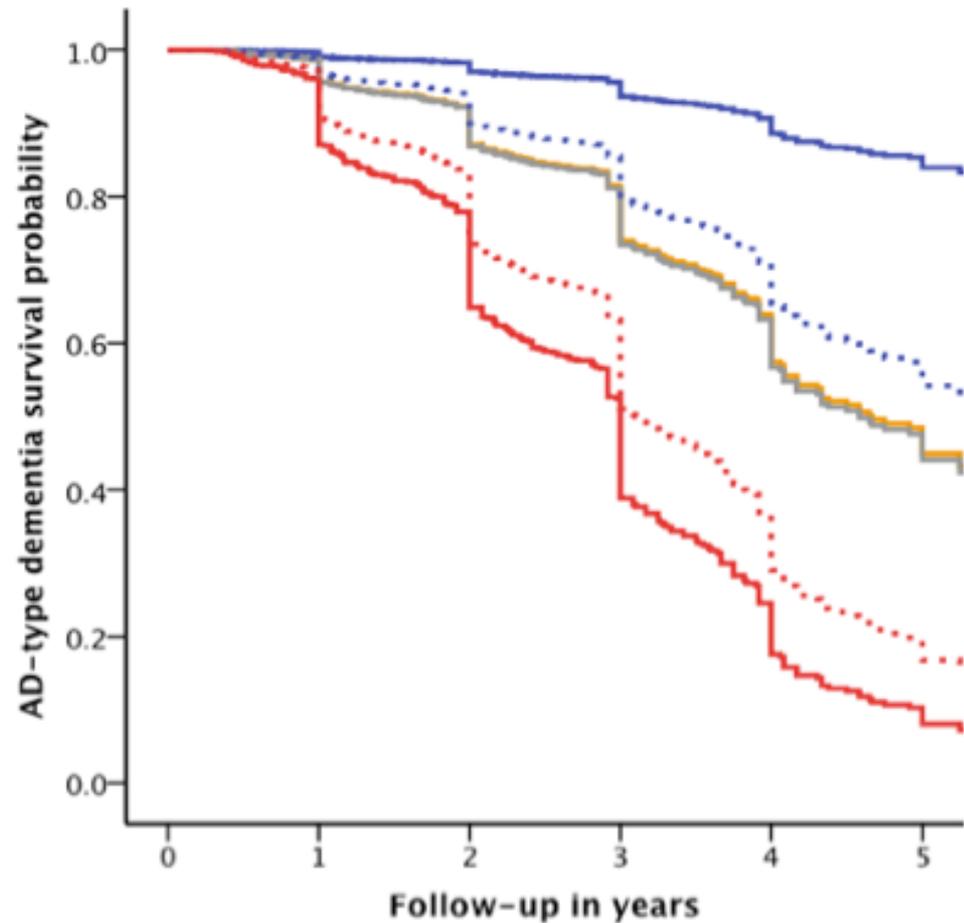
# Leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI)

- Von der betroffenen Person oder einem Beobachter berichtete Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einem vorherigen Zustand.
- Kognitive Leistungen objektiv unter dem für die Person erwarteten Bereich.
- Aktivitäten des täglichen Lebens sind selbstständig möglich, die Selbstständigkeit im Alltag ist erhalten.

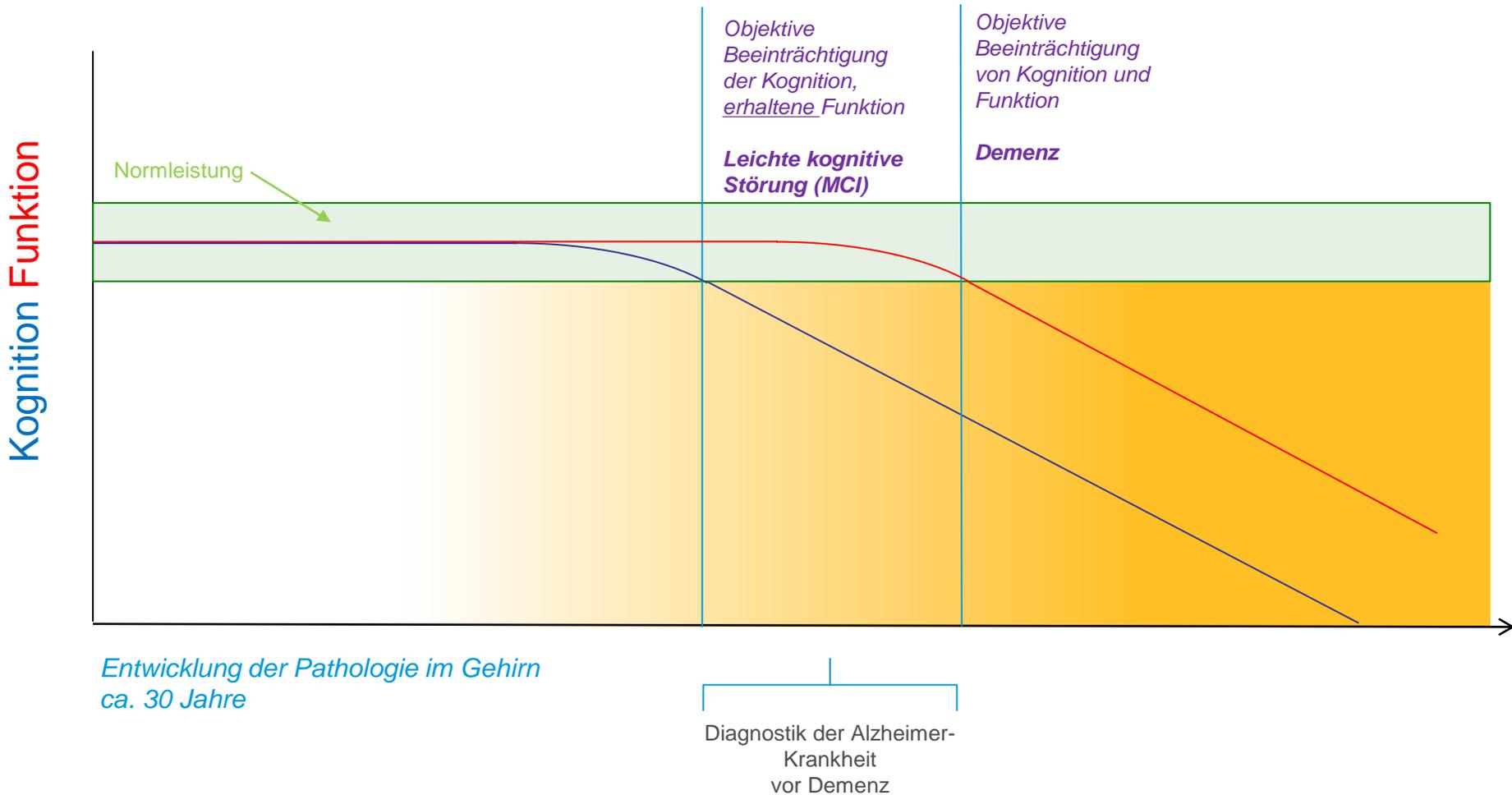
# Biomarker-basierte Vorhersage einer Demenz bei MCI

Metaanalyse,  $n=1607$

Blau = A $\beta$ -/N-  
Rot = A $\beta$ +/N+



# Verlauf der Alzheimer-Krankheit



# ICD-11

## **Kapitel 8: Krankheiten des Nervensystems**

8A20: Alzheimer Krankheit

## **Kapitel 6: Psychische Störungen**

6D80: Demenz durch Alzheimer-Krankheit (klinische Definition)

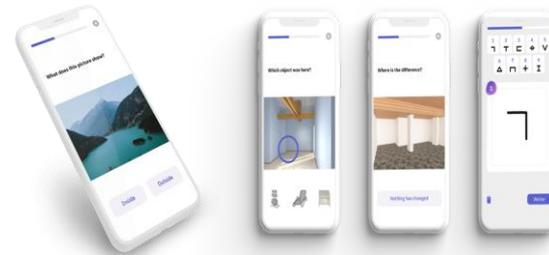
6D71: Leichte neurokognitive Störung (klinische Definition)

Für beide ist die Zusatzkodierung 8A20 (Alzheimer Krankheit) möglich

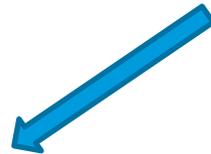
# Zukunftsfelder und -vision der Alzheimer Diagnostik



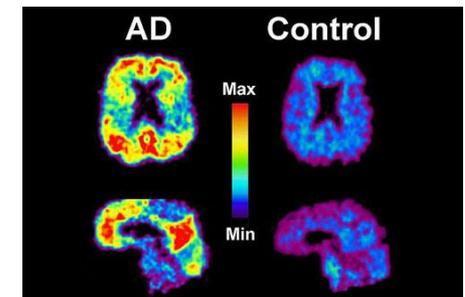
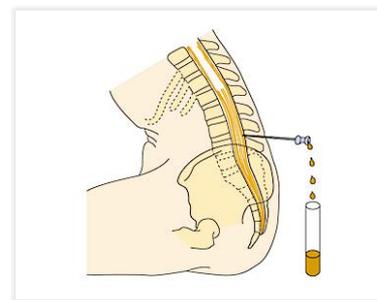
**Hausärztliches Gespräch**  
(Quelle: alzheimer-forschungs-initiative)



