



**Versprechen der Hirnforschung.
Das Manifest der Neurowissenschaften revisited.**

Diagnose und Therapie der Alzheimer-Krankheit – wo stehen wir?

Prof. Dr. Oliver Tüscher
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
&
Leibniz-Institut für Resilienzforschung

Versprechen der Hirnforschung - Manifest 2004

Exklusiv in Gehirn & Geist



DAS MANIFEST

Elf führende Neurowissenschaftler über Gegenwart und Zukunft der Hirnforschung

GEHIRN & GEIST 6/2004

“Medizinische Fortschritte

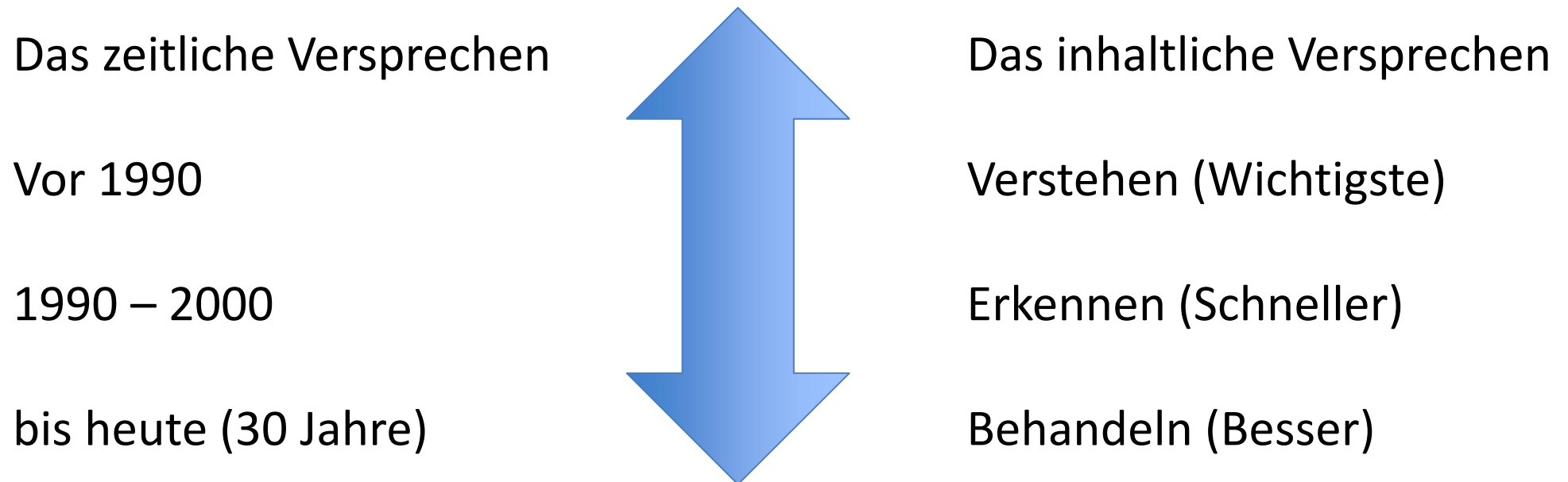
Vor allem was die konkreten Anwendungen angeht, stehen uns in den **nächsten zehn Jahren** enorme Fortschritte ins

Haus. Wahrscheinlich werden wir die

wichtigsten molekularbiologischen und genetischen Grundlagen neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder

Parkinson **verstehen** und diese Leiden **schneller erkennen**, vielleicht von **vornherein verhindern** oder zumindest wesentlich **besser behandeln** können.”

Versprechen der Hirnforschung. Das Manifest der Neurowissenschaften revisited.



Diagnose und Therapie der Alzheimer-Krankheit – wo stehen wir?

