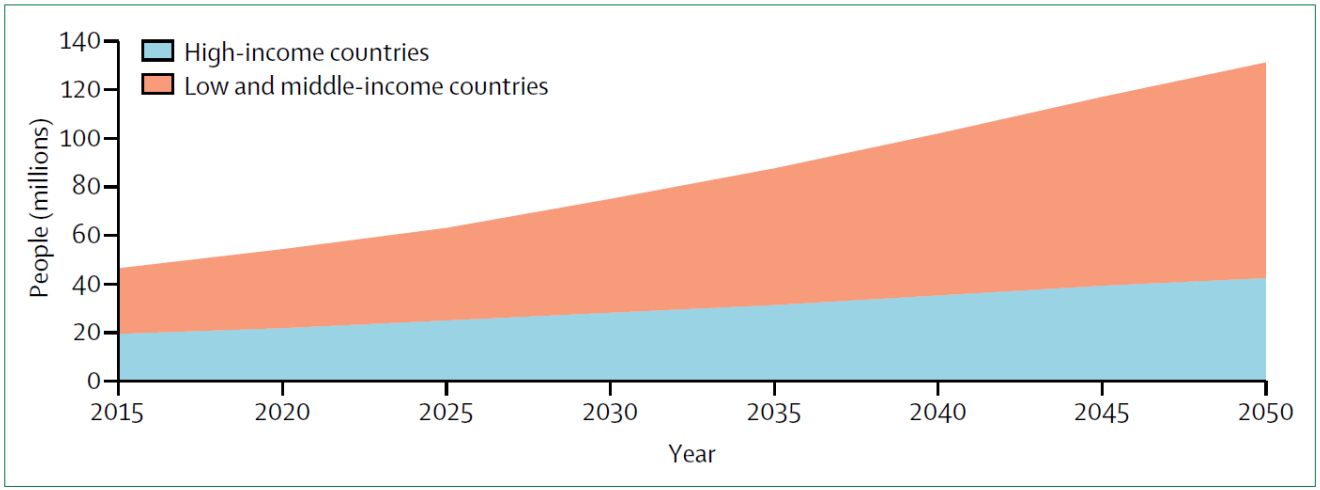
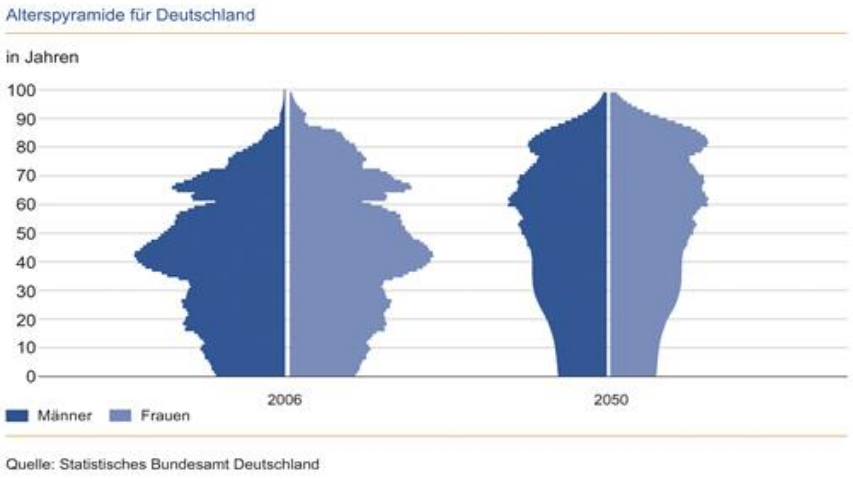
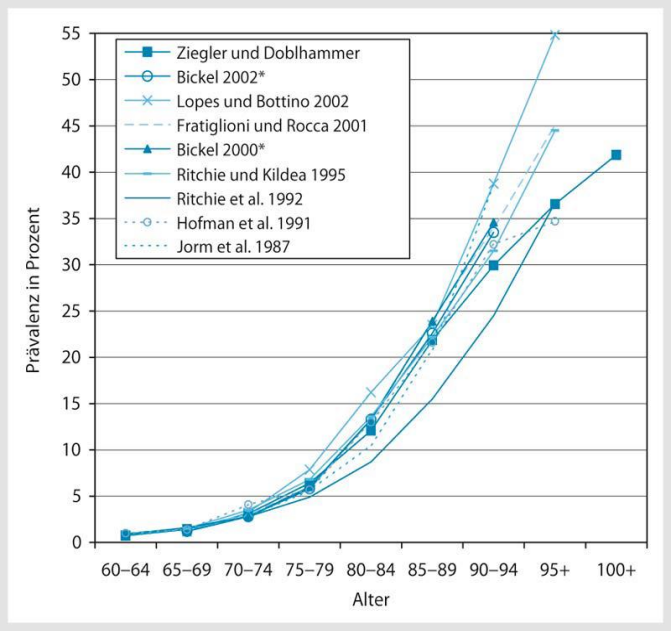
Diagnostik, Therapie und Prävention von Demenz-Erkrankungen

PD Dr. M. Axel Wollmer

Demenz-Erkrankungen nehmen absolut und mit dem Alter zu.







S3-Leitlinie Demenz; Ferri et al. Lancet 2005;366(9503):2112-7; Livingston et al., Lancet, 2017

Demenz ist ein klinisches Syndrom und keine Krankheitsentität.

! MERKE

Unter Berücksichtigung der leicht unterschiedlichen Demenz-Kriterien von DSM-IV, ICD-10 und *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) besteht das **demenzielle Syndrom** in einer **erworbenen, chronischen, komplexen kognitiven Störung,** die zumeist eine **Störung des Gedächtnisses** beinhaltet, eine **Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen** bedingt und mit **intaktem Bewusstsein** einhergeht.

Neurokognitive Störungen entwickeln sich zumeist graduell in einem Spektrum von normalen kognitiven Funktionen bis hin zur schweren Demenz

- **Normaler kognitiver Status**
- **Subjektive Gedächtnisstörung**
- **Messbare kognitive Defizite ohne alltagsrelevante Einschränkung der Lebensführung (MCI)**
- **Leichte Demenz: Kognitive Defizite mit alltagsrelevanter Einschränkung der Lebensführung aber erhaltener Fähigkeit, unabhängig zu leben**
- **Mittelgradige Demenz: Schwere mnestische Defizite mit partiellem Verlust der Fähigkeit zur selbstständigen Lebensführung.**
- **Schwere Demenz: Schwerste mnestische Defizite mit aufgehobenem Neugedächtnis und vollständigem Verlust der Fähigkeit zur selbstständigen Lebensführung.**
- **(nach ICD-10)**

„Alzheimertest“

Alzheimer Forschung Initiative e.V.

Beantworten Sie die folgenden Fragen mit „Ja“ oder „Nein“:

Frage 1: Vergessen Sie häufig wichtige Termine oder können Sie Ihren Alltag nur noch mit Erinnerungsnotizen organisieren?

Frage 2: Fällt es Ihnen schwer, Ihren Alltag vorausschauend zu planen?

Frage 3: Haben Sie zunehmend Probleme damit, alltägliche Aufgaben auszuführen und sich an den Ablauf von Routineaufgaben zu erinnern?

Frage 4: Haben Sie wiederholt Orientierungsprobleme in Ihrer vertrauten Umgebung?

Frage 5: Haben Sie große Mühe damit, vertraute Gesichter wiederzuerkennen?

Frage 6: Fällt es Ihnen schwer aktiv an einem Gespräch teilzunehmen oder einer Unterhaltung zu folgen?

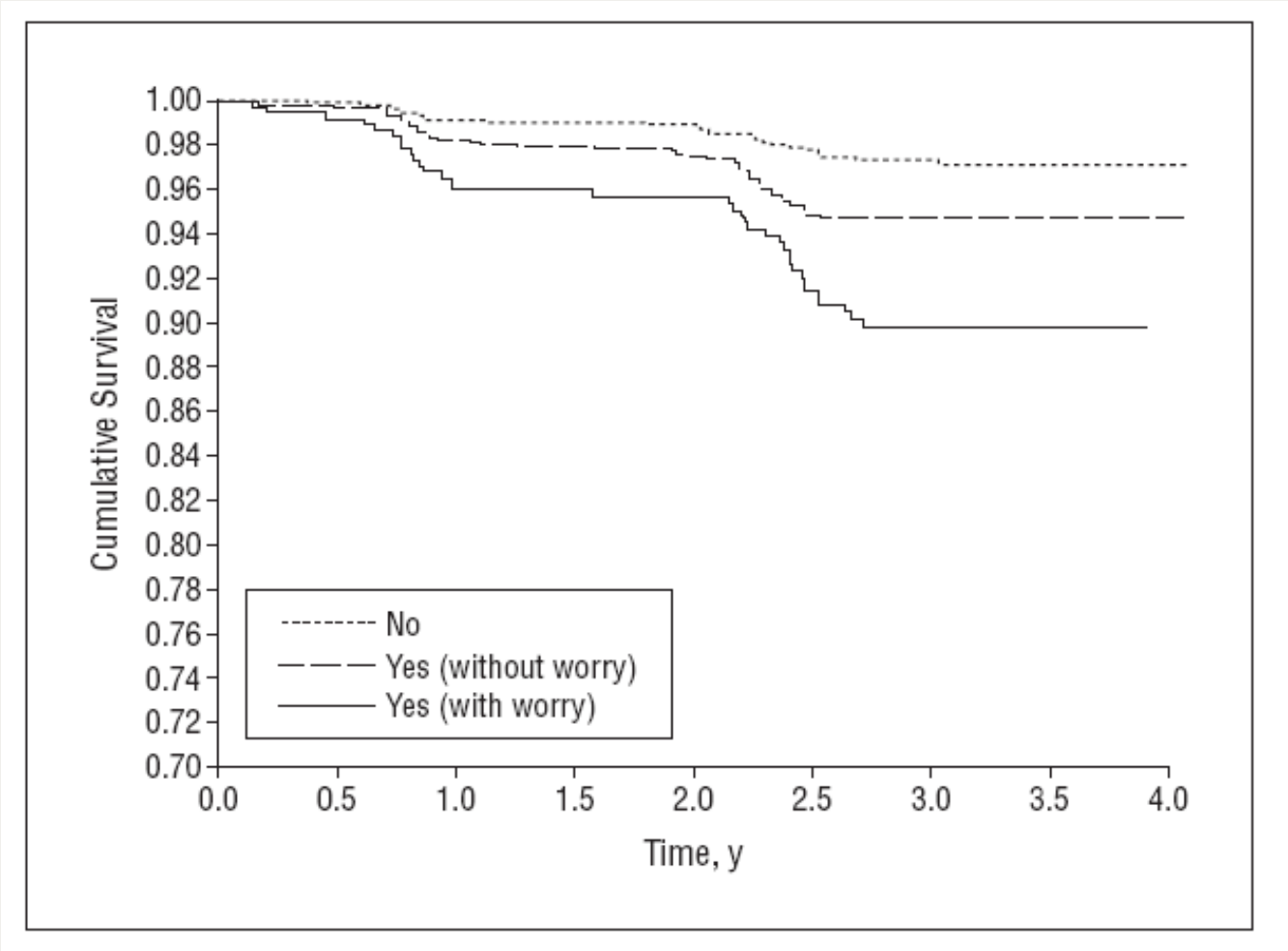
Frage 7: Verlegen Sie Gegenstände an ungewöhnliche Orte, weil Sie nicht mehr genau wissen, wozu sie gut sind?

Frage 8: Haben Sie Schwierigkeiten bei alltäglichen Entscheidungen wie zum Beispiel der angemessenen Kleiderwahl (Winterstiefel im Sommer)?

Frage 9: Ziehen Sie sich zunehmend aus Ihrem früheren sozialen Leben zurück?

Frage 10: Leiden Sie an starken Stimmungsschwankungen und haben Sie sogar den Eindruck, dass sich Ihre Persönlichkeit verändert?

Eine besorgnisserregende subjektive Gedächtnisstörung geht mit einem hohen Risiko für eine Demenz-Entwicklung in den nächsten Jahre einher.