**Digitale Testung zuhause**



**Bestimmung von Alzheimer-Biomarkern im Blut**  
(Ausschlussdiagnostik)  
(ZMK aktuell.de)



**Bestätigungsdiagnostik - Expertenzentrum**

# Pharmakologische Behandlung der Alzheimer Demenz

## Leicht bis mittelschwer:

Donepezil (Aricept)

Rivastigmin (Exelon)

Galantamin (Reminyl)

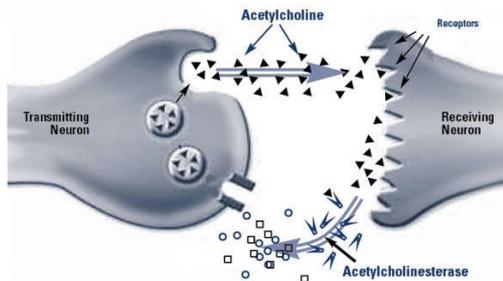
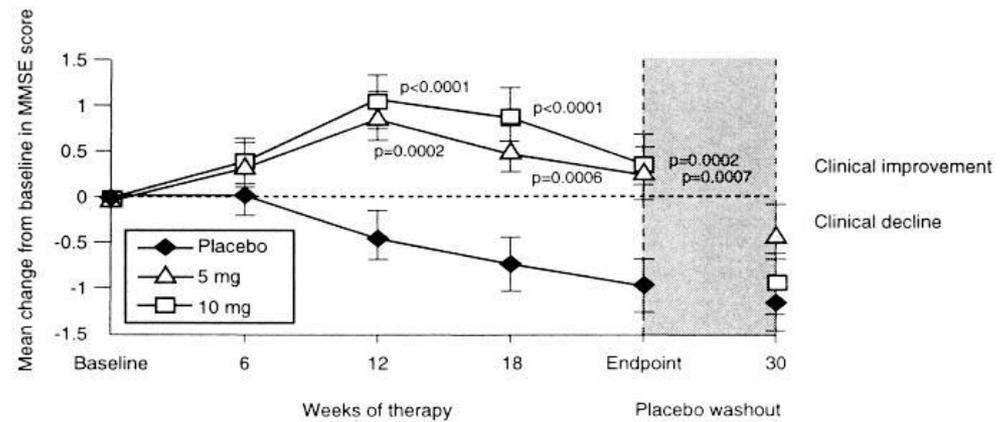


Fig. 1. After signalling, acetylcholine is released from receptors and broken down by acetylcholinesterase to be recycled in a continuous process.

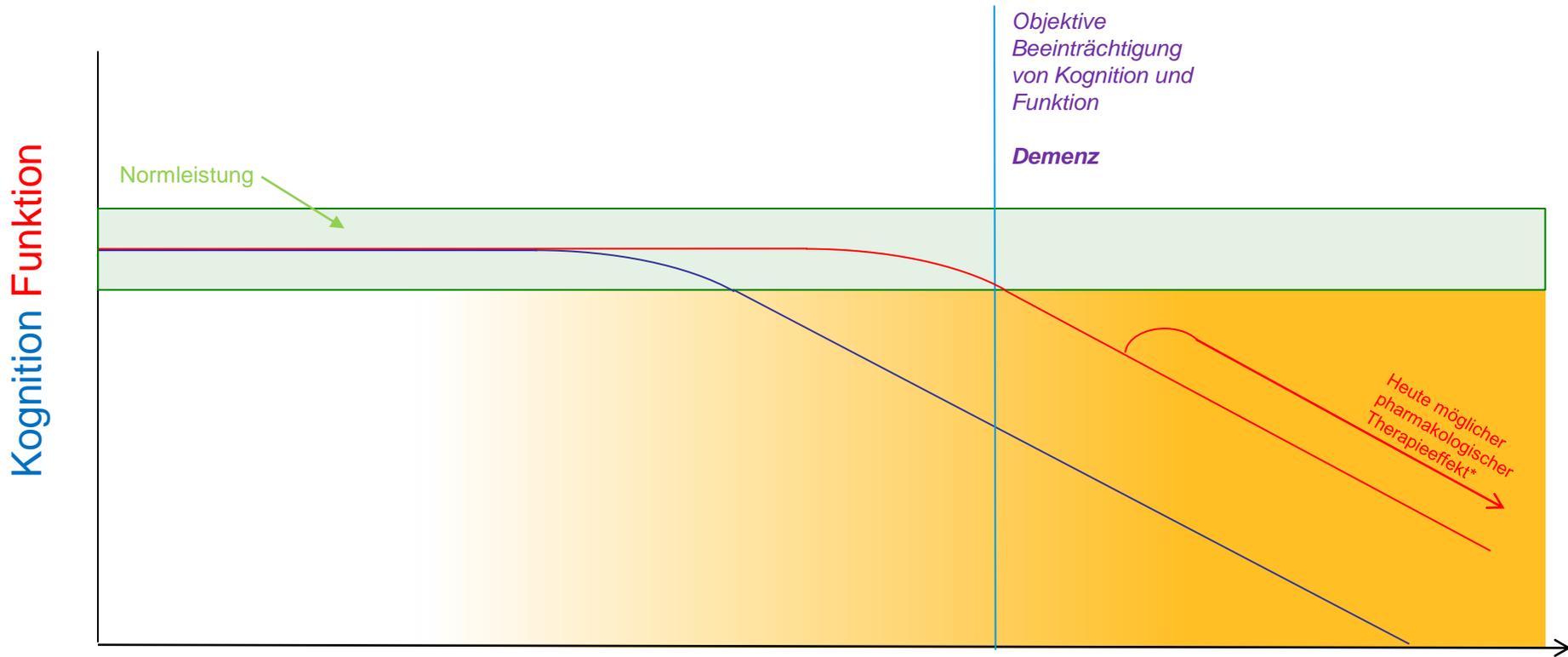
## Donepezil vs. Plazebo



## Mittelschwer bis schwer:

Memantin (Axura, Ebixa)