Versprechen der Hirnforschung - Motivation



Aus: H. Luhmann - Das Manifest der Hirnforschung – welche Aussagen und Prognosen waren richtig, welche waren falsch? JGU Studium generale 2021

Motivation: Starke Zunahme von Hirnerkrankungen überfordern Individuen, Familien und Gesellschaften

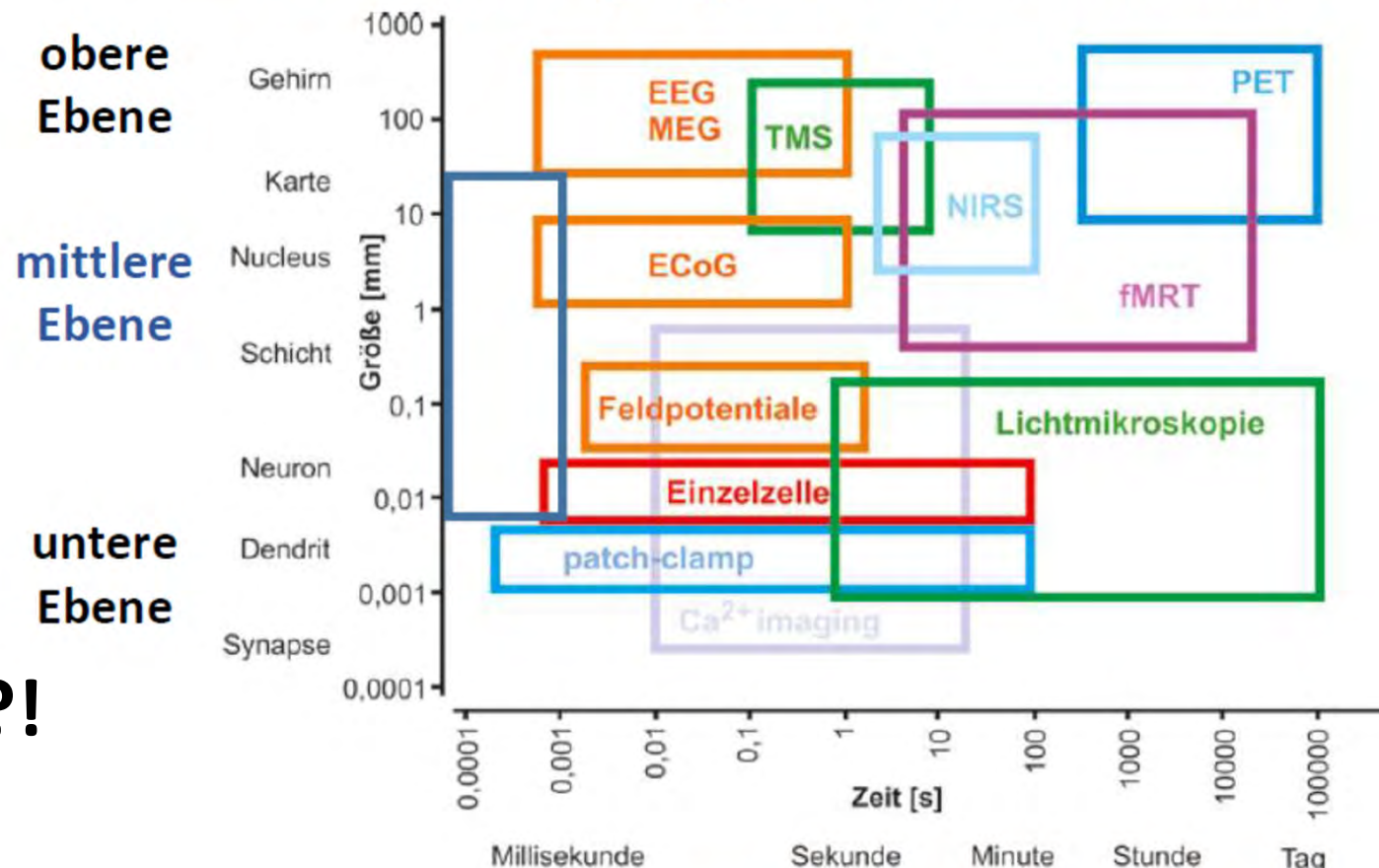
Manifest 2004 – Ebenen der Hirnforschung und der Erkenntnis

Die zur Verfügung stehenden Techniken

Wo ?

Wie ?

Codes?!