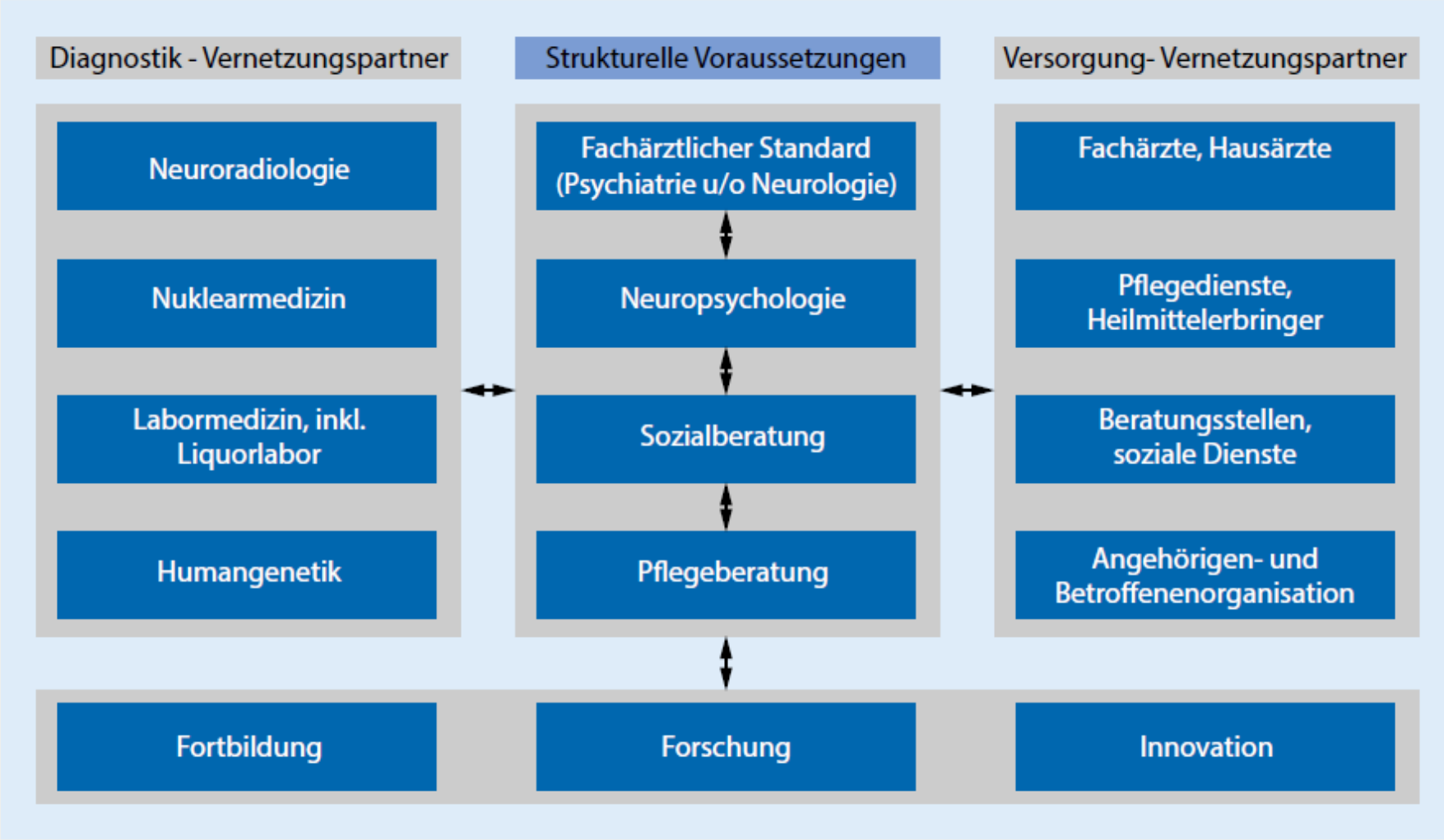
Jessen et al., Arch Gen Psychiatry, 2010; Jessen et al., Alzheimers Dement, 2022

Die Diagnostik kognitiver Störungen beinhaltet einen syndromalen und einen ätiologischen Handlungsstrang.

1 **Eine frühzeitige syndromale und ätiologische Diagnostik ist Grundlage der Behandlung und Versorgung von Patienten mit Demenzerkrankungen und deshalb allen Betroffenen zu ermöglichen.**

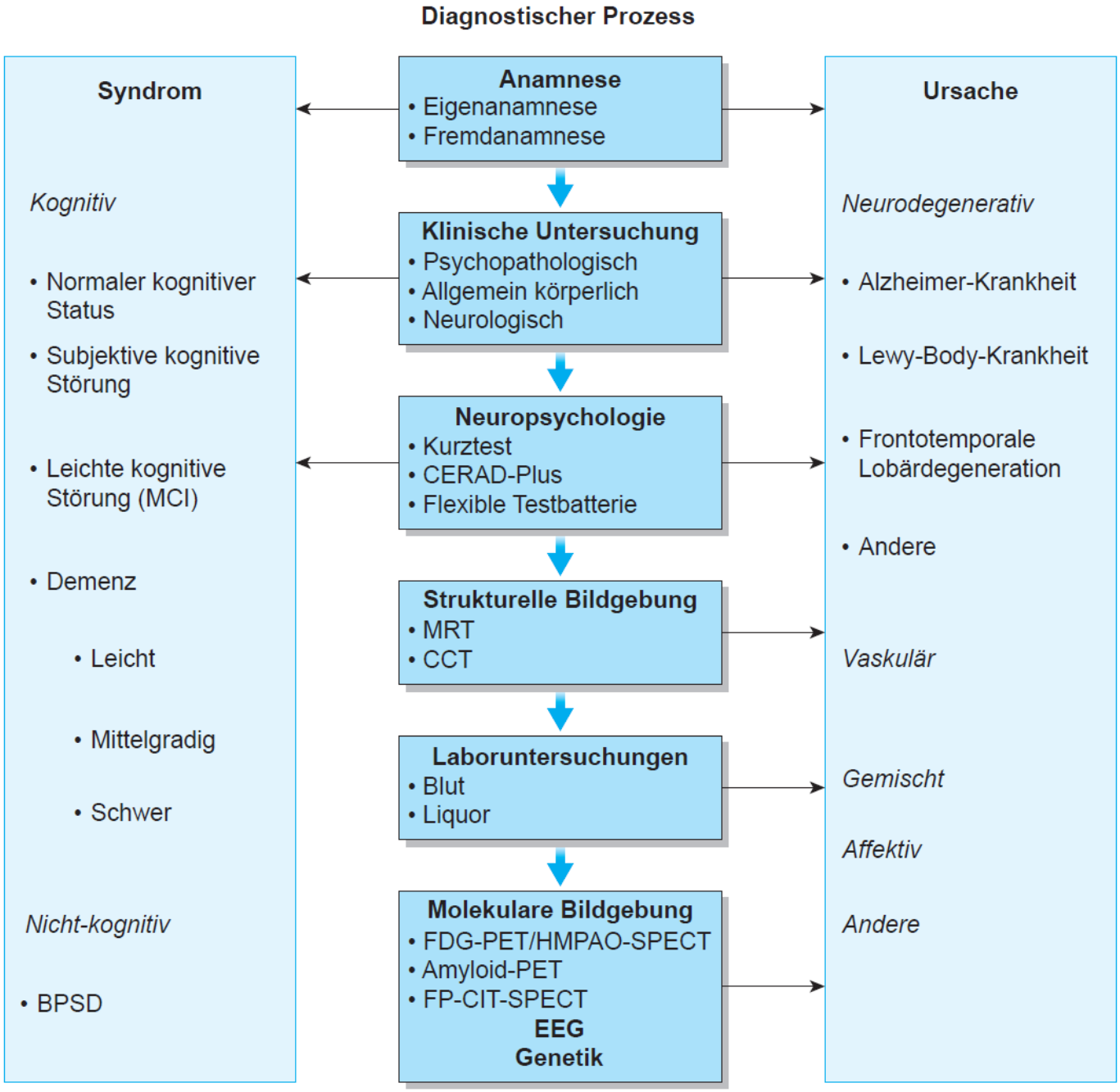
Good clinical practice, Expertenkonsens

Gedächtnisambulanzen sind ein wichtiger Knotenpunkt eines interprofessionellen und interdisziplinären Netzwerks in der Versorgung von Patienten mit neurokognitiven Störungen.

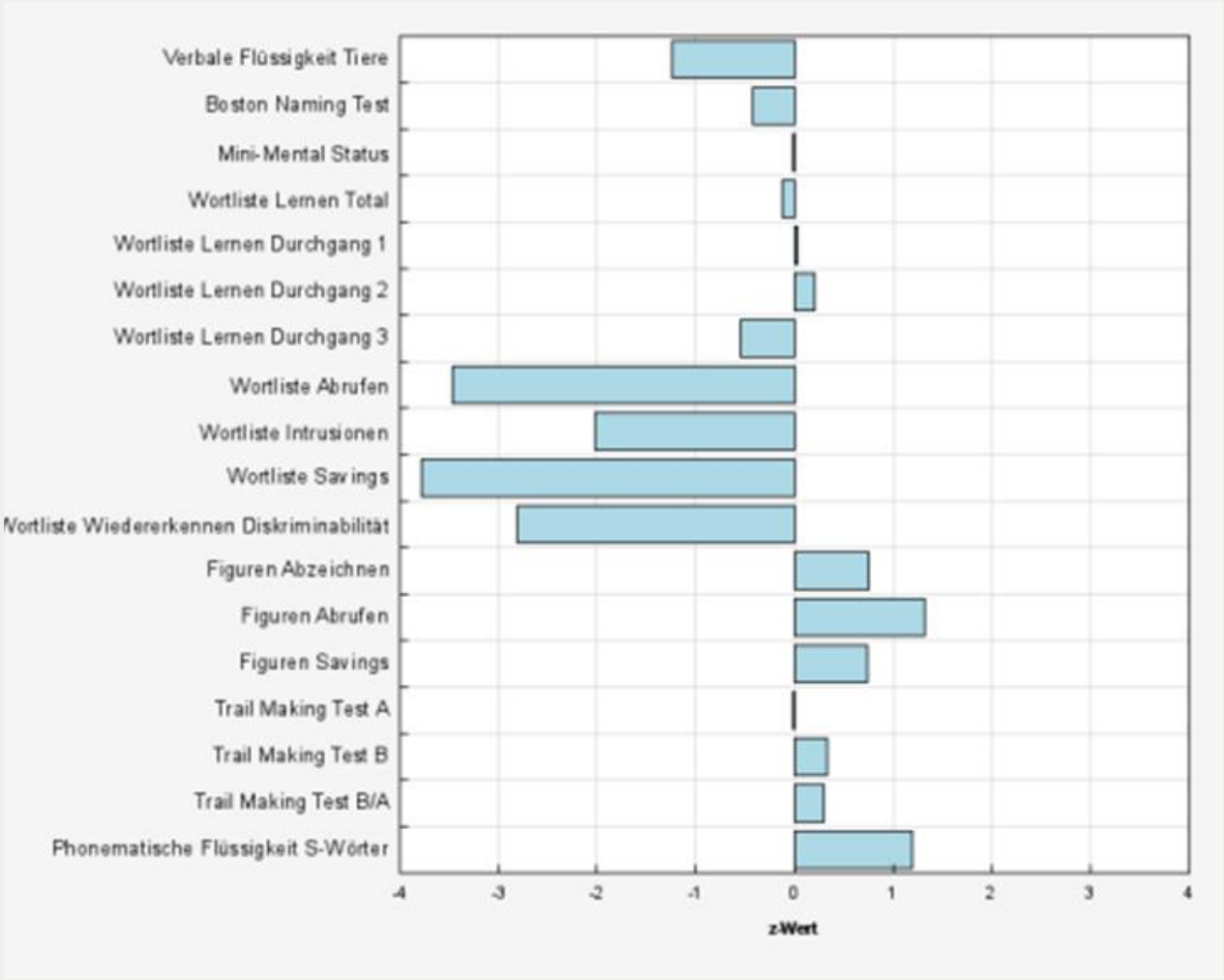


Hausner et al., Nervenarzt, 2020

Diagnostik

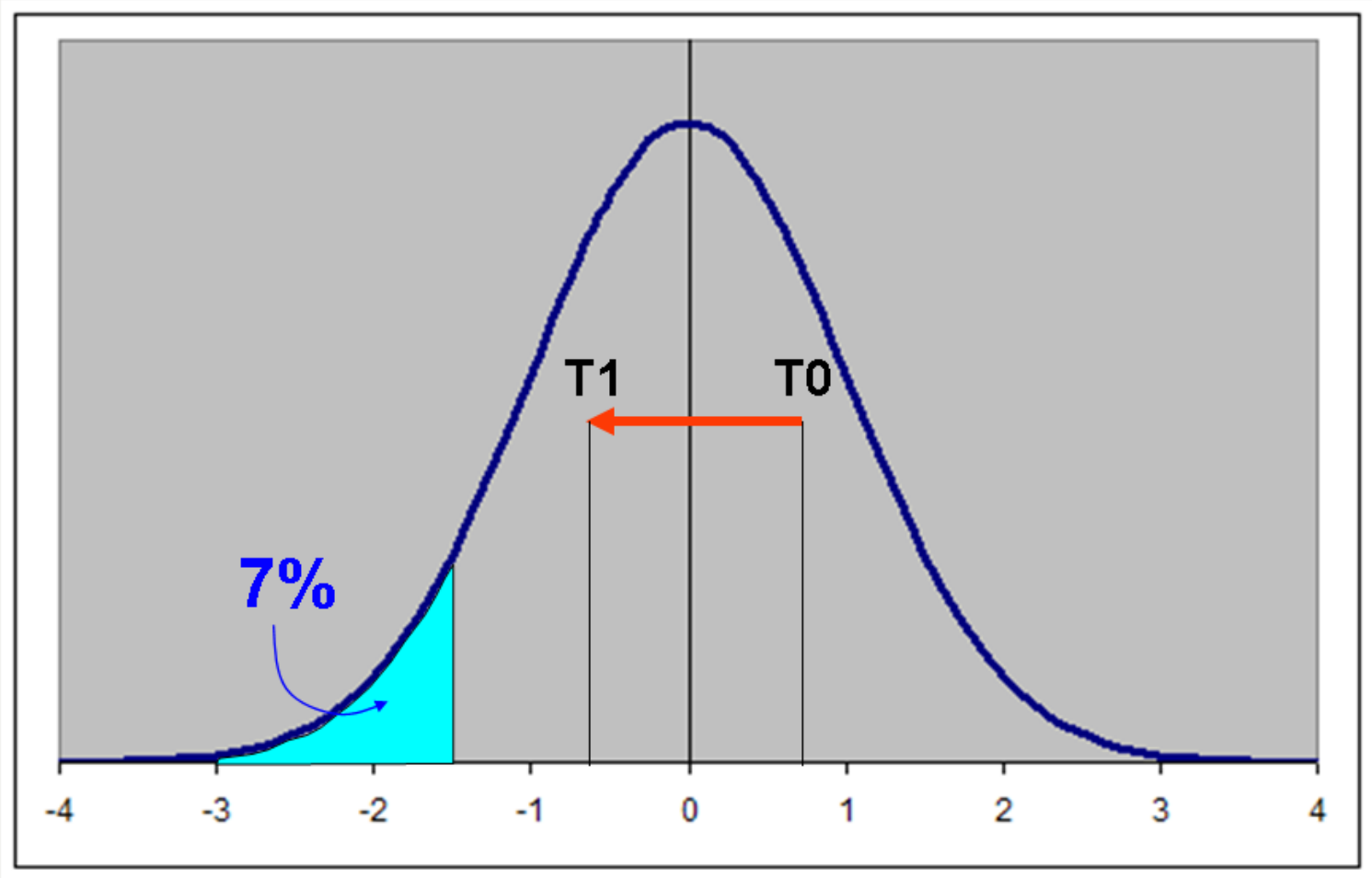

Diagnostischer Prozess
Syndrom
Kognitiv
• Normaler kognitiver Status
• Subjektive kognitive Störung
• Leichte kognitive Störung (MCI)
• Demenz
• Leicht
• Mittelgradig
• Schwer
Nicht-kognitiv
• BPSD
Anamnese
• Eigenanamnese
• Fremdanamnese
Klinische Untersuchung
• Psychopathologisch
• Allgemein körperlich
• Neurologisch
Neuropsychologie
• Kurztest
• CERAD-Plus
• Flexible Testbatterie
Strukturelle Bildgebung
• MRT
• CCT
Laboruntersuchungen
• Blut
• Liquor
Molekulare Bildgebung
• FDG-PET/HMPAO-SPECT
• Amyloid-PET
• FP-CIT-SPECT
EEG
Genetik
Ursache
Neurodegenerativ
• Alzheimer-Krankheit
• Lewy-Body-Krankheit
• Frontotemporale Lobärdegeneration
• Andere
Vaskulär
Gemischt
Affektiv
Andere

Beim *mild cognitive impairment* (MCI) bestehen objektiv messbare, aber in den Alltagsaktivitäten noch nicht einschränkende Defizite.