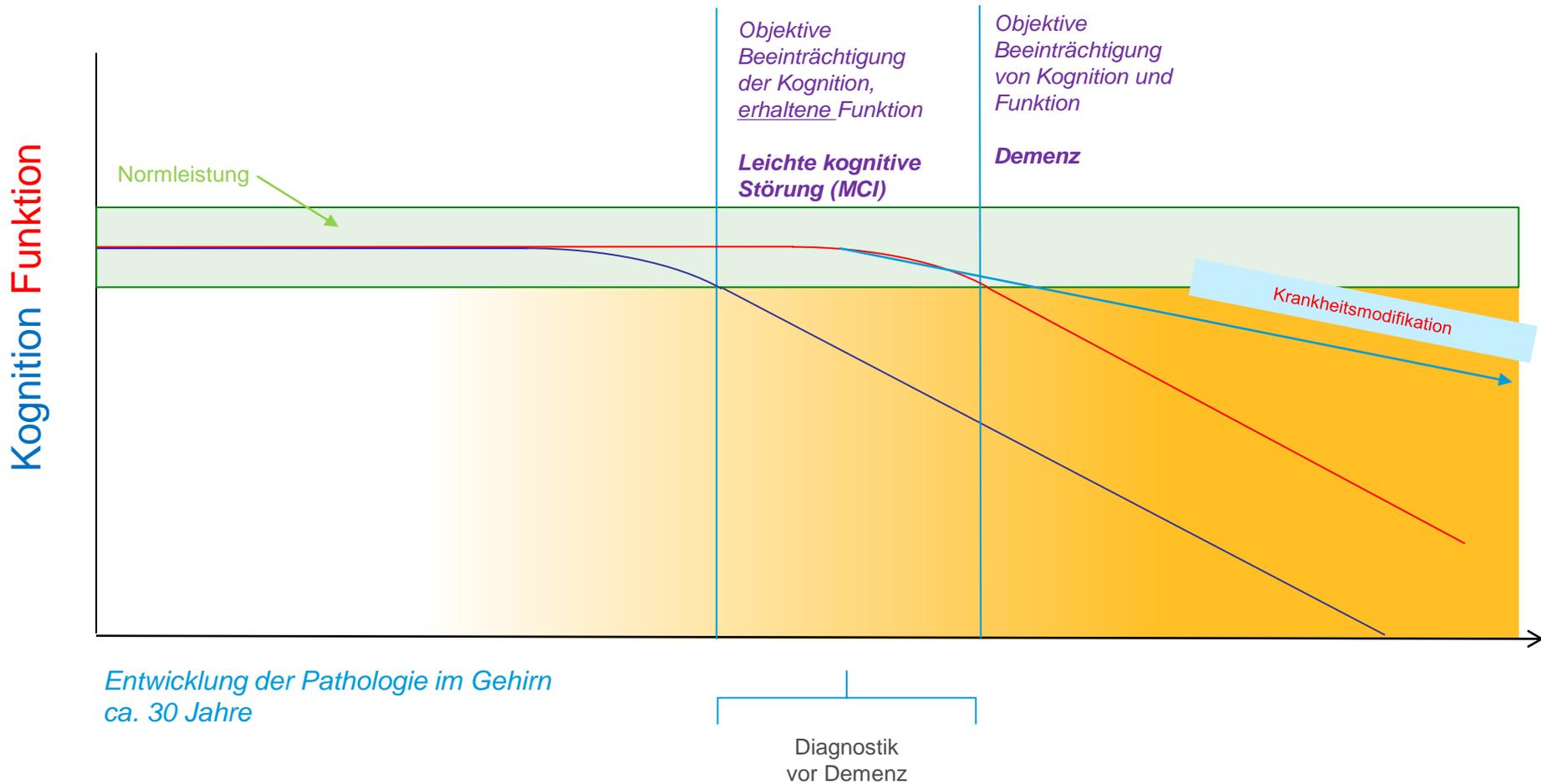
# Verlauf der Alzheimer-Krankheit



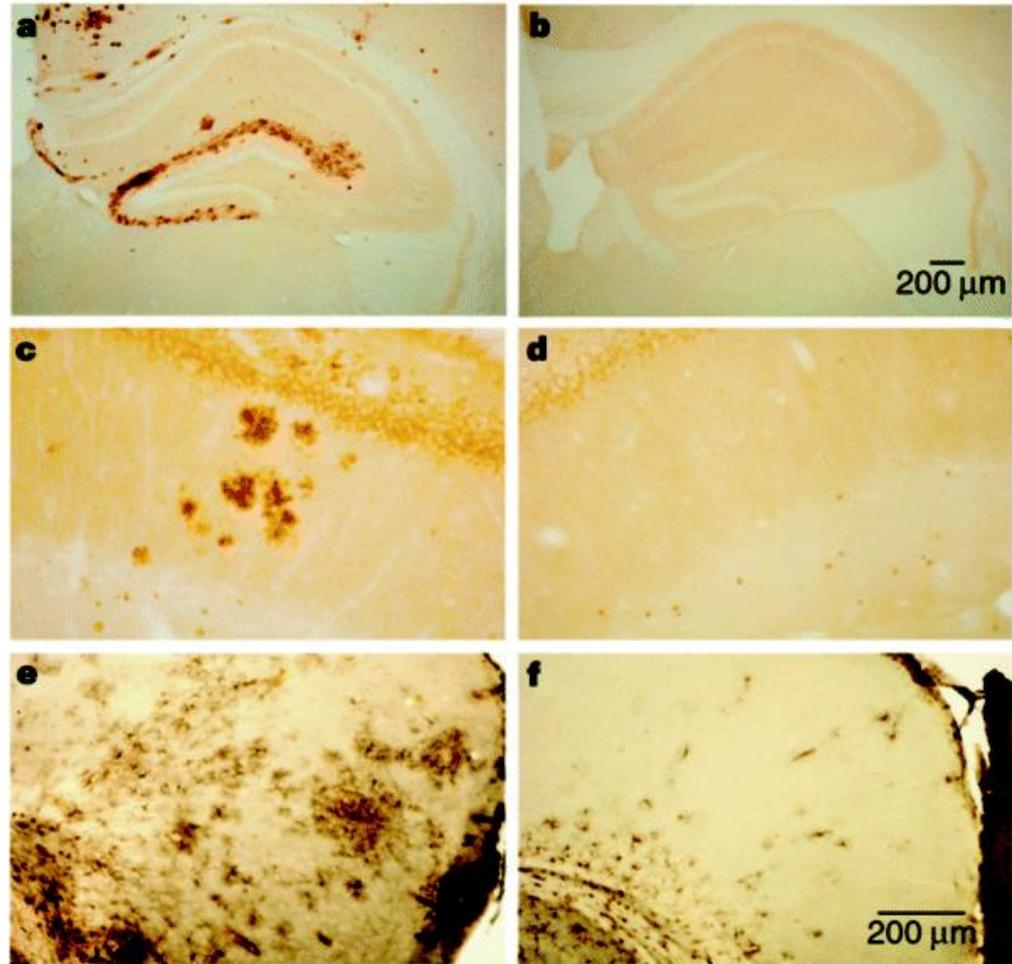
Entwicklung der Pathologie im Gehirn, ca. 30 Jahre

\*Symptomatische Therapie, seit >20 Jahren möglich  
(Donepezil, Galantamin, Rivastigmin, Memantin)

# Verlauf der Alzheimer-Krankheit



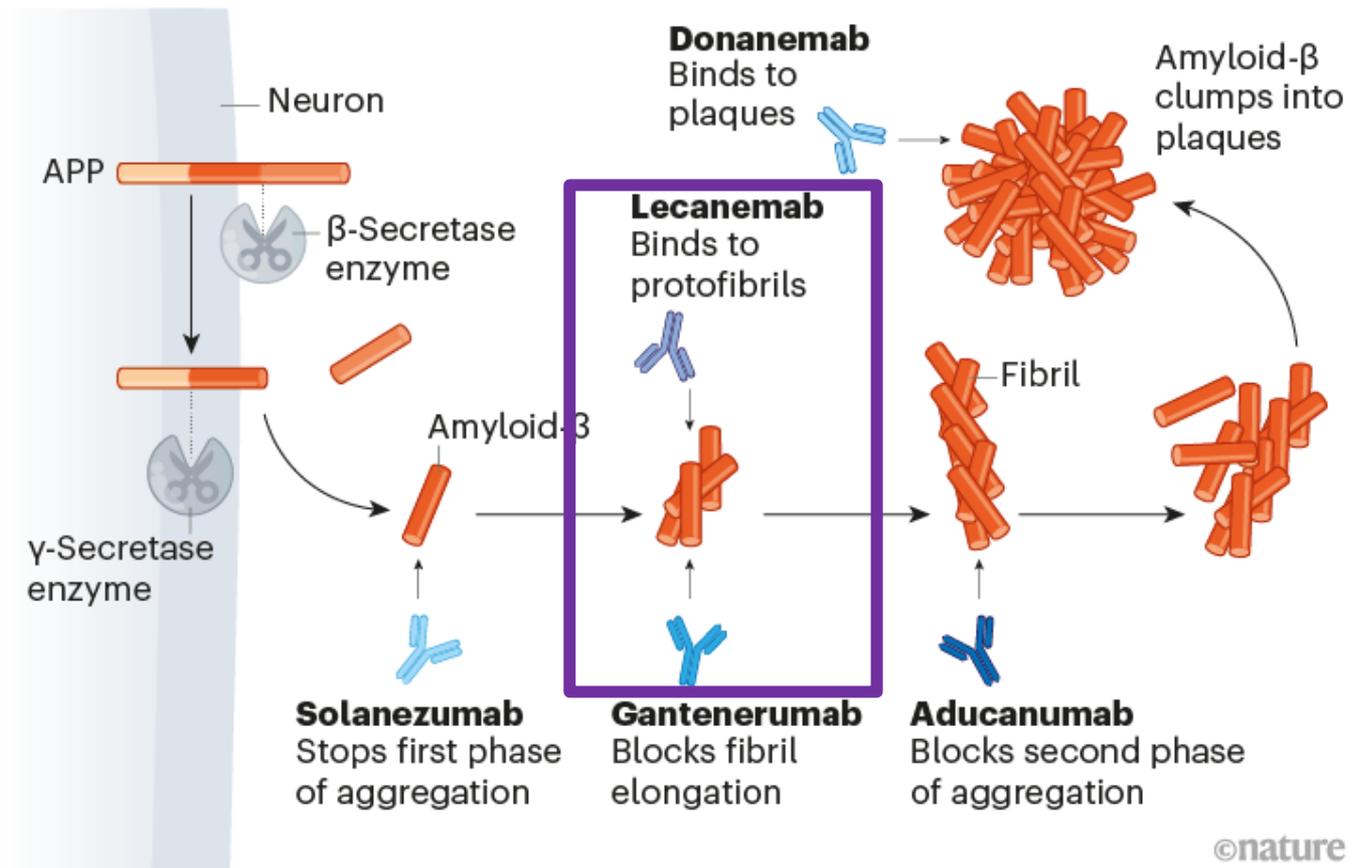
# Immuntherapie für die Alzheimer-Krankheit



Schenk et al., Nature 1999

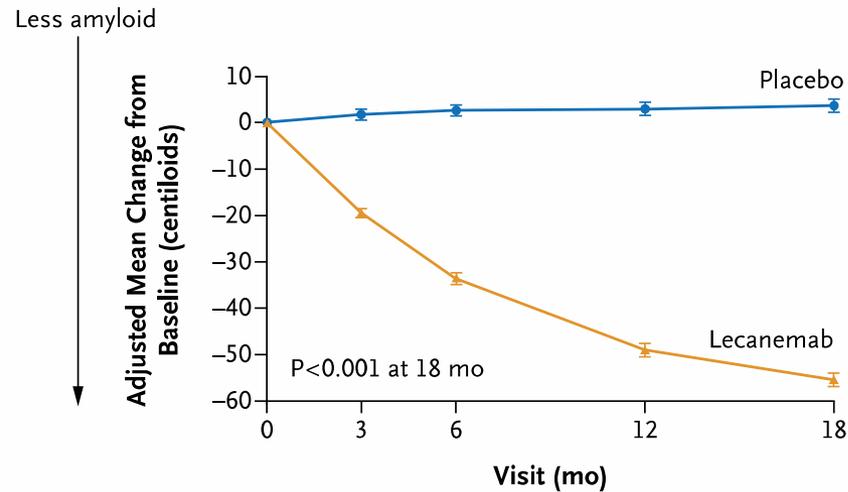
# ANTIBODIES AGAINST AMYLOID

Several clinical trials are testing whether drugs called monoclonal antibodies can stem the symptoms of Alzheimer's by preventing the toxic clumping of amyloid- $\beta$  proteins. This process starts when enzymes cleave the amyloid precursor protein (APP). Amyloid- $\beta$  proteins elongate into fibrils and then nucleate into plaques. All of the drugs bind to amyloid- $\beta$ , but their primary targets in the process are different.