Erkenntnis und damit medizinischer Fortschritt hängt von den Techniken und damit vom methodischen Fortschritt ab

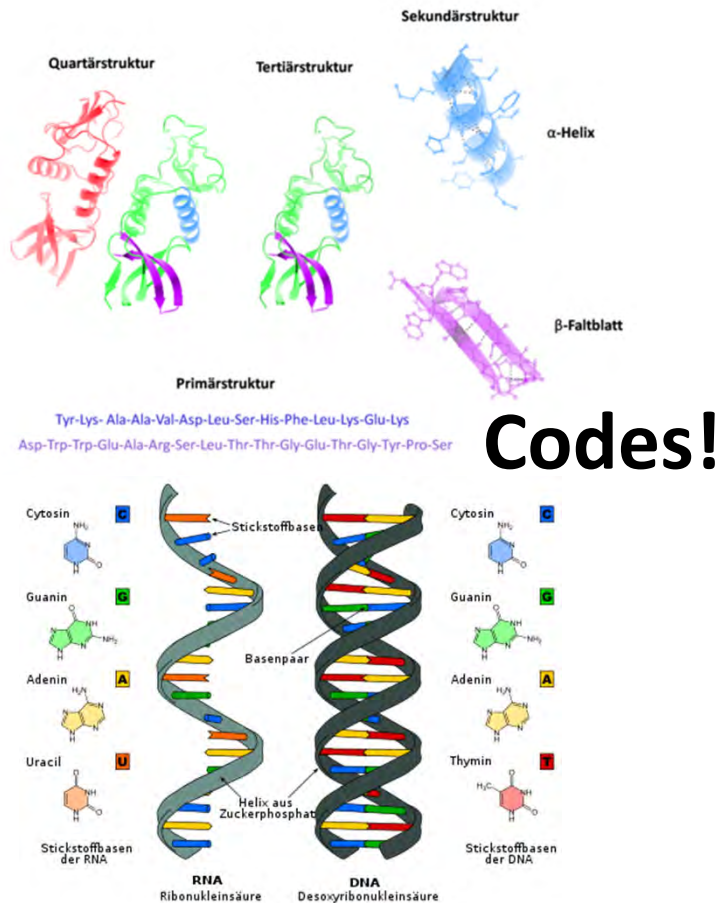
Aus: H. Luhmann - Das Manifest der Hirnforschung – welche Aussagen und Prognosen waren richtig, welche waren falsch? JGU Studium generale 2021

aus: Luhmann (2020) Hirnpotentiale. Springer

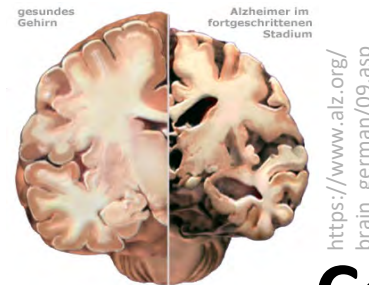
Beobachtungsebenen der Hirnforschung und der Erkenntnis

Unterste Ebene

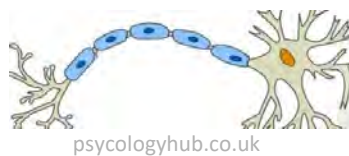
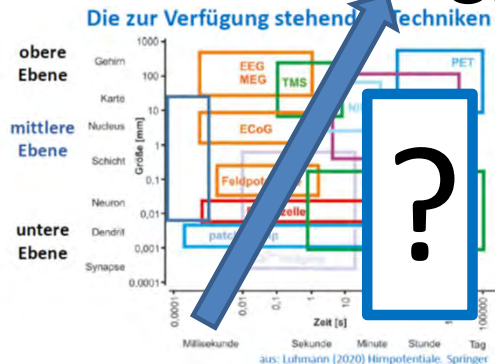
DNA, RNA, Proteine



<https://de.wikipedia.org/wiki/Ribonukleins%C3%A4ure>
<https://de.wikipedia.org/wiki/Proteinstruktur>



Codes!