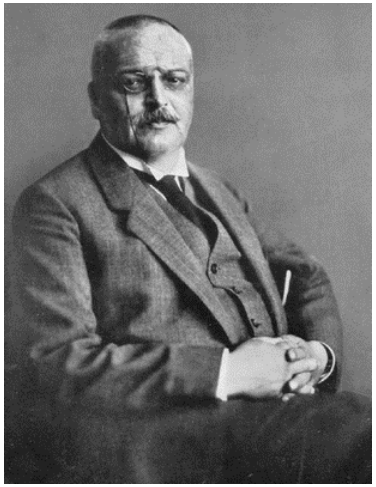


- 71-jähriger Patient
- Hohes Bildungsniveau
- MMSE 29/30
- Vollständig erhaltene Alltagskompetenzen
- Klinisch manifeste mnestische Defizite
- Leistungsprofil der CERAD-Testbatterie

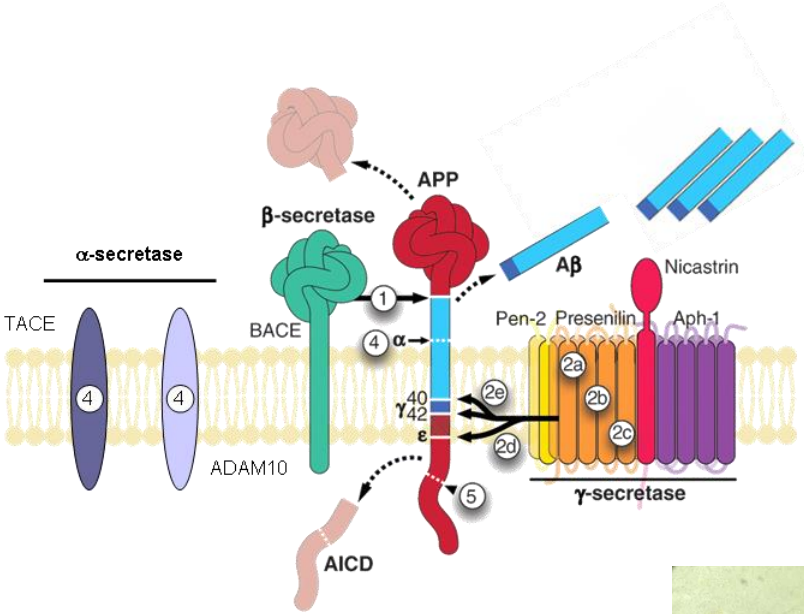
Ein normales Testergebnis schließt eine kognitive Verschlechterung nicht aus.

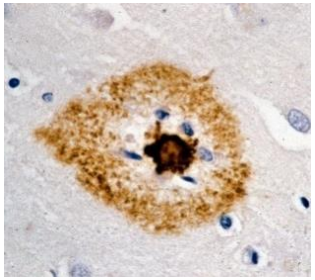


Proteinablagerungen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit.



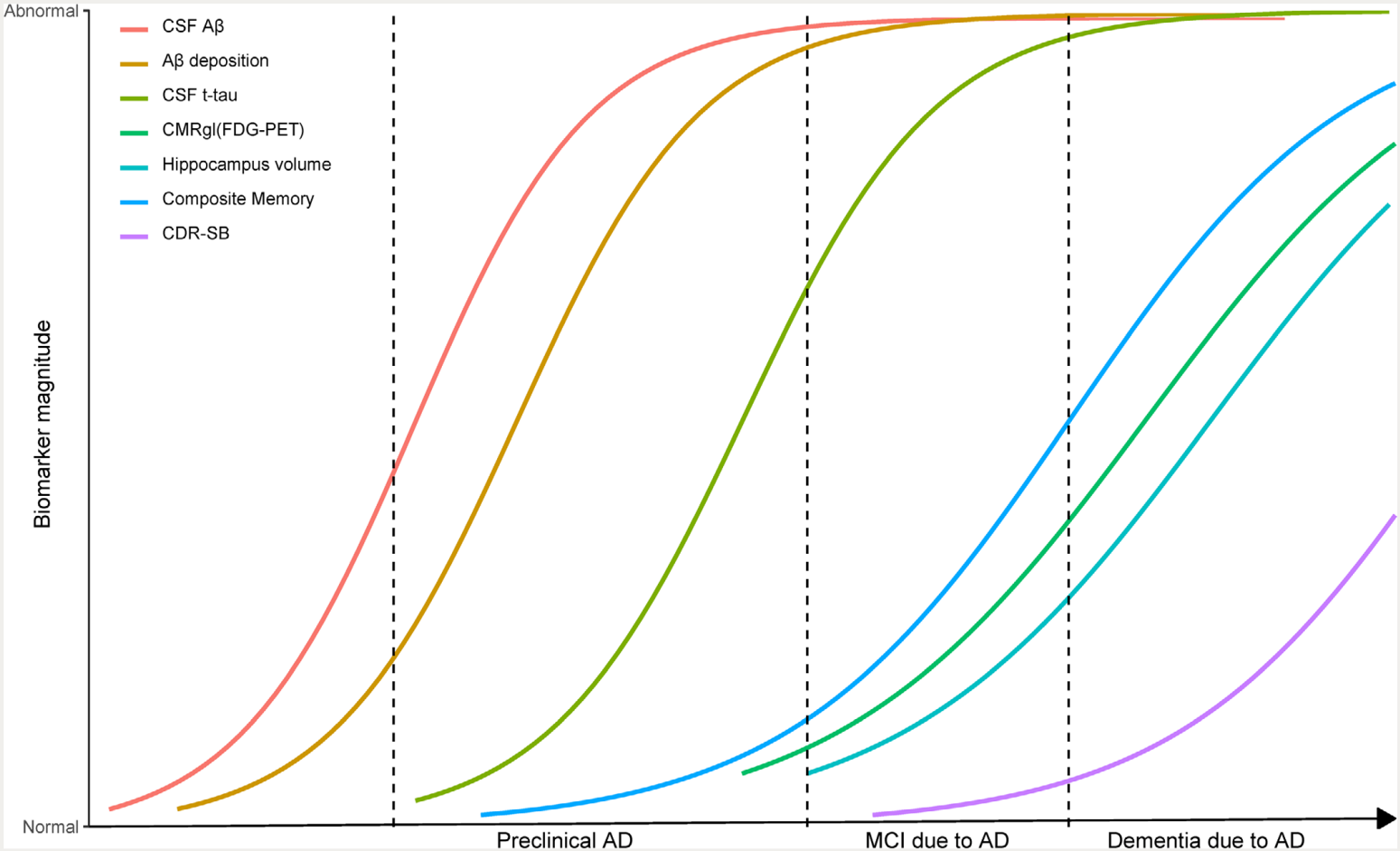
N – DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA - C





Roberson and Mucke, Science, 2006 (modifiziert); wikipedia

Bei Auftreten der frühesten Symptome der Alzheimer-Demenz ist die Alzheimer-Krankheit bereits in ein Spätstadium eingetreten.



Bateman et al., N Engl J Med, 2012; Wang et al., Alzheimer's Dement, 2020

Die Alzheimer-Krankheit wird zunehmend anhand von Biomarkern statt anhand von neurokognitiven Symptomen definiert.

ELSEVIER

CrossMark

Alzheimer's & Dementia

Alzheimer's & Dementia 14 (2018) 535-562

2018 National Institute on Aging—Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Clifford R. Jack, Jr.,[a,*], David A. Bennett[b], Kaj Blennow[c], Maria C. Carrillo[d], Billy Dunn[e], Samantha Budd Haeberlein[f], David M. Holtzman[g], William Jagust[h], Frank Jessen[i], Jason Karlawish[j], Enchi Liu[k], Jose Luis Molinuevo[l], Thomas Montine[m], Creighton Phelps[n], Katherine P. Rankin[o], Christopher C. Rowe[p], Philip Scheltens[q], Eric Siemers[r], Heather M. Snyder[d], Reisa Sperling[s]

Contributors[†]: Cerise Elliott, Eliezer Masliah, Laurie Ryan, and Nina Silverberg

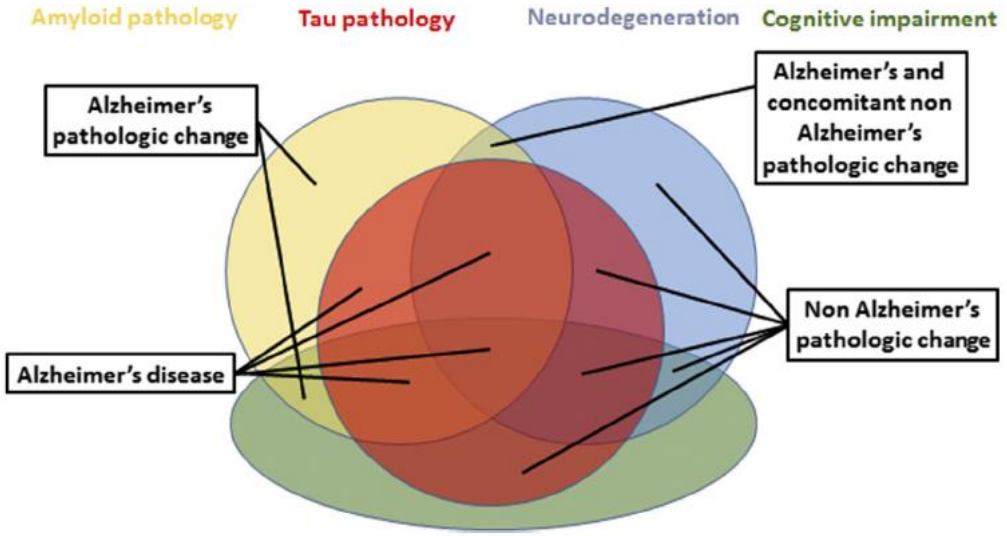
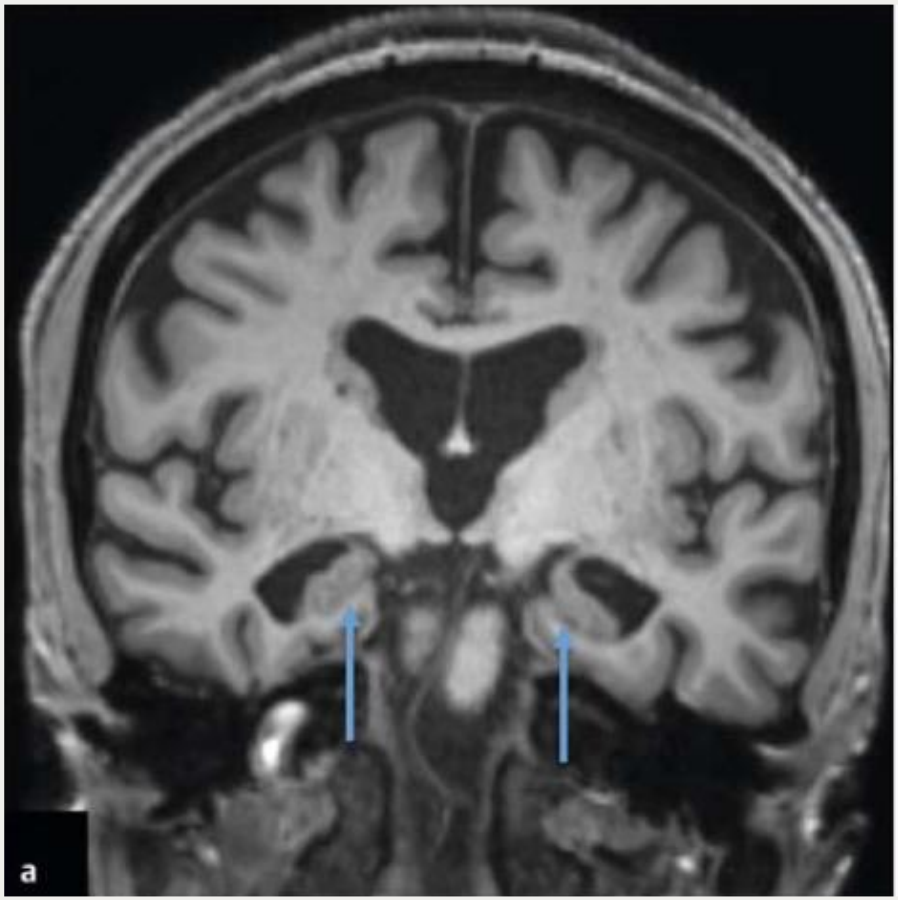