# Lecanemab bei Alzheimer-Krankheit

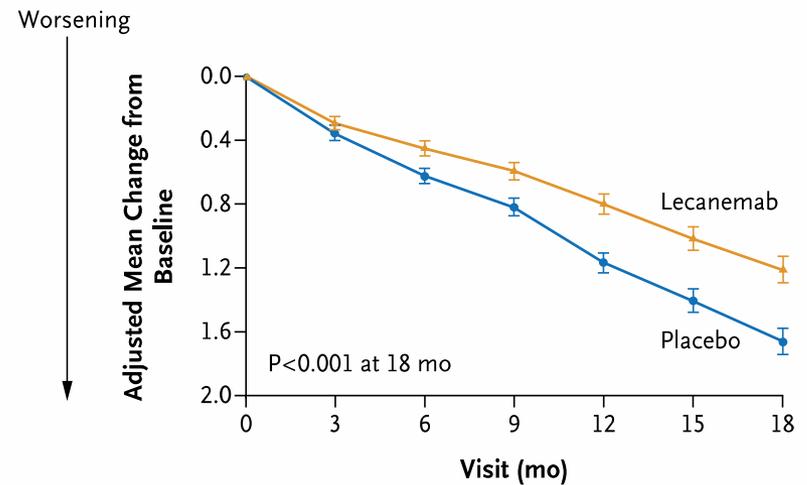
## B Amyloid Burden on PET



### No. of Participants

Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

*Amyloid-Reduktion*



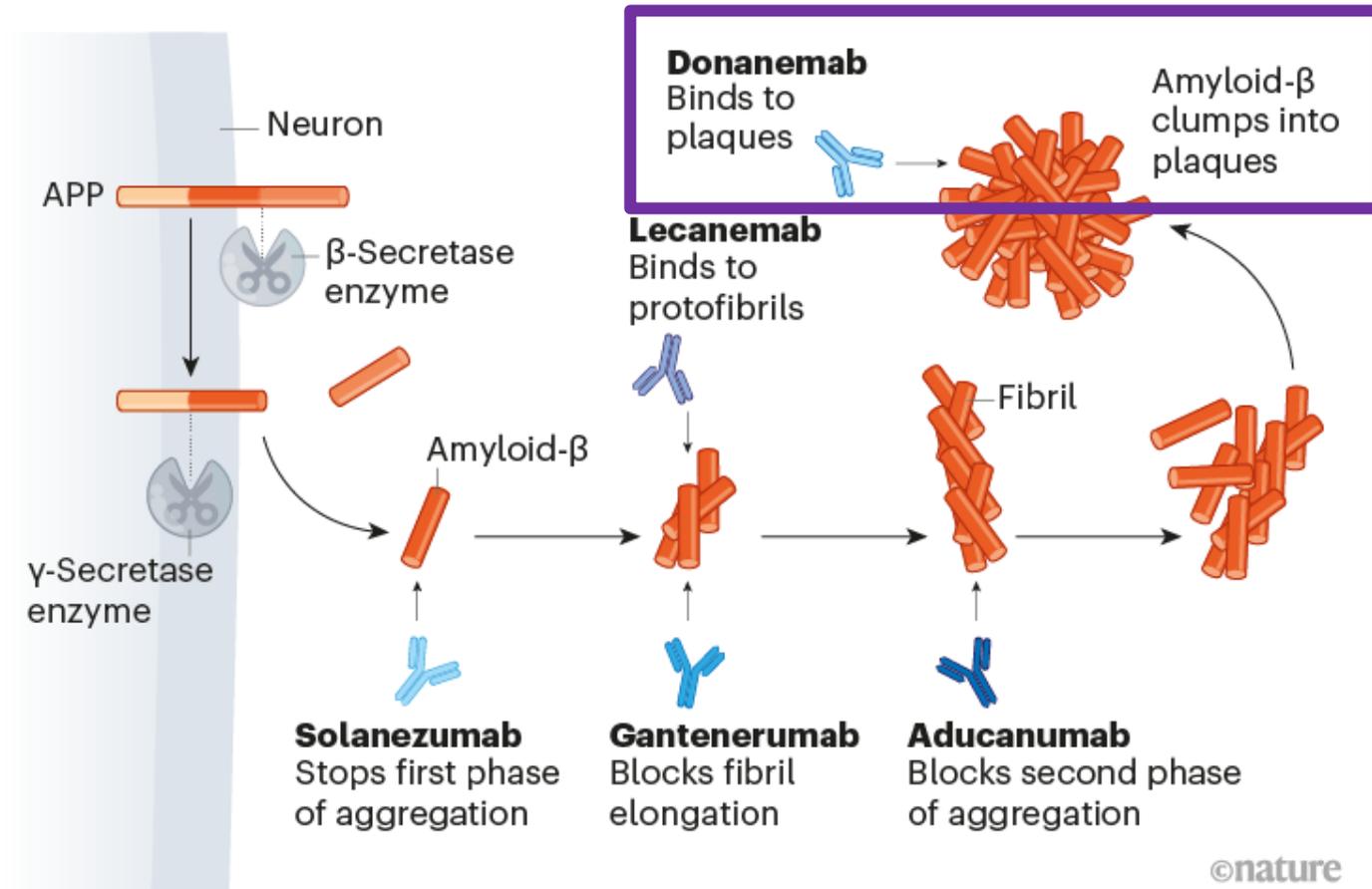
### No. of Participants

Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

*Klinische Wirksamkeit*

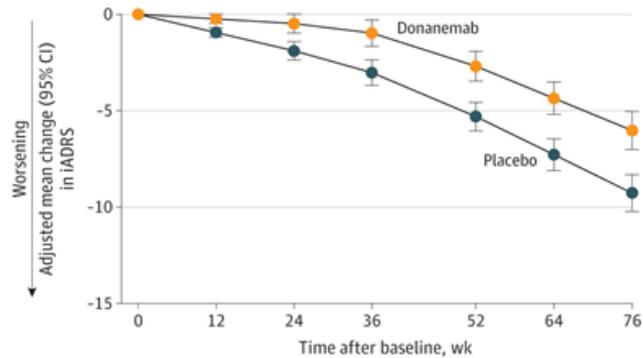
# ANTIBODIES AGAINST AMYLOID

Several clinical trials are testing whether drugs called monoclonal antibodies can stem the symptoms of Alzheimer's by preventing the toxic clumping of amyloid- $\beta$  proteins. This process starts when enzymes cleave the amyloid precursor protein (APP). Amyloid- $\beta$  proteins elongate into fibrils and then nucleate into plaques. All of the drugs bind to amyloid- $\beta$ , but their primary targets in the process are different.