Oberste Ebene

Wahrnehmung und Verhalten (Handeln)

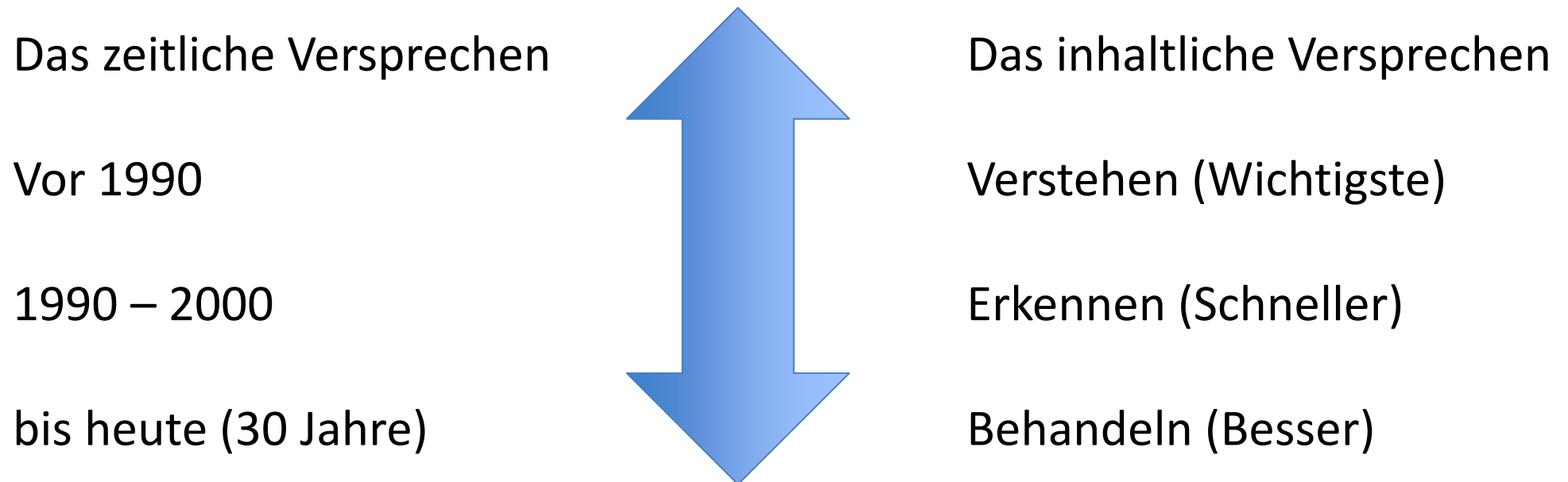
Verkörperte Wahrnehmung



Ein Objekt zu erkennen bedeutet zu wissen, wie man mit ihm umgeht.

Aus: T. Fuchs - Warum die Wirklichkeit nicht im Gehirn ist - Kritik des Neurokonstruktivismus
JGU Studium generale 2021