Table 2
Biomarker profiles and categories

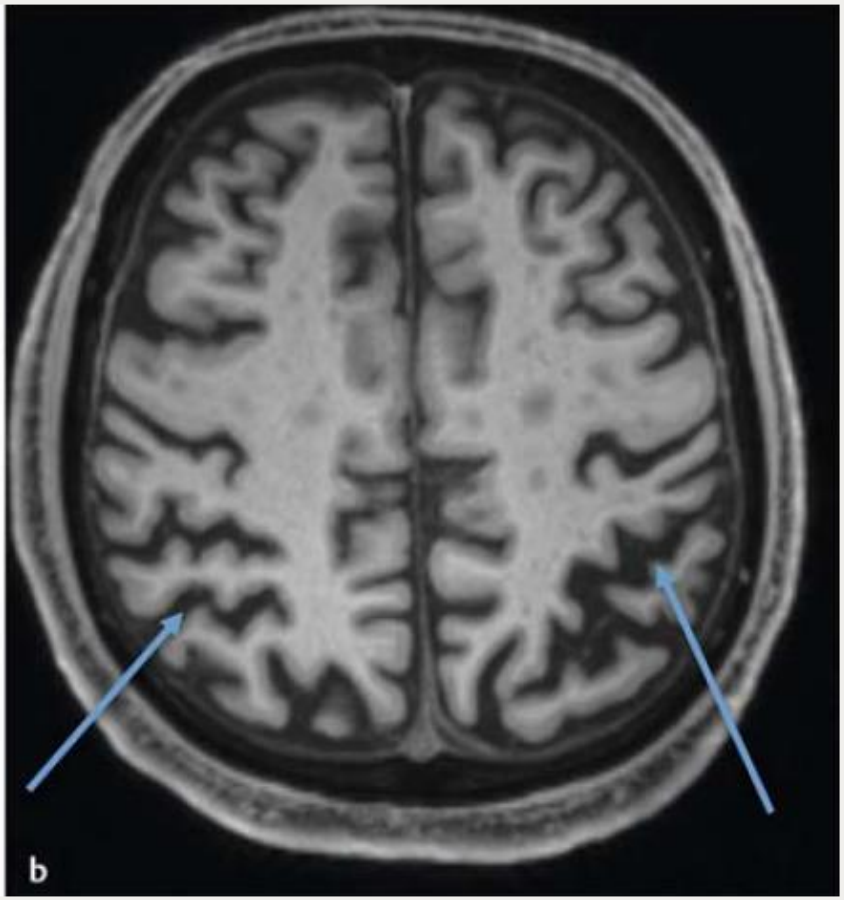
AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

- *Suspected Non-Alzheimer's Pathophysiology* (**SNAP**)
- *Primary Age-Related Tauopathy* (**PART**)
- *Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathie* (**LATE**)

Nicht nur eine mediotemporale, sondern auch eine parietale kortikale Atrophie ist typisch für eine Alzheimer-Krankheit.



Schweregrade nach Scheltens

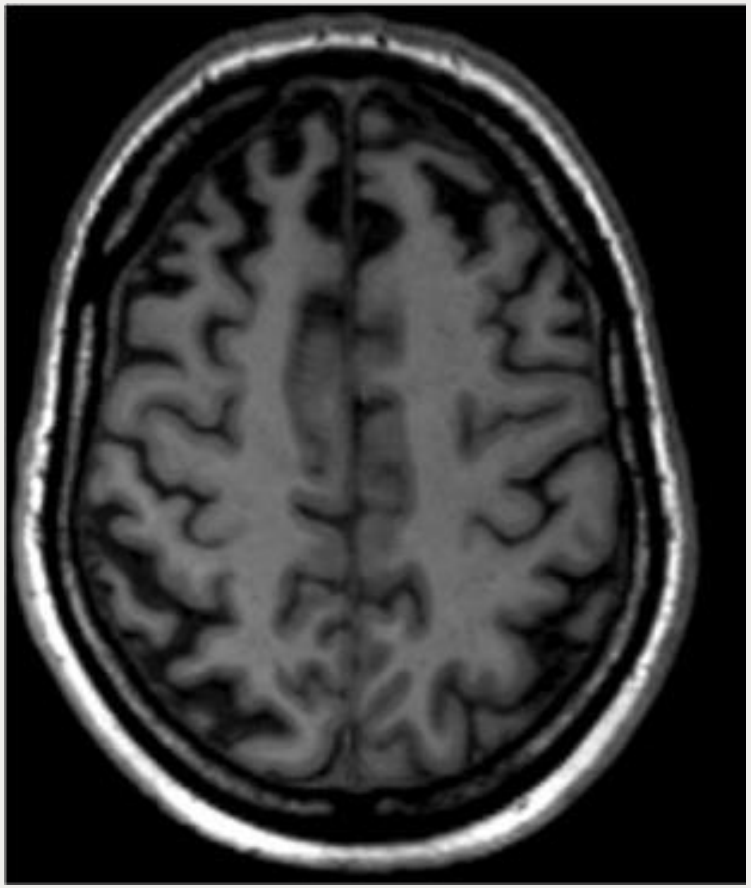


Schweregrade nach Koedam

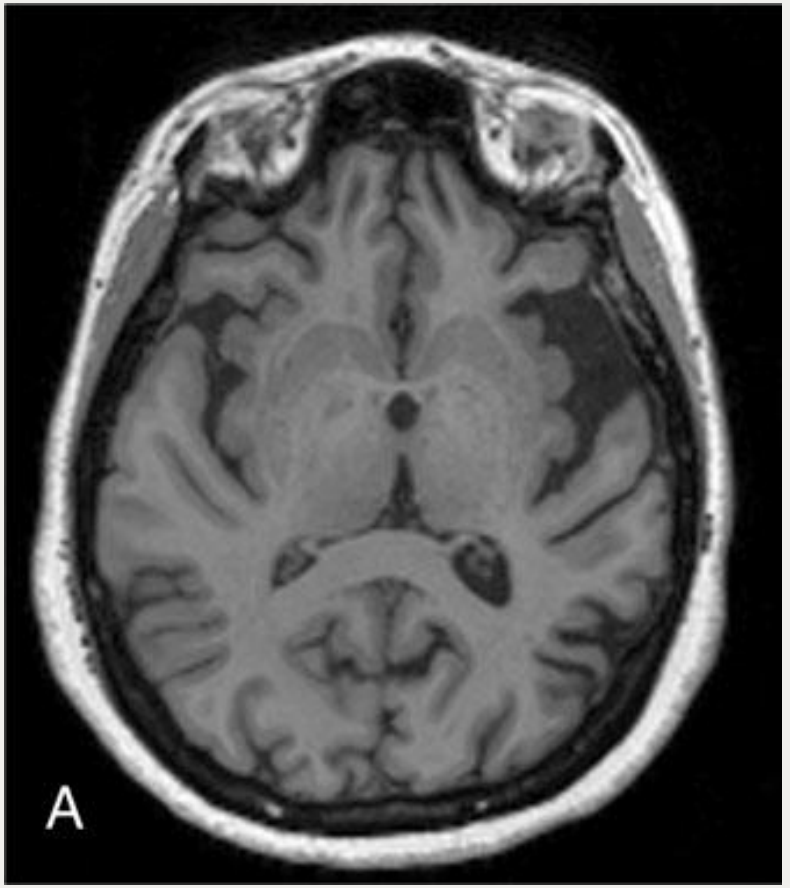
Urbach & Egger, Neurologie up2date, 2020

Umschriebene frontale oder temporale Atrophien sprechen für eine Erkrankung aus dem Spektrum der frontotemporalen Lobärdegenerationen (bvFTD, nf-avPPA, svPPA)

bvFTD

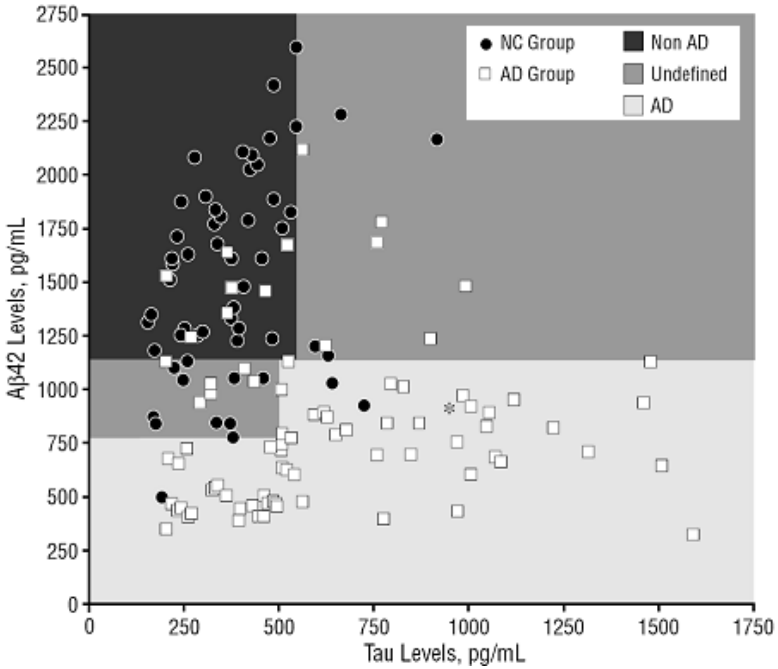


PPA



Bhogal et al., Eur Radiol, 2013

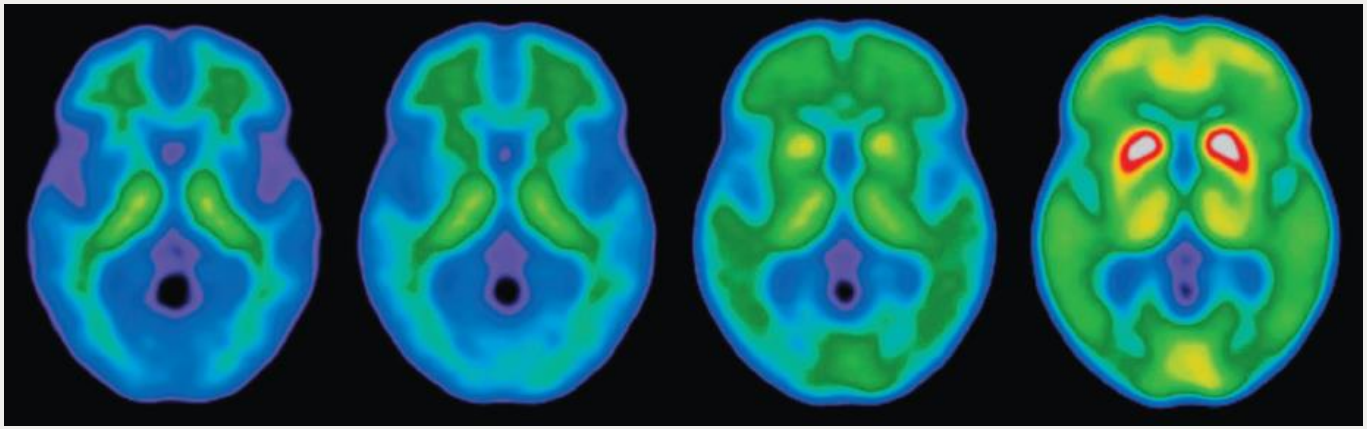
Bei der Alzheimer-Krankheit sind typischerweise die Liquor-Werte von $A\beta_{42}$ erniedrigt und von Tau erhöht.



- Erniedrigte Werte von $A\beta_{42}$ im Liquor von Alzheimer-Patienten
- Gleichzeitig erhöhte Werte von Tau/pTau
- Verbesserte Vorhersagekraft durch Einbeziehung des $A\beta_{42/40}$-Quotienten

Baldeiras et al., Alzheimer's Research & Therapy, 2018; Galasko et al. Arch Neurol. 1998; 55: 937-945; www.internationalpointofsale.com

Die β-Amyloidose des Gehirns kann heute mit der Positronenemissionstomographie (PET) in vivo nachgewiesen werden.

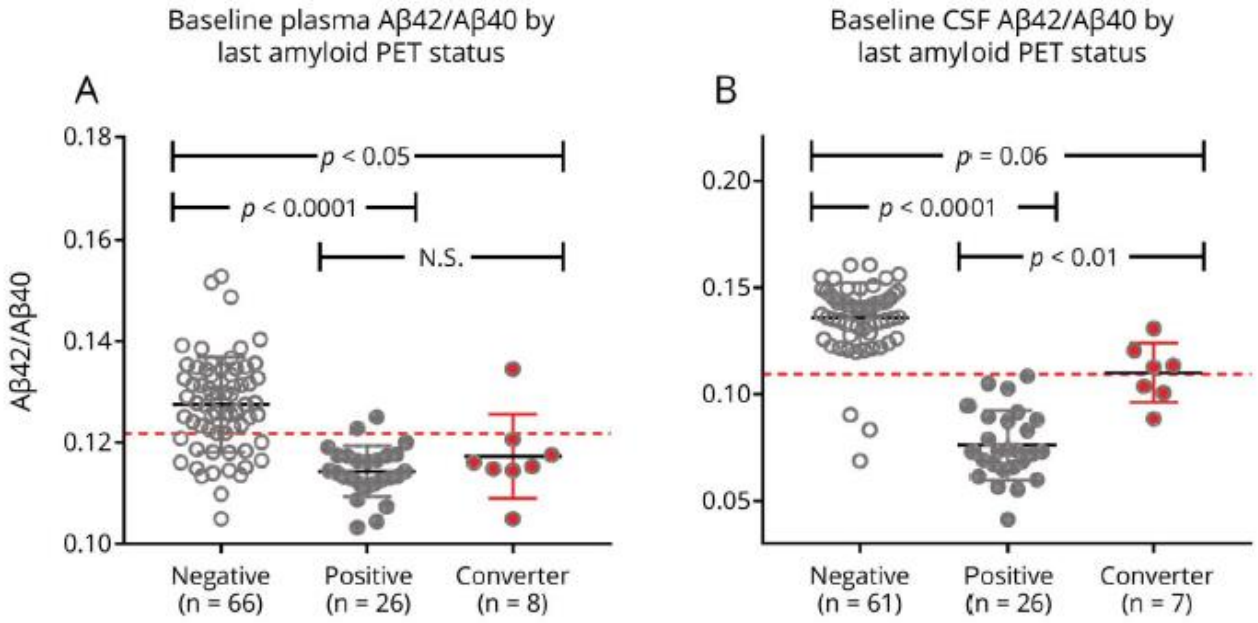


F^{18}-markiertes Florbetapir, Florbetaben, Flutemetamol

- Objektivierbare persistierende oder progrediente Gedächtnisprobleme und auffällige Ergebnisse in einer kognitiven Testung
- Nicht-typische klinische Demenz-Präsentation
- Atypisch junges Alter (< 65 Jahre) des Auftretens einer Demenz

Miller, Science, 2012; Johnson et al., Alzheimers Dement, 2013

In den USA ist kürzlich ein erster Test zur Bestimmung von $A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$ im Blutplasma zugelassen worden.