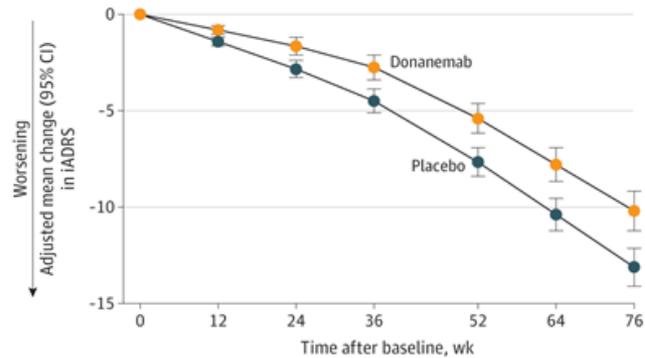
# Donanemab Phase 3, TRIALBLAZER-AD2

**A** iADRS in low/medium tau population



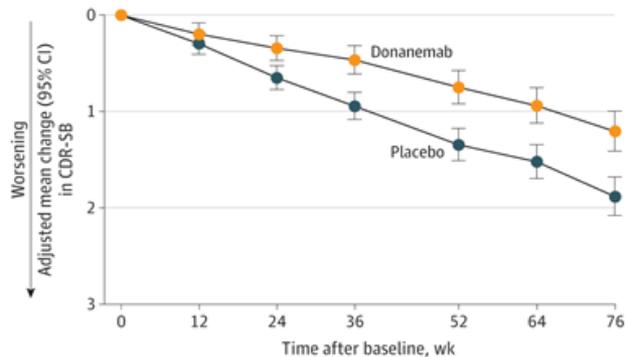
No. of participants	
Placebo	560 549 526 506 474 447 444
Donanemab	533 517 487 459 441 406 418

**B** iADRS in combined population



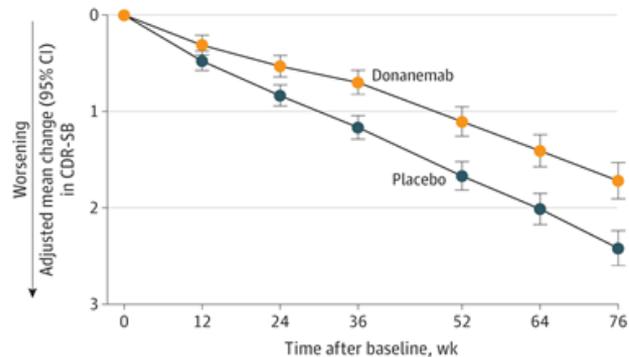
No. of participants	
Placebo	824 805 767 738 693 651 653
Donanemab	775 752 712 665 636 579 583

**C** CDR-SB in low/medium tau population



No. of participants	
Placebo	569 561 540 516 486 461 459
Donanemab	546 530 499 471 451 418 424

**D** CDR-SB in combined population

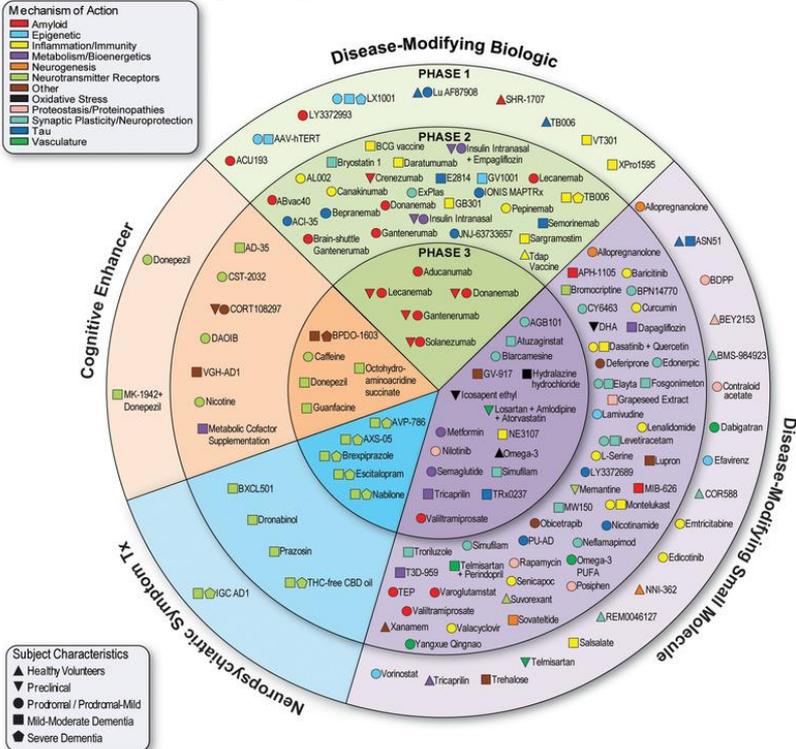


No. of participants	
Placebo	838 825 784 752 713 678 672
Donanemab	794 774 731 682 650 603 598