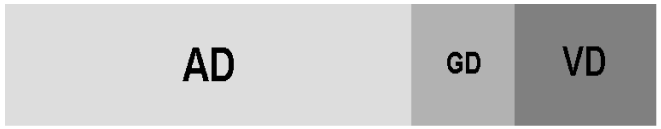


Immunpräzipitation/Massenspektrometrie

- NFL
- pTau217

Schindler et al., Neurology, 2019; Li et al., Neurology, 2022

Bei neurokognitiven Störungen ist eine gemischte Neuropathologie mit degenerativen und vaskulären Anteilen eher die Regel, als die Ausnahme.



50-70 % Alzheimer-Demenz

15-25 % Vaskuläre Demenz

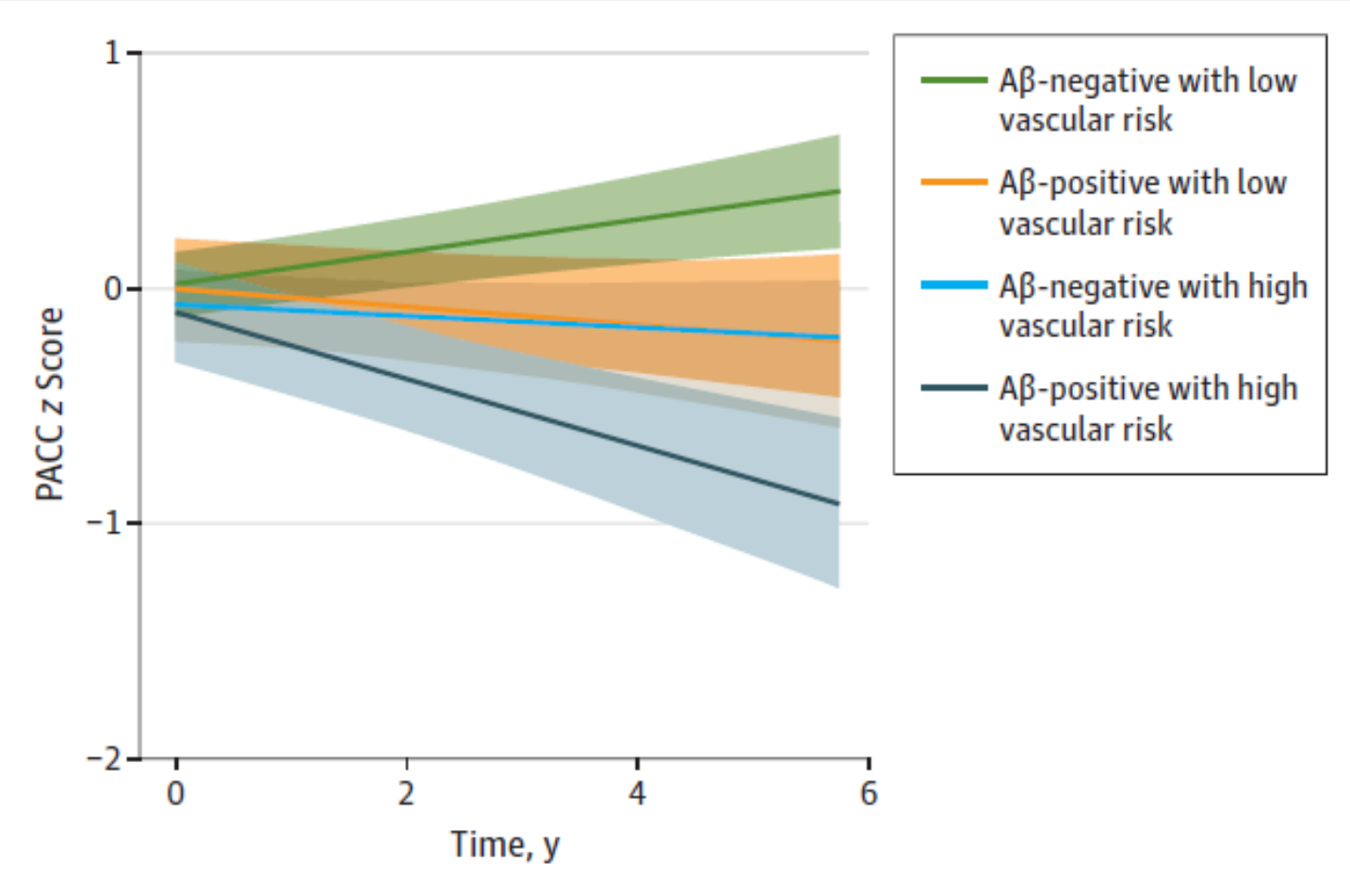
9-15 % Gemischte Demenz

30-80 % Gemischte Pathologie

"*A man is as old as his arteries*" Thomas Sydenham (1624-1689)

Qiu et al., Curr Opin Psychiatry, 2007; Jellinger et Attems, J Neurol Sci, 2007; Toledo et al., Brain 2013; Kapasi et al., Acta Neuropathol 2017; wikipedia

Amyloid-Pathologie und vaskuläre Faktoren tragen synergistisch zu altersassoziierten kognitiven Defiziten bei.



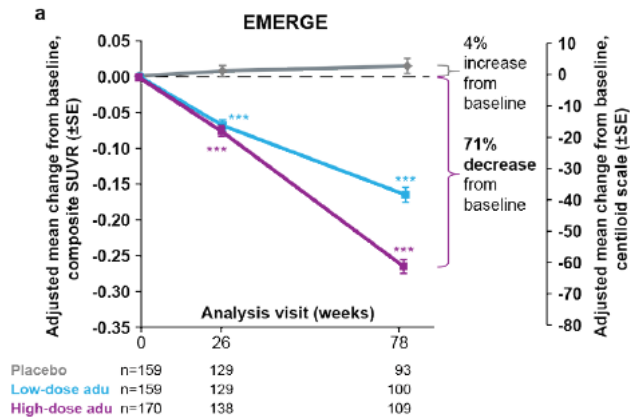
Toledo et al., Brain 2013; Rabin et al., JAMA Neurology, 2018

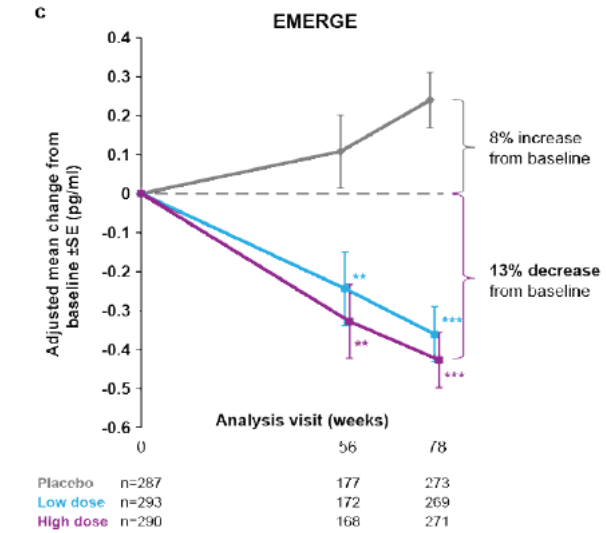
In den USA ist Aducanumab aktuell für die Behandlung eines MCI oder einer leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit zugelassen.

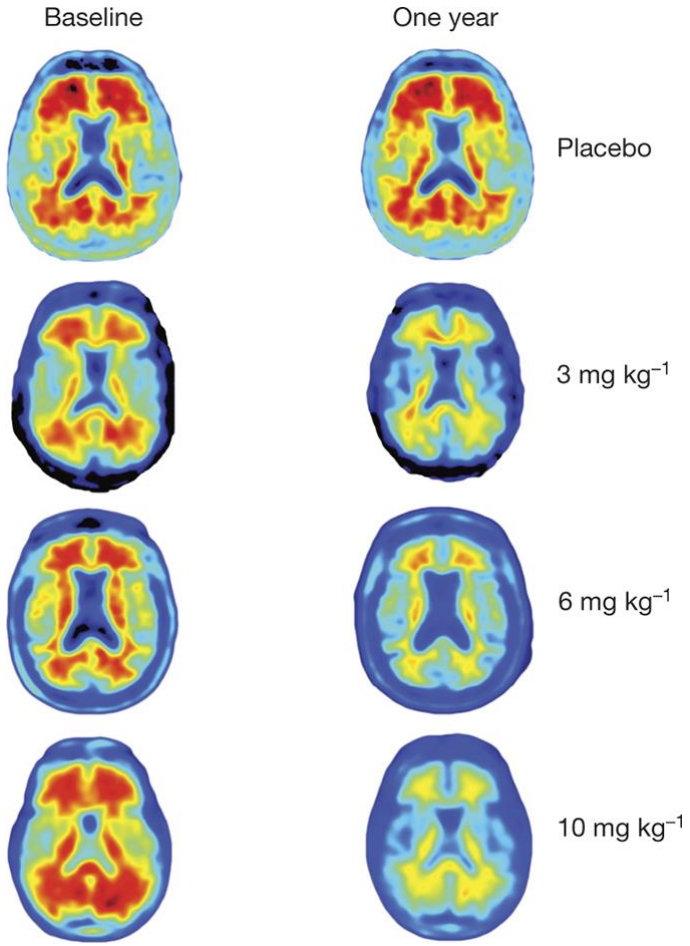
FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Aducanumab führt zu einer deutlichen Reduktion der Alzheimer-Pathologie.