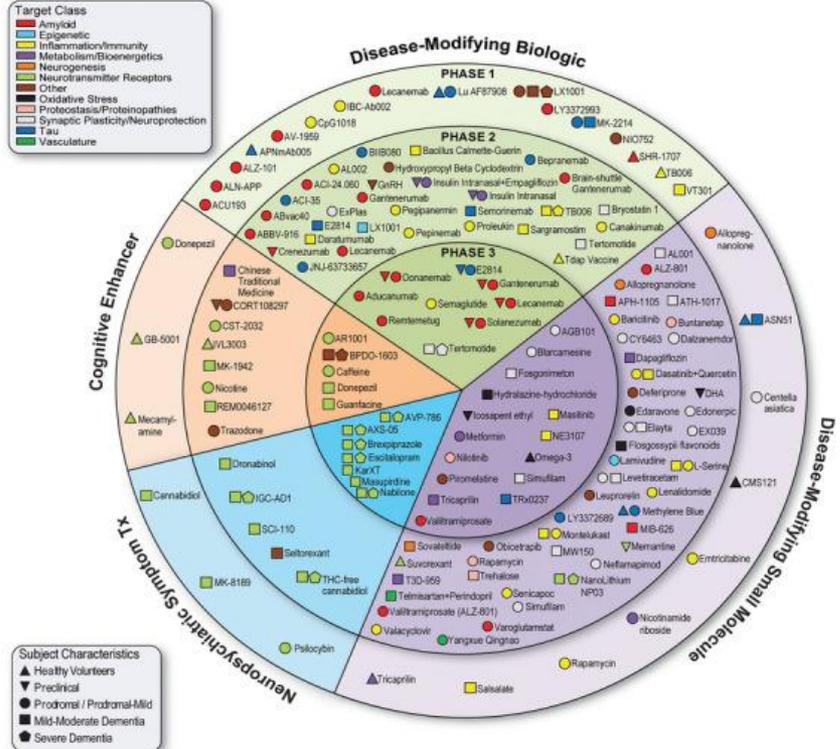
Sims et al., JAMA, 2023

# Die "Alzheimer-Pipeline"

2022 Alzheimer's Drug Development Pipeline



2023 Alzheimer's Drug Development Pipeline



# WHO- global action plan on the public health response to dementia, 2017-2025

## Action areas

15. The global action plan comprises seven action areas, which form the underlying structural framework:

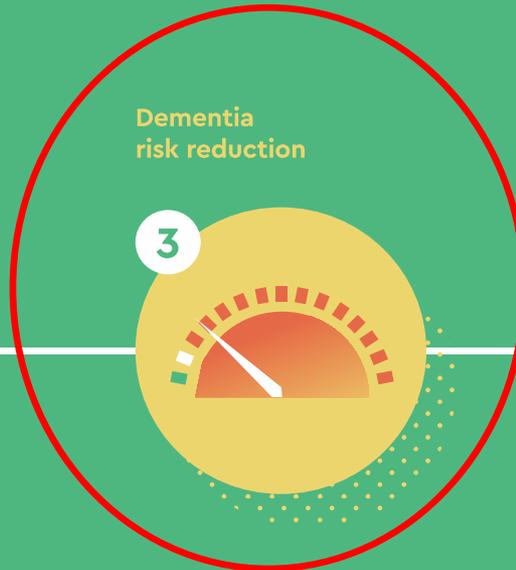
Dementia as a public health priority



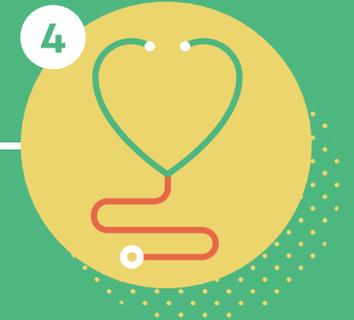
Dementia awareness and friendliness



Dementia risk reduction



Dementia diagnosis, treatment, care and support



Support for dementia carers



Information systems for dementia



Dementia research and innovation



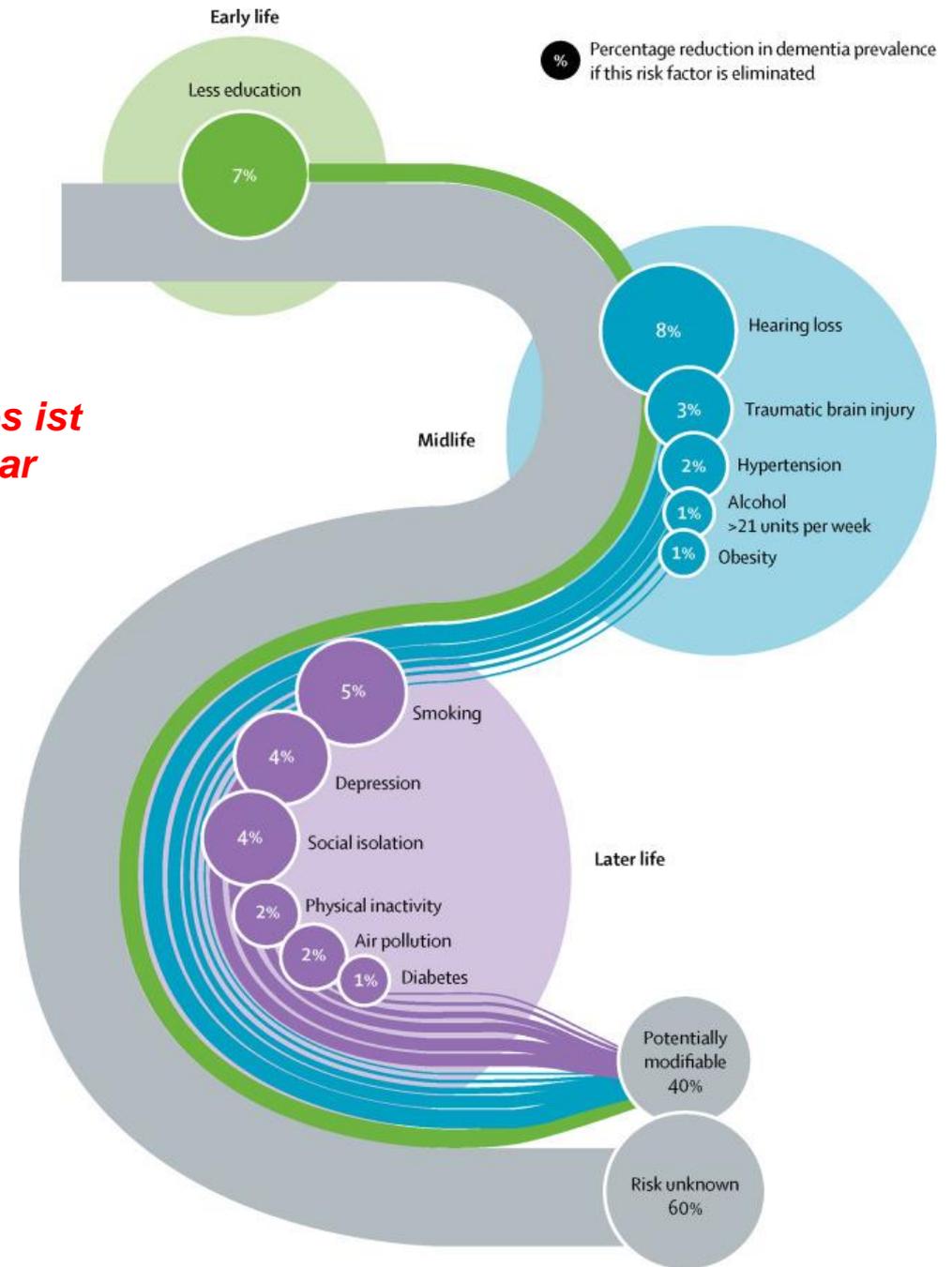
# Modifizierbare Risikofaktoren für Demenz

## 12 Faktoren:

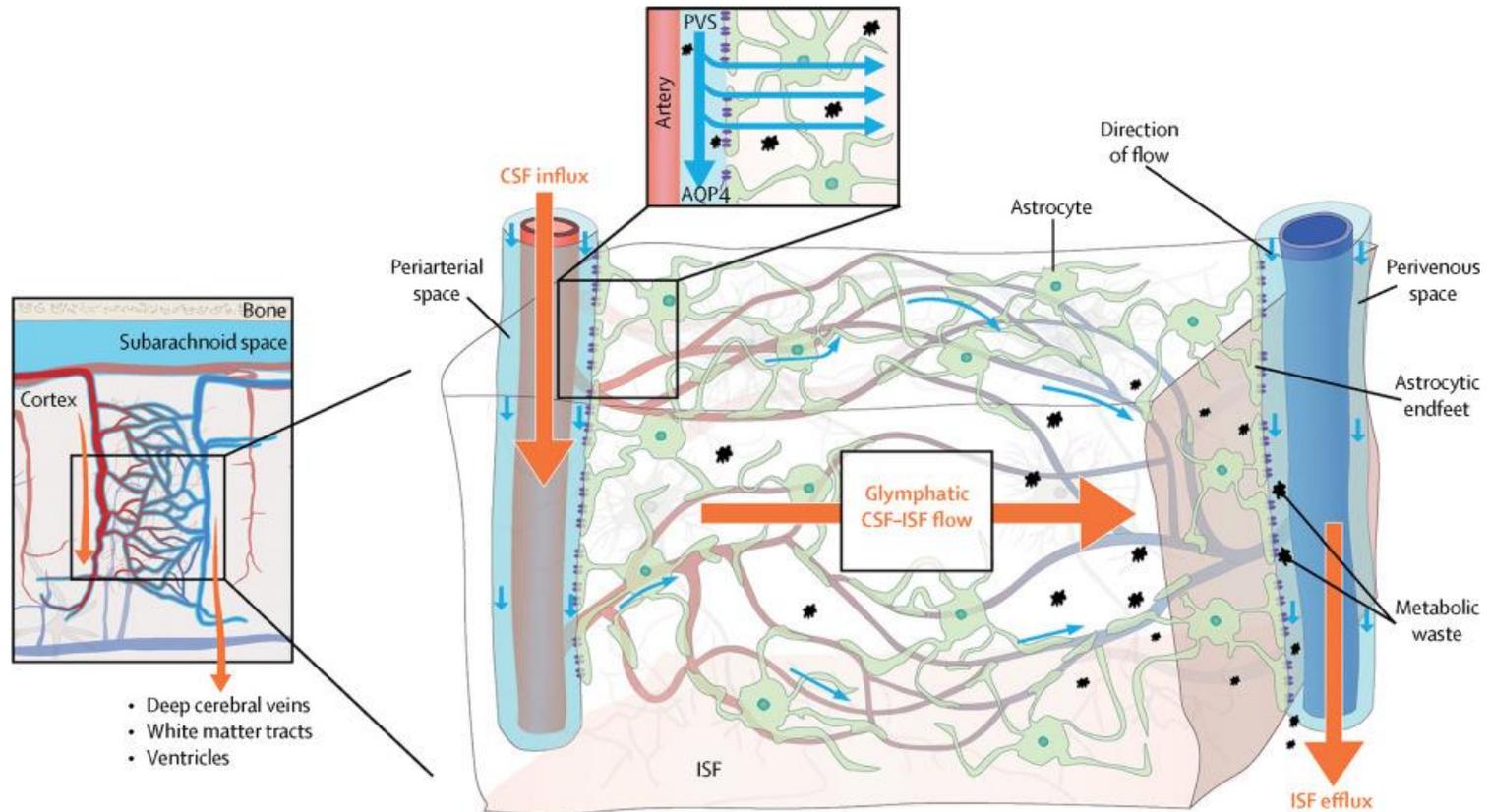
- Niedrige Bildung
- Schwerhörigkeit
- Kopfverletzung
- Bluthochdruck
- >21 Einheiten Alkohol pro Woche
- Adipositas
- Diabetes Mellitus
- Rauchen
- Depression
- Sozial Isolation
- Körperliche Inaktivität
- Luftverschmutzung