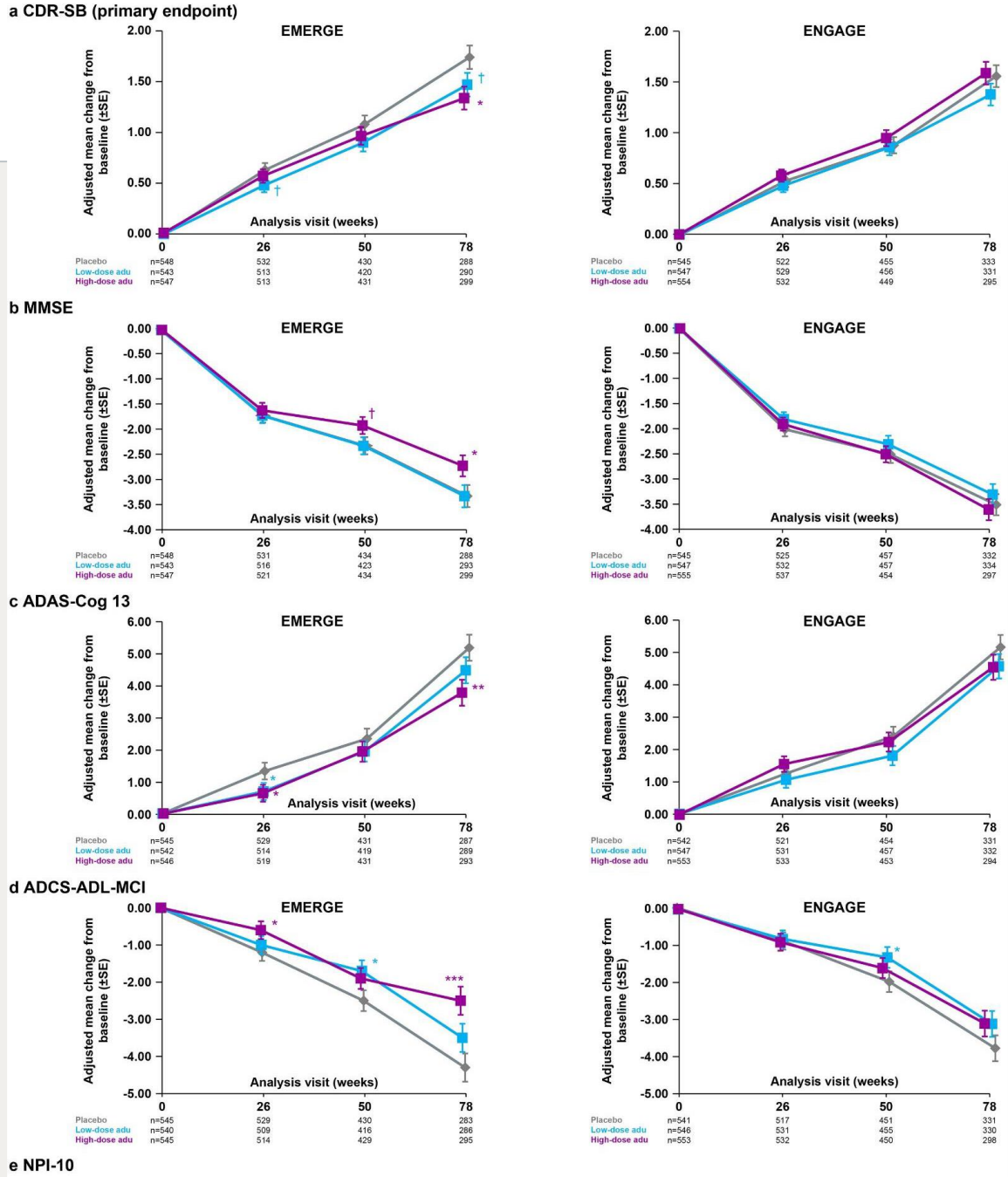






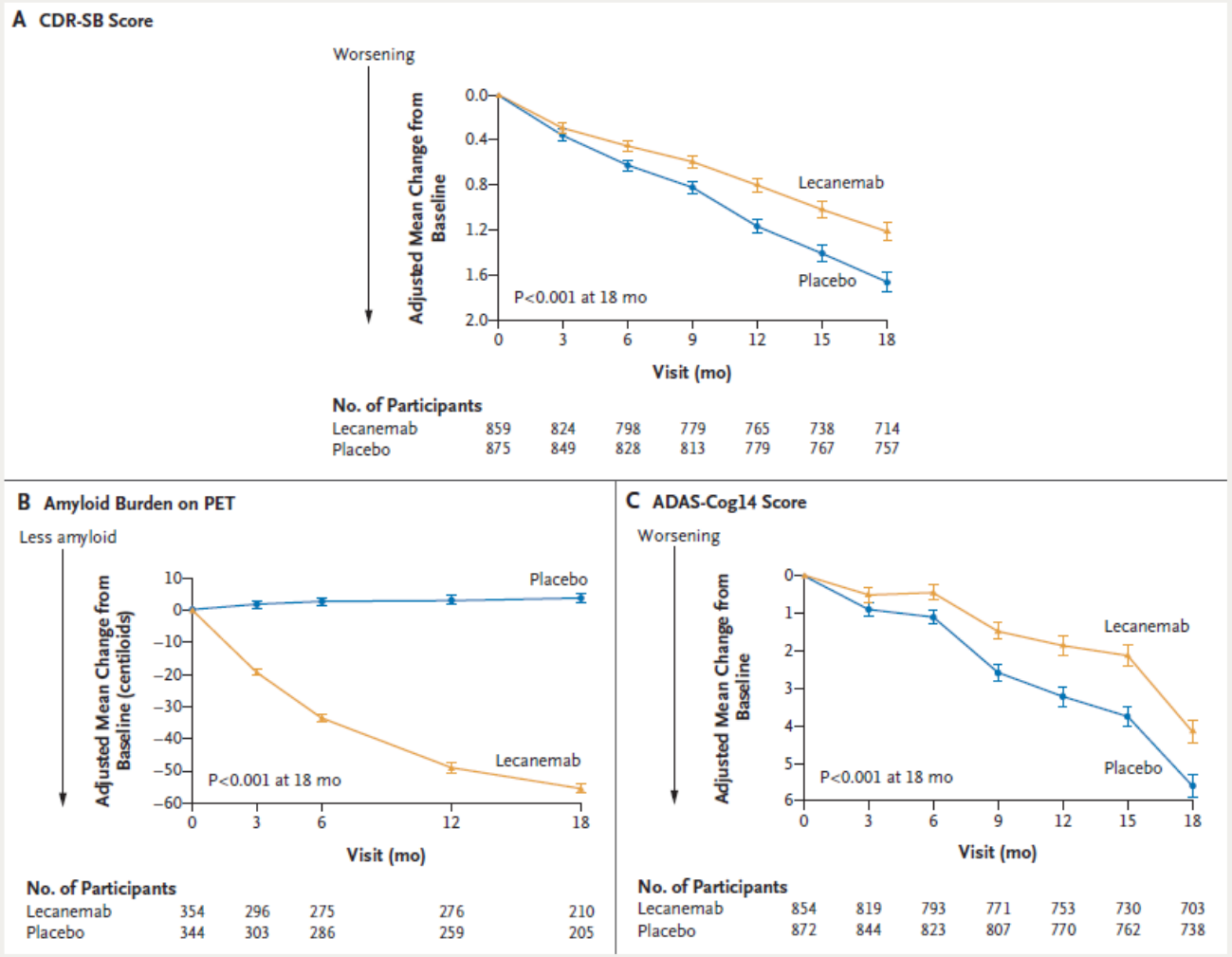
Sevigny et al., Nature, 2016; Haeberlein et al., J Prev Alz Dis, 2022

Bei MCI oder leichter Demenz aufgrund einer Alzheimer-Krankheit hat Aducanumab innerhalb von 78 Wochen keinen überzeugenden klinischen Effekt.



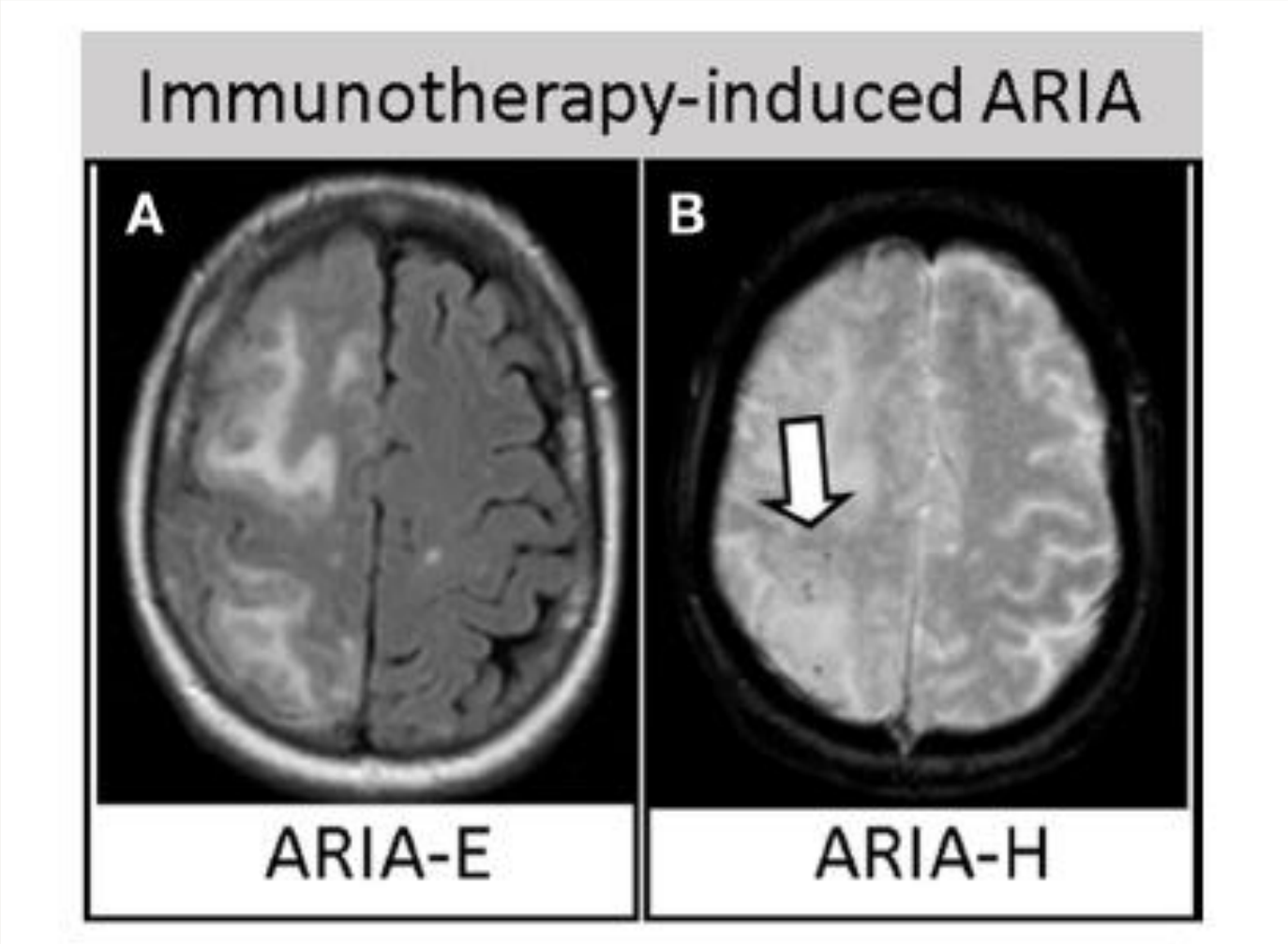
Haeberlein et al., J Prev Alz Dis, 2022

Lecanemab reduiziert die Amyloid-Last deutlich und hat in einer Phase III Studie die kognitive Verschlechterung bei Patienten mit MCI oder leichter Demenz bei Alzheimer-Krankheit signifikant verlangsamt; der Antikörper ist inzwischen in den USA zugelassen.



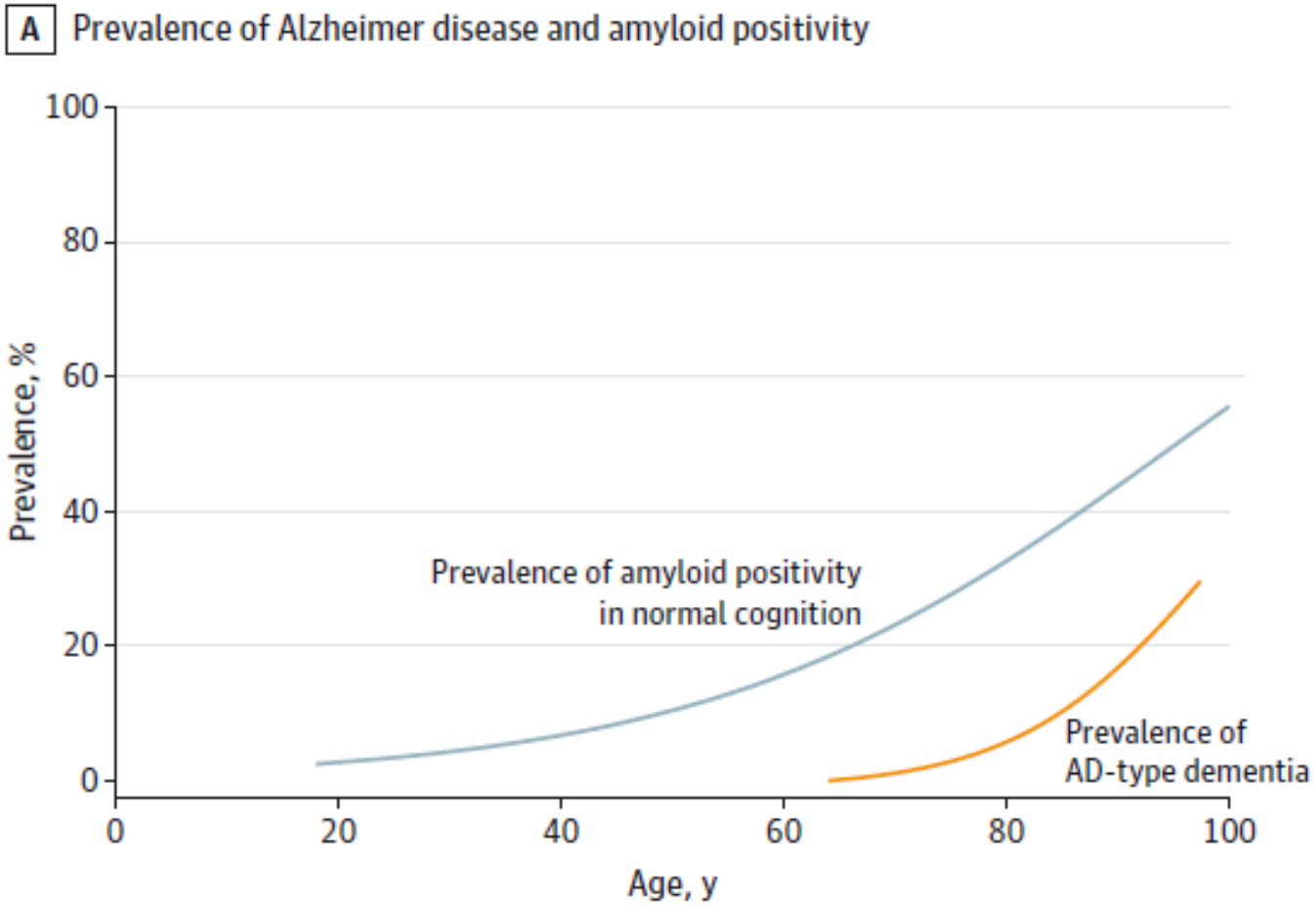
van Dyck et al., N Engl J Med, 2022

Aβ-Antikörper können in der Regel asymptomatische, reversible und gut behandelbare *Amyloid-related imaging abnormalities* (ARIA) als Nebenwirkung hervorrufen.



DiFrancesco Frontiers in Neurology, 2015

Wahrscheinlich liegt das größte Potential anti-amyloider Behandlungsansätze in einer präsymptomatischen, präventiven Anwendung.



Jansen et al., JAMA. 2015

Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Donepezil haben stärkere symptomatische Effekte als Aducanumab und einen Empfehlungsgrad B für die Behandlung der leichten bis mittelgradigen Alzheimer-Demenz.