**Gesamtrisiko: 40% !**

**40% des  
Demenzrisikos ist  
modifizierbar**



# Schlafstörungen als Risikofaktor für Demenz

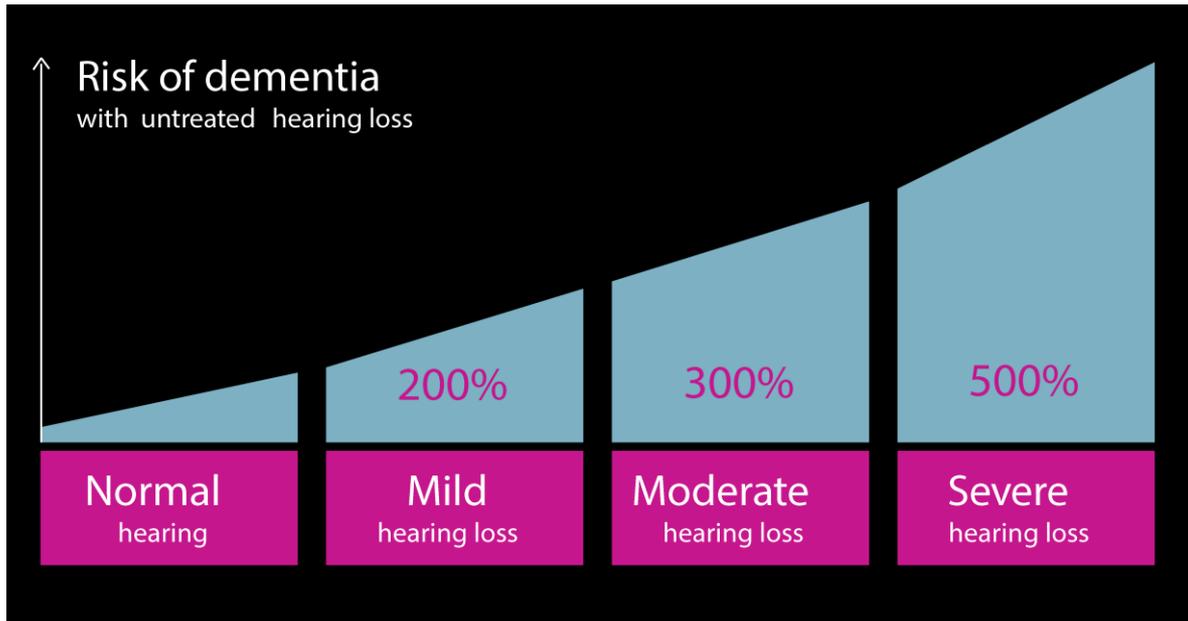


**Das glymphatische System**

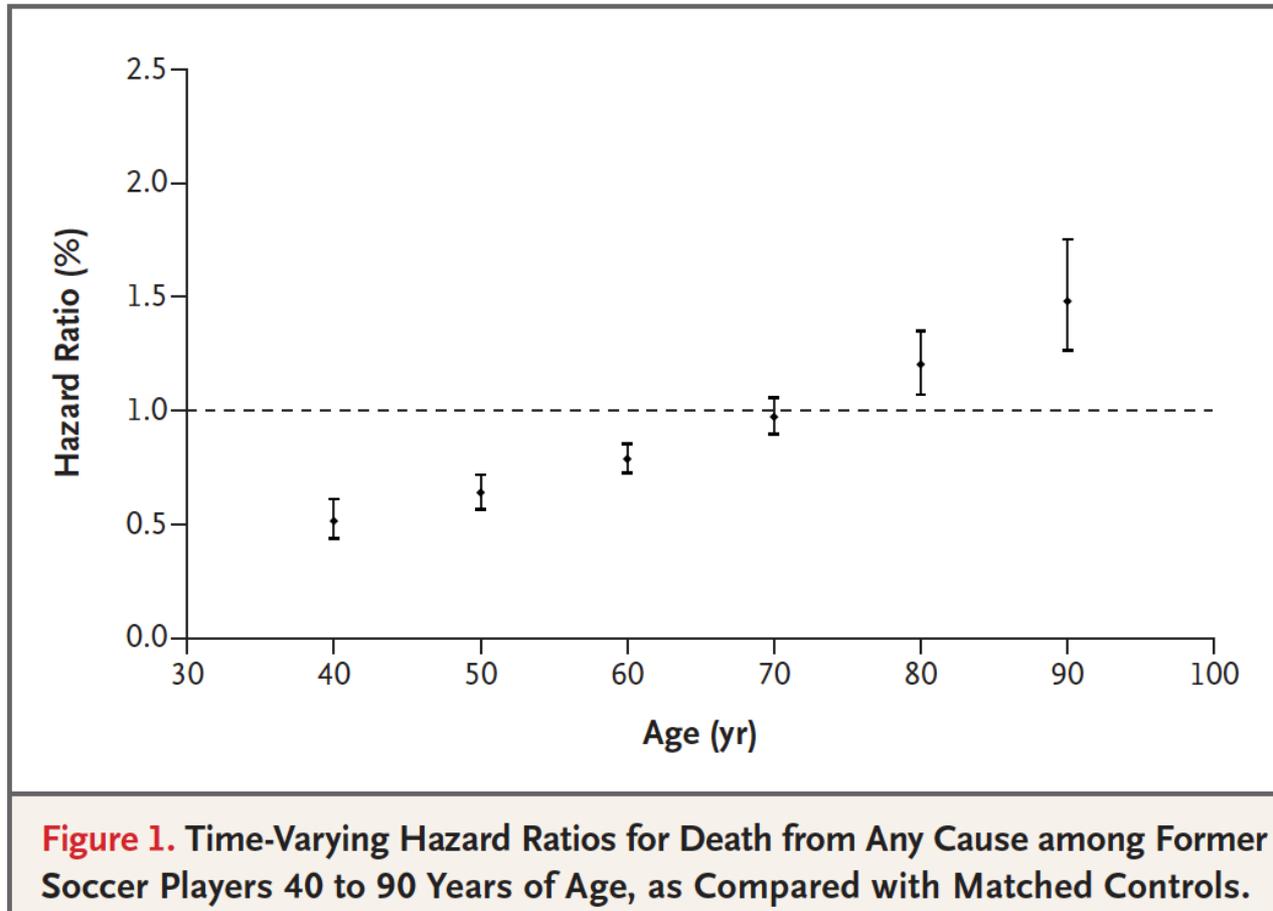
# Nahrung für das Gehirn – Mediterrane Diät



# Hörminderung ist ein Risikofaktor für Demenz



# Fußball und Sterberisiko



# Fußball und Sterberisiko

**Table 2.** Primary Cause of Death among Former Soccer Players and Matched Controls.

Primary Cause of Death	Former Soccer Players (N = 7676)	Matched Controls (N = 23,028)	Hazard Ratio for Death (95% CI)	P Value*
	<i>number (percent)</i>			
Any cause†	1180 (15.4)	3807 (16.5)	0.87 (0.80–0.93)	<0.001
Ischemic heart disease	173 (2.3)	568 (2.5)	0.80 (0.66–0.97)	0.02
Lung cancer	74 (1.0)	362 (1.6)	0.53 (0.40–0.70)	<0.001
Neurodegenerative disease	134 (1.7)	120 (0.5)	4.10 (2.88–5.83)‡	<0.001

# Bausteine für ein gesundes Gehirn



# Das Kölner Alzheimer Präventionsregister



- › Gegründet 2016 durch die Uniklinik Köln
- › Angebot für Personen, die sich für Prävention von Demenzerkrankungen interessieren
- › Umfasst Informationen (E-mail Newsletter, Veranstaltungen) und Präventionsangeboten, inklusive Studien
- › Kostenfrei
- › Wird öffentlich beworben
- › Aktuell auf die Region Köln begrenzt

# Das Kölner Alzheimer Präventionsregister



**UKK Köln für Psychiatrie und Psychotherapie**  
**Kölner Alzheimer Präventionsregister**  
 Köln, den 24. Juni 2019

**Der zweite Jahrestext**  
 Der zweite Jahrestext des KAPR (Kölner Alzheimer Präventionsregister) ist erschienen. Er enthält Informationen über die Registerarbeit, die Ergebnisse der Registerarbeit und die Möglichkeiten der Teilnahme am Register. Der Jahrestext ist in der Zeitschrift "Alzheimer & Co" veröffentlicht. Die Zeitschrift ist ein Fachmagazin für die Alzheimer-Krankheit und ihre Begleiter. Sie enthält Informationen über die Krankheit, die Möglichkeiten der Teilnahme am Register und die Möglichkeiten der Teilnahme an anderen Registerprojekten. Der Jahrestext ist in der Zeitschrift "Alzheimer & Co" veröffentlicht. Die Zeitschrift ist ein Fachmagazin für die Alzheimer-Krankheit und ihre Begleiter. Sie enthält Informationen über die Krankheit, die Möglichkeiten der Teilnahme am Register und die Möglichkeiten der Teilnahme an anderen Registerprojekten.



## 3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke



**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

## WIRKT: einprägnante Präventionsbotschaften für Alzheimer

**WIRKT: einprägnante Präventionsbotschaften für Alzheimer**

## 3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

## 3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**

**3 Mitarbeiter des Teams der Alzheimer Forschung an der Uniklinik Köln**



**UKK Köln für Psychiatrie und Psychotherapie**  
**Kölner Alzheimer Präventionsregister**  
 Köln, den 24. Juni 2019

**Der zweite Jahrestext**  
 Der zweite Jahrestext des KAPR (Kölner Alzheimer Präventionsregister) ist erschienen. Er enthält Informationen über die Registerarbeit, die Ergebnisse der Registerarbeit und die Möglichkeiten der Teilnahme am Register. Der Jahrestext ist in der Zeitschrift "Alzheimer & Co" veröffentlicht. Die Zeitschrift ist ein Fachmagazin für die Alzheimer-Krankheit und ihre Begleiter. Sie enthält Informationen über die Krankheit, die Möglichkeiten der Teilnahme am Register und die Möglichkeiten der Teilnahme an anderen Registerprojekten. Der Jahrestext ist in der Zeitschrift "Alzheimer & Co" veröffentlicht. Die Zeitschrift ist ein Fachmagazin für die Alzheimer-Krankheit und ihre Begleiter. Sie enthält Informationen über die Krankheit, die Möglichkeiten der Teilnahme am Register und die Möglichkeiten der Teilnahme an anderen Registerprojekten.