Review: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease

Comparison: 1 Donepezil (10 mg/day) versus placebo

Outcome: 2 MMSE (change from baseline at 24-26 weeks) ITT-LOCF

Study or subgroup	donepezil N	Mean(SD)	placebo N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 donepezil (10 mg/d) at 24 weeks							
Black 2007	150	0.65 (3.31)	141	-0.03 (3.32)		17.7 %	0.68 [-0.08, 1.44]
Feldman 2001	131	1.35 (4.01)	139	-0.44 (3.99)		11.3 %	1.79 [0.84, 2.74]
Jia 2017	150	1.7 (3.3)	151	1 (3.44)		17.7 %	0.70 [-0.06, 1.46]
Rogers 1998b	150	0.39 (3.1)	154	-0.97 (3.1)		21.2 %	1.36 [0.66, 2.06]
Seltzer 2004	91	1.33 (3.44)	55	0.09 (3.05)		8.9 %	1.24 [0.17, 2.31]
Tariot 2001	103	-0.1 (4.05)	102	-0.81 (4.03)		8.4 %	0.71 [-0.40, 1.82]
Winblad 2006	120	1.1 (3.3)	120	0.1 (3.3)		14.8 %	1.00 [0.17, 1.83]
Subtotal (95% CI)	**895**		**862**			**100.0 %**	**1.05 [0.73, 1.37]**

Heterogeneity: $Chi^2 = 5.28$, $df = 6$ ($P = 0.51$); $I^2 = 0.0\%$

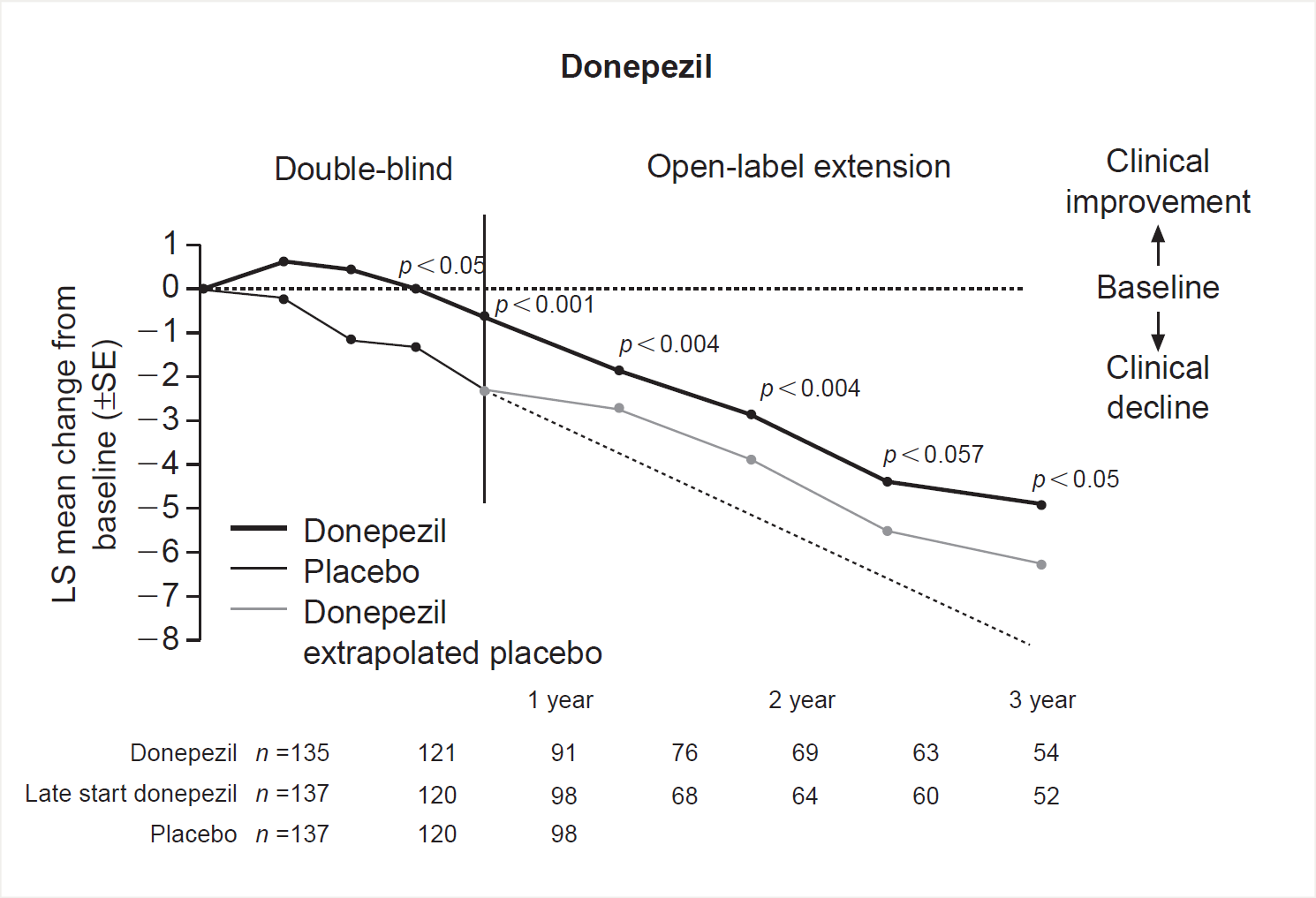
Test for overall effect: $Z = 6.43$ ($P < 0.00001$)

-4 -2 0 2 4

Donepezil 1.05 vs. Aducanumab 0.6

Birks & Harvey, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018

AchE-I sind für die leichte bis mittelgradige Alzheimer-Demenz (MMSE 10-26) zugelassen und können bei konsequenter Anwendung den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.



Winblad et al., 2003

Die Behandlung mit AchE-I ist in der Regel gut verträglich und sicher, auch wenn therapielimitierende Nebenwirkungen auftreten können.

•Häufig

gastrointestinale Symptome wie Erbrechen, Übelkeit und Diarrhö vor allem in der Titrationsphase, durch langsames Aufdosieren teilweise vermeidbar

•Ebenfalls relevant

Appetitlosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Bradykardie, Synkopen, Muskelkrämpfe.

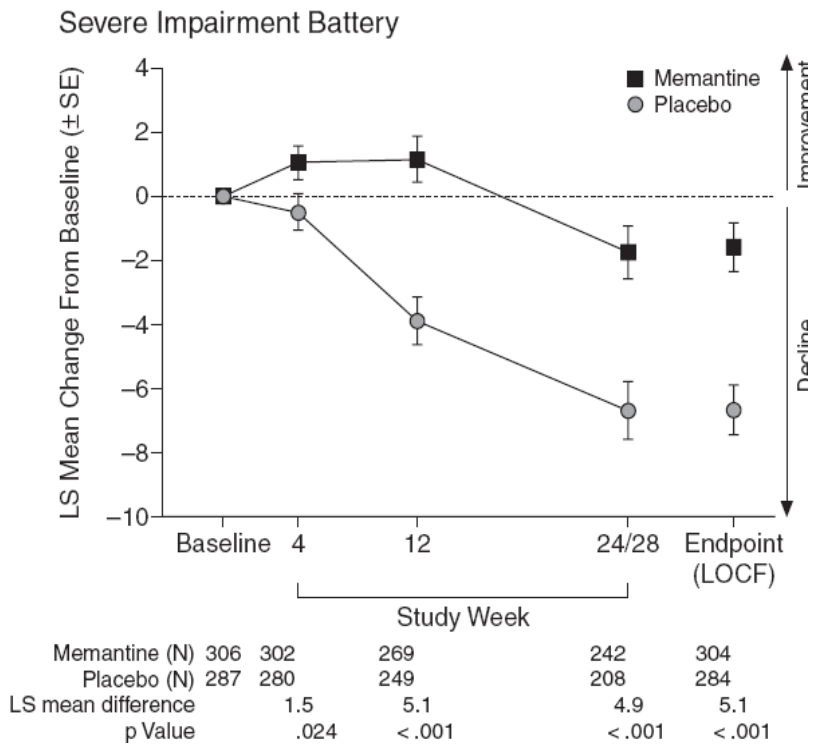
•Verstärkung

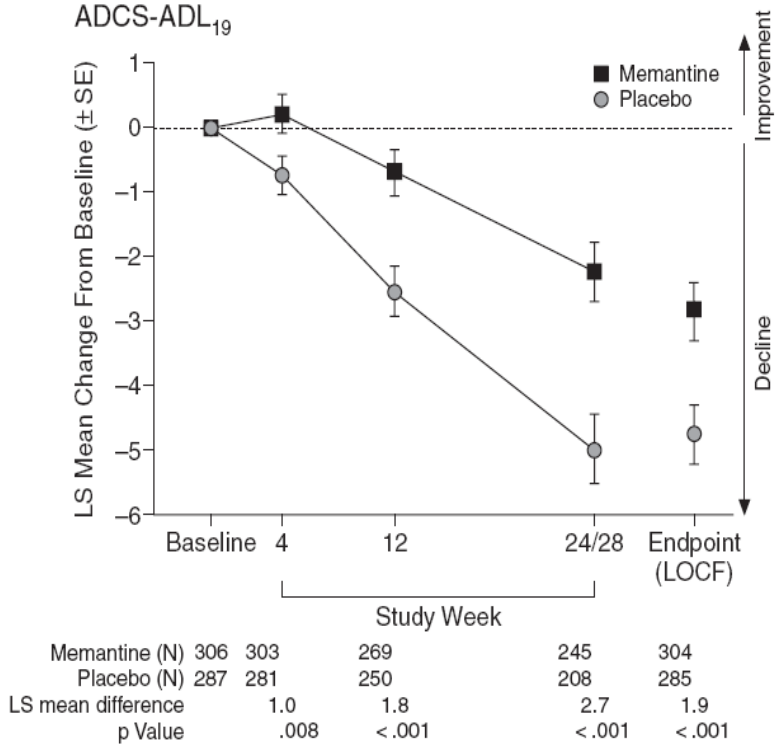
Bradykardie, supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen (AV-Block), gastroduodenale Ulkuskrankheit, obstruktive Lungenerkrankungen, Symptome einer Parkinson-Krankheit (insbesondere Tremor)

•Cave

AchE-I nicht einsetzen bei AV-Block ≥ Grad II, Bradykardie < 50/min, akuter Ulkuskrankheit, gastrointestinalen Blutungen in der Anamnese

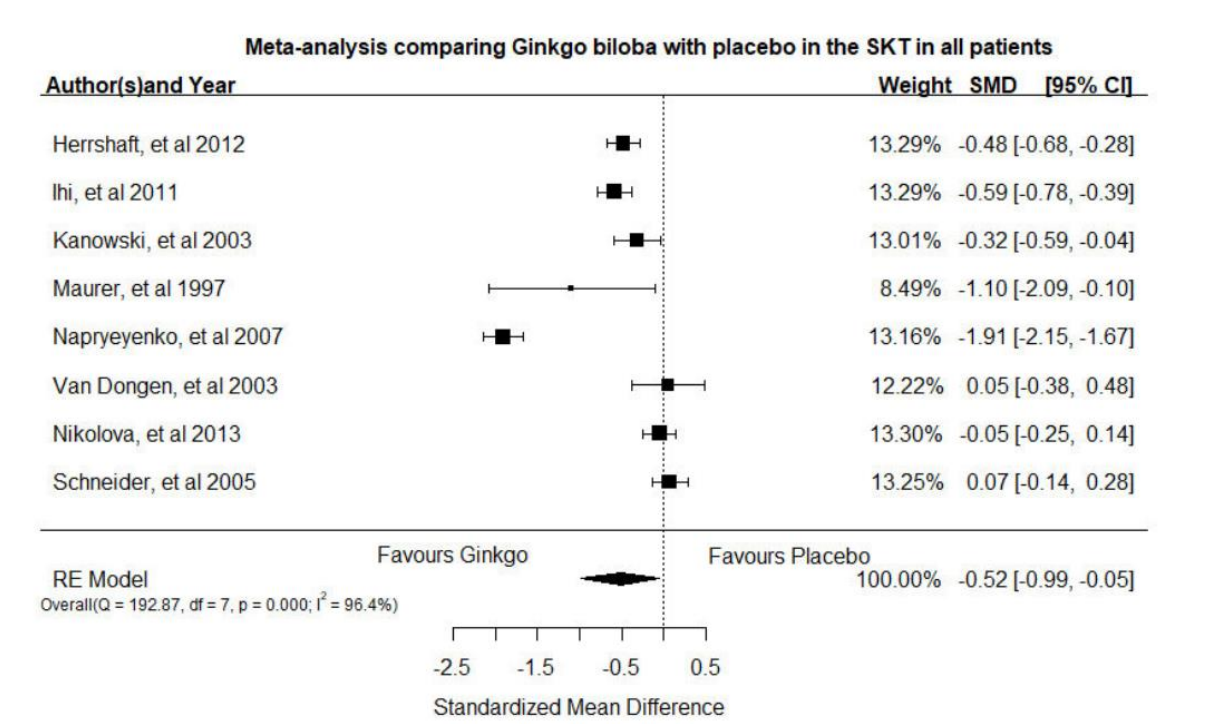
Memantin kann kognitive Funktionen und Alltagskompetenzen bei mittelgradiger bis schwerer Alzheimer-Demenz (MMSE 3-19) günstig beeinflussen.





Wilcock et al., J Clin Psychiatry, 2008

EGb 761® ist für die Behandlung von primär degenerativen und vaskulären neurokognitiven Störungen zugelassen und sollte in einer Dosis von 240 mg am Tag gegeben werden.



42 **Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba EGb 761 auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen. Eine Behandlung kann erwogen werden.**

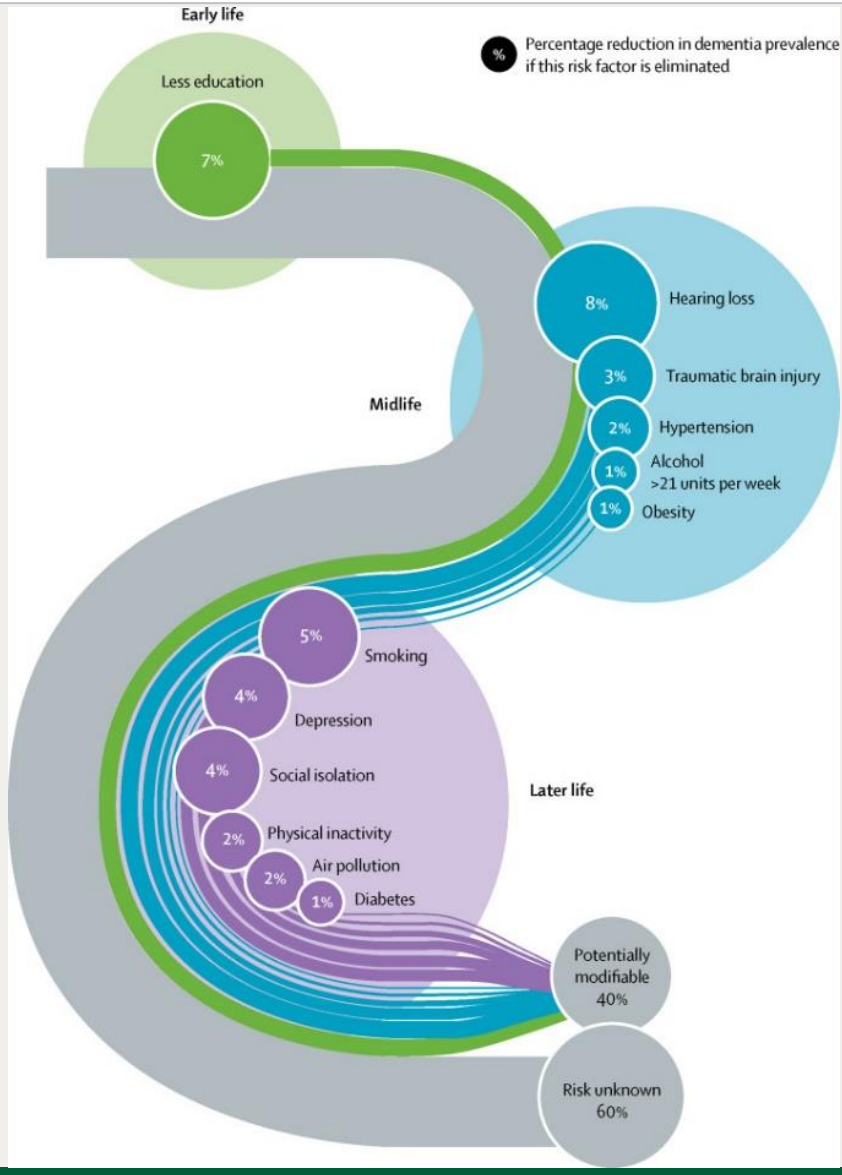
Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation MOH 2007

Tomino et al., Pharmaceuticals 2021; DGPPN und DGN; www.kunst-fuer-alle.de;

Beeinflussbare Risikofaktoren von Demenz-Erkrankungen eröffnen Möglichkeiten der Prävention.

- Schaffung von kognitiven Reserven
- Korrektur von sensorischen Defiziten
- Behandlung von vaskulären Risikofaktoren
- Vermeidung von Schädel-Hirn-Traumata
- Vermeidung von Toxinexpositionen
- Ernährung nach mediterranem Vorbild
- Verzicht auf Rauchen und übermäßigem Alkoholkonsum
- Ausreichend Schlaf
- Vermeidung von chronischen Entzündungen
- Gute Zahngesundheit
- Behandlung von Depressionen
- Stressreduktion
- Vermeidung von anticholinergen Medikamenten und Benzodiazepinen
- Vermeidung von Narkosen
- Medikamentöse Ansätze, z.B. Aβ-Antikörper
- Körperlich, geistig und sozial aktiver Lebensstil

Livingston et al., Lancet, 2020



Ein körperlich, geistig und sozial aktiver Lebensstil wirkt sich protektiv gegen Demenz aus.

Pablo Picasso- Der Tanz

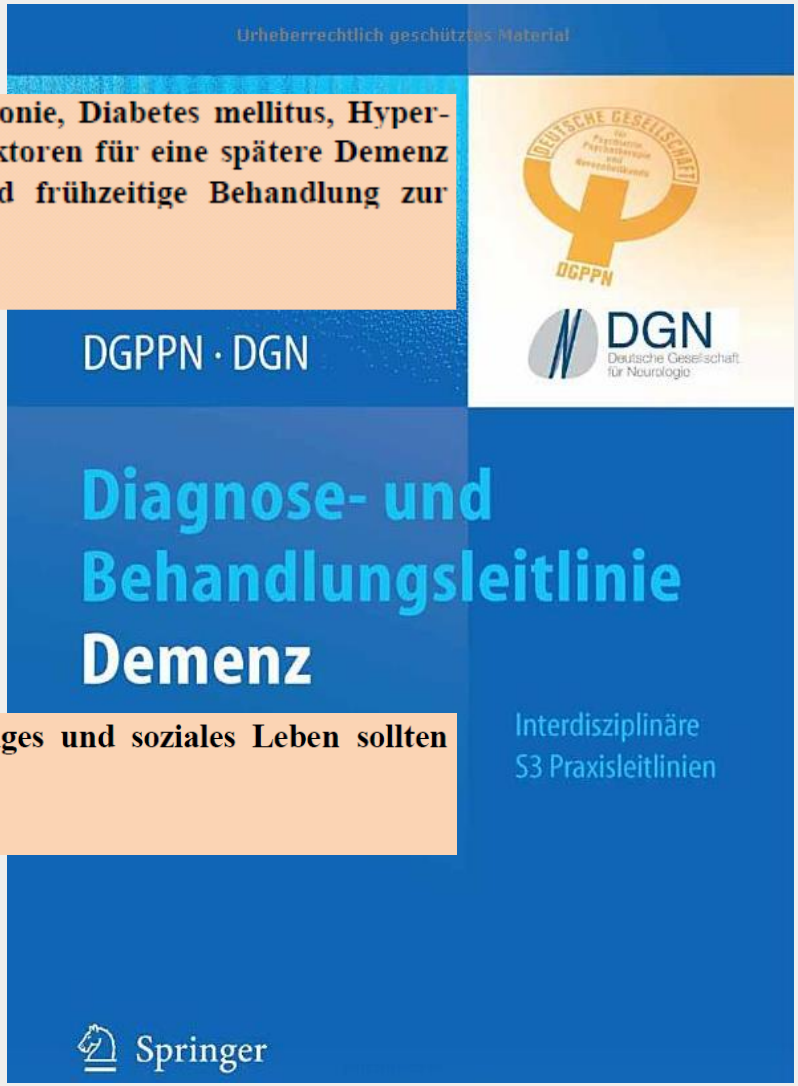
Und das sagt die Leitlinie:

94 **Vaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinabusus) stellen auch Risikofaktoren für eine spätere Demenz dar. Daher trägt deren leitliniengerechte Diagnostik und frühzeitige Behandlung zur Primärprävention einer späteren Demenz bei.**

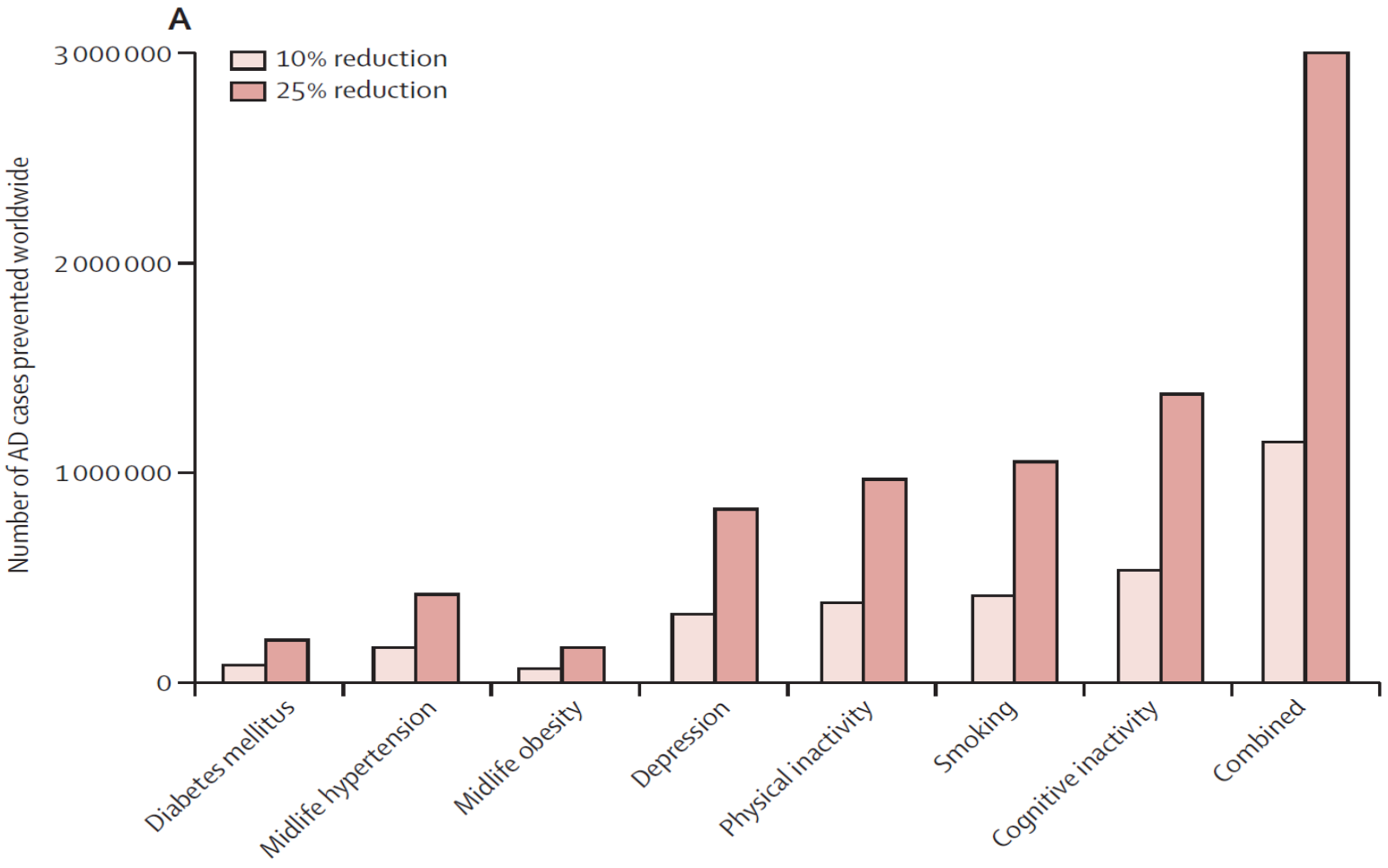
Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

95 **Regelmäßige körperliche Bewegung und ein aktives geistiges und soziales Leben sollten empfohlen werden.**

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

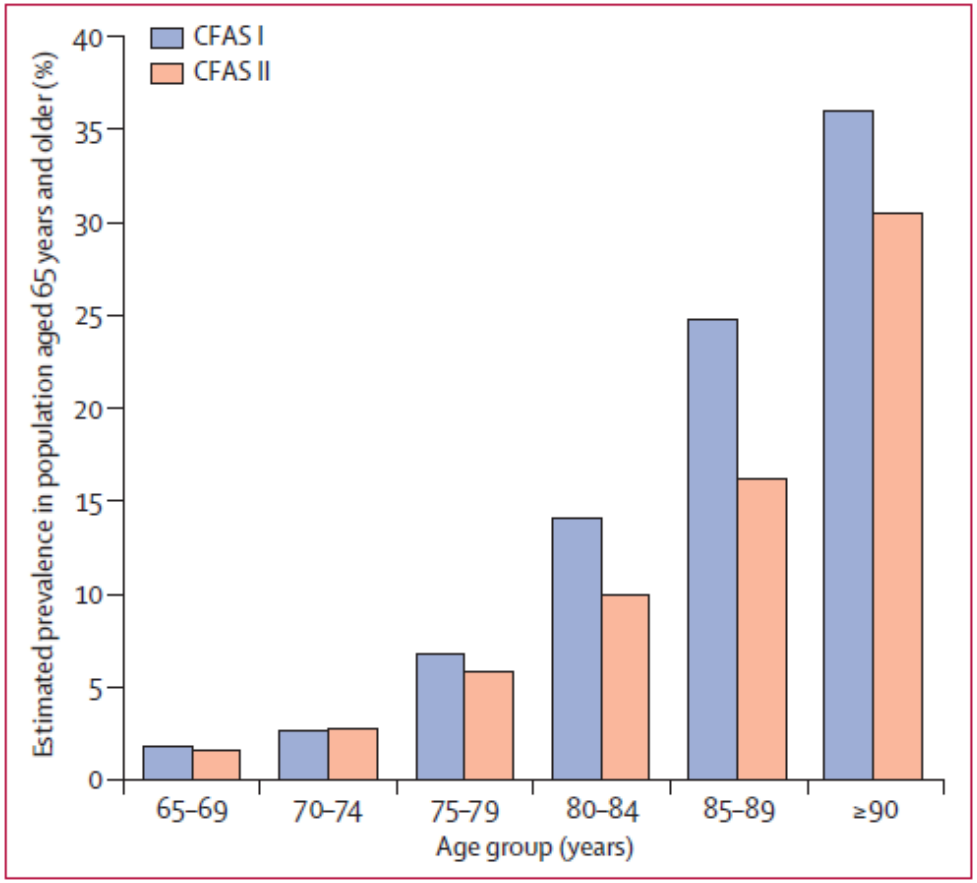


Die Reduktion von beeinflussbaren Risikofaktoren kann die Häufigkeit von Demenz-Erkrankungen deutlich senken.



Barnes and Yaffe, Lancet Neurology, 2011

Die Prävalenz-Raten von Demenzen sind in unseren Breiten rückläufig.



-25% in 25 Jahren

Matthews et al., Lancet, 2013; Christensen et al., Lancet, 2013; Qui et al., Neurology, 2013 ; Schrijvers et al., Neurology, 2012; Rocca et al., Alzheimers Dement, 2011

Zusammenfassung

ASKLEPIOS

- Die Diagnostik von zur Demenz führenden Erkrankungen verlagert sich in präklinische Krankheitsstadien und stützt sich zunehmend auf Biomarker.
- Die Entwicklung von Bluttests für die Alzheimer-Krankheit ist weit fortgeschritten.
- Monoklonale Ab-Antikörper zeigen sehr guter Wirkung auf Biomarker-Ebene und erste Hinweise für klinische Effekte und sind somit weiterhin ein potentieller Ansatz in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit.
- Das Risiko für eine Demenz-Erkrankung ist beinflussbar.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!