## 3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke



**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

## 3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

## 3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

## 3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

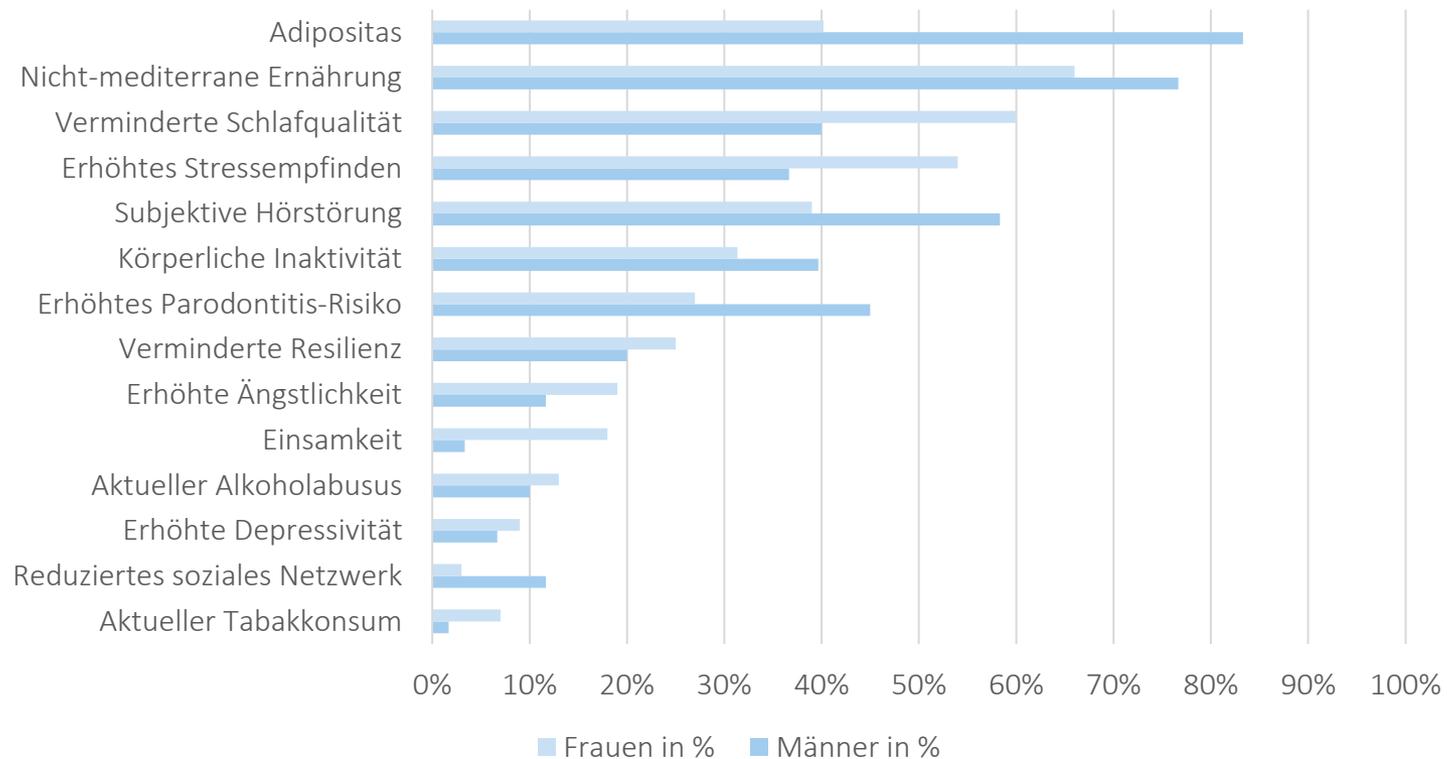
**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

## 3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke

**3 Bedürfnisse der Alzheimer von Demenzkranke**

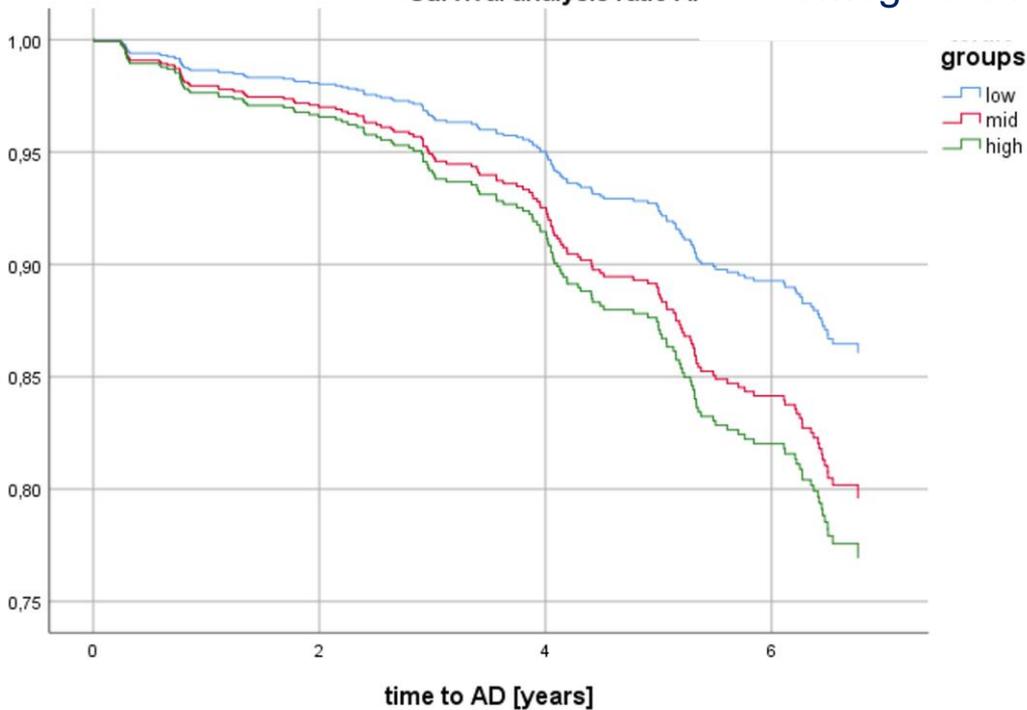
kalzreg@uk-koeln.de

# Verteilung von modifizierbaren Risikofaktoren (INSPIRATION, n=162, Alter: 64.6, SD: 8.1)



# Omega-6/3-Ratio als Risikofaktor für Demenz

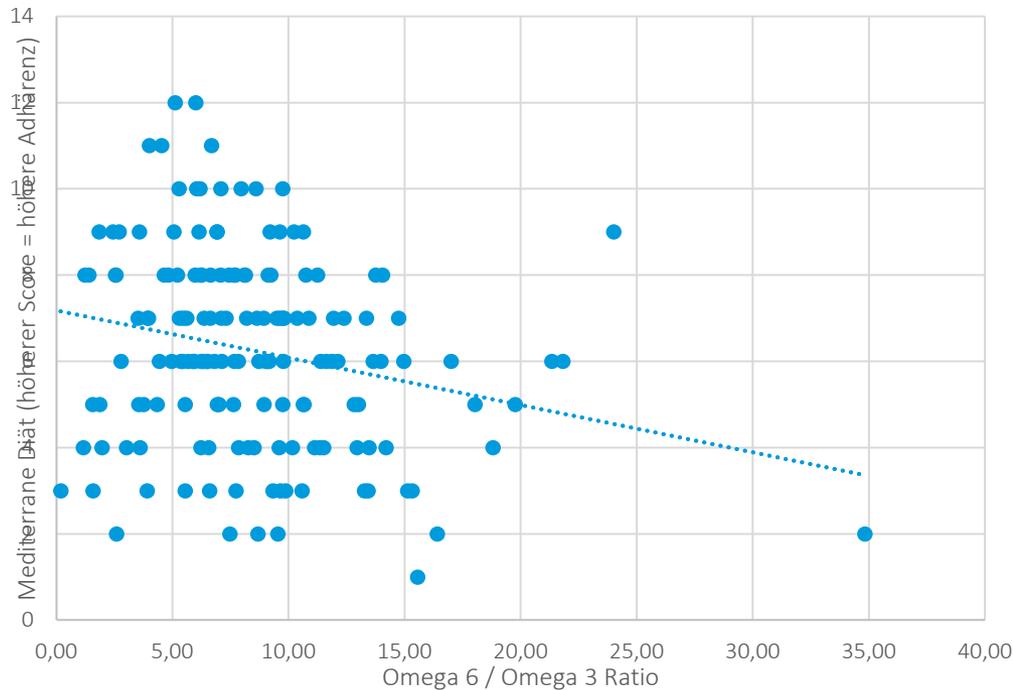
Survival analysis ratio AF Omega 6/3 ratio



AgeCoDe Studie

- Ursprüngliches Verhältnis von Omega-6 /Omega-3 Fettsäuren bei **max. 2:1**
- Aufgrund der heutigen Ernährungsweise liegt das Verhältnis in der westlichen Gesellschaft zwischen **10:1 und 20:1**
- Starkes Ungleichgewicht zwischen Omega-6 und Omega-3 Fettsäuren erhöhen das Risiko für neurodegenerative Prozesse im Gehirn und das Demenzrisiko

# Zusammenhang von mediterraner Diät und Omega-6/3-Ratio



- INSPIRATION: Bei Menschen mit westlicher Ernährung: Omega-6/Omega-3: **9,2:1**
- Je stärker die westliche Ernährung ausgeprägt war, d.h. je geringer die Adhärenz an eine mediterrane Diät, desto höher war der Omega-6 zu Omega-3 Quotient ( $r=-0.23$ ,  $p < .01$ ).

# Zusammenfassung

- Die Alzheimer Krankheit wird mit Hilfe von Biomarker zunehmend früh, auch schon im Stadium der leichten kognitiven Störung diagnostiziert.
- Zukünftig sollen digitale Tests und Blutbiomarker die Früherkennung erleichtern.
- Neue Therapien greifen erstmalig in den Krankheitsprozess ein und müssen sehr früh, im Stadium der leichten kognitiven Störung gegeben werden.
- Es besteht ein erhebliches Demenzpräventionspotenzial durch Veränderung von Lebensstilfaktoren.



***Vielen Dank !***