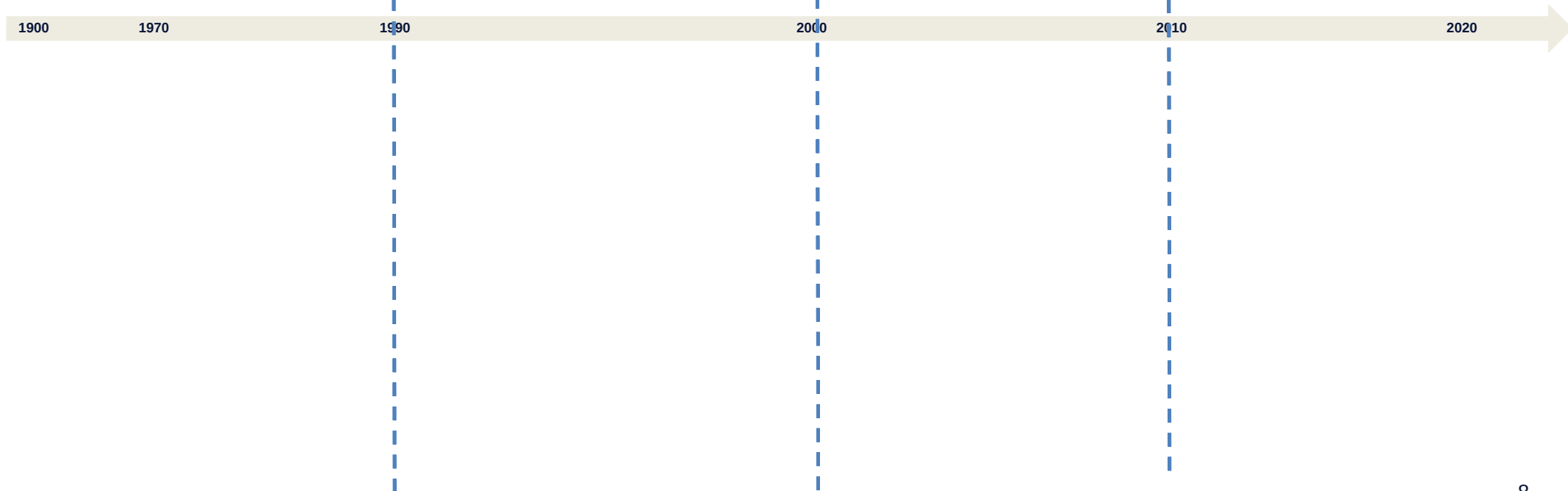
Versprechen der Hirnforschung. Das Manifest der Neurowissenschaften revisited.



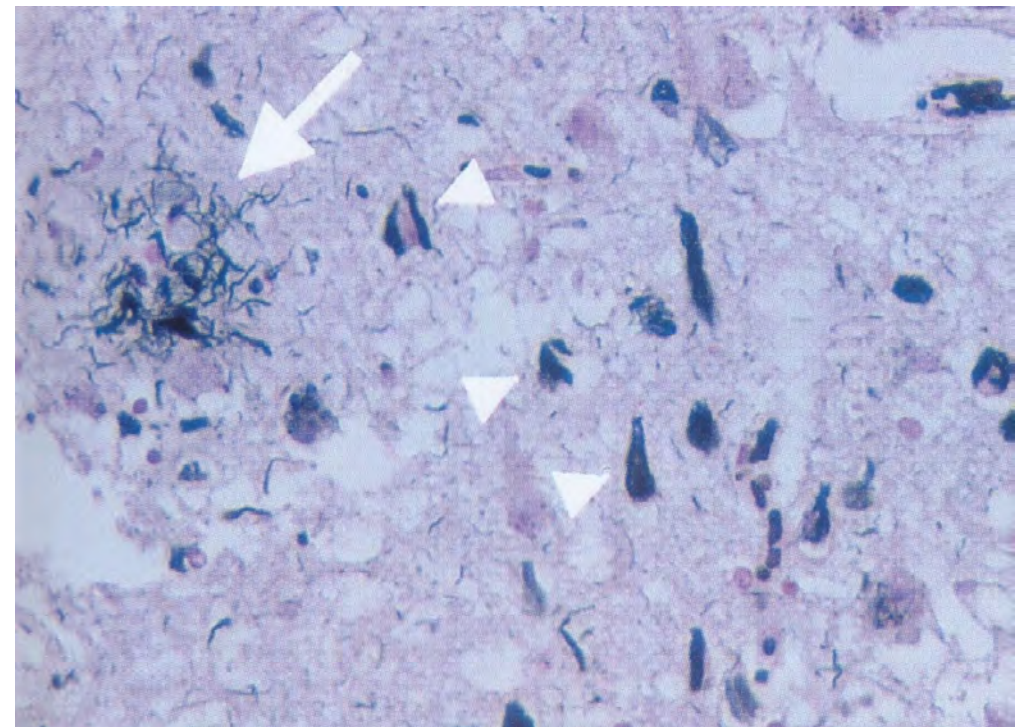
Diagnose und Therapie der Alzheimer-Krankheit – wo stehen wir?

Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise

A. Alzheimer
beschreibt
Fall August D. & zeigt
Neuropathologie
Fibrillen
Senile Plaques
Glia-Veränderungen
1906 / (1901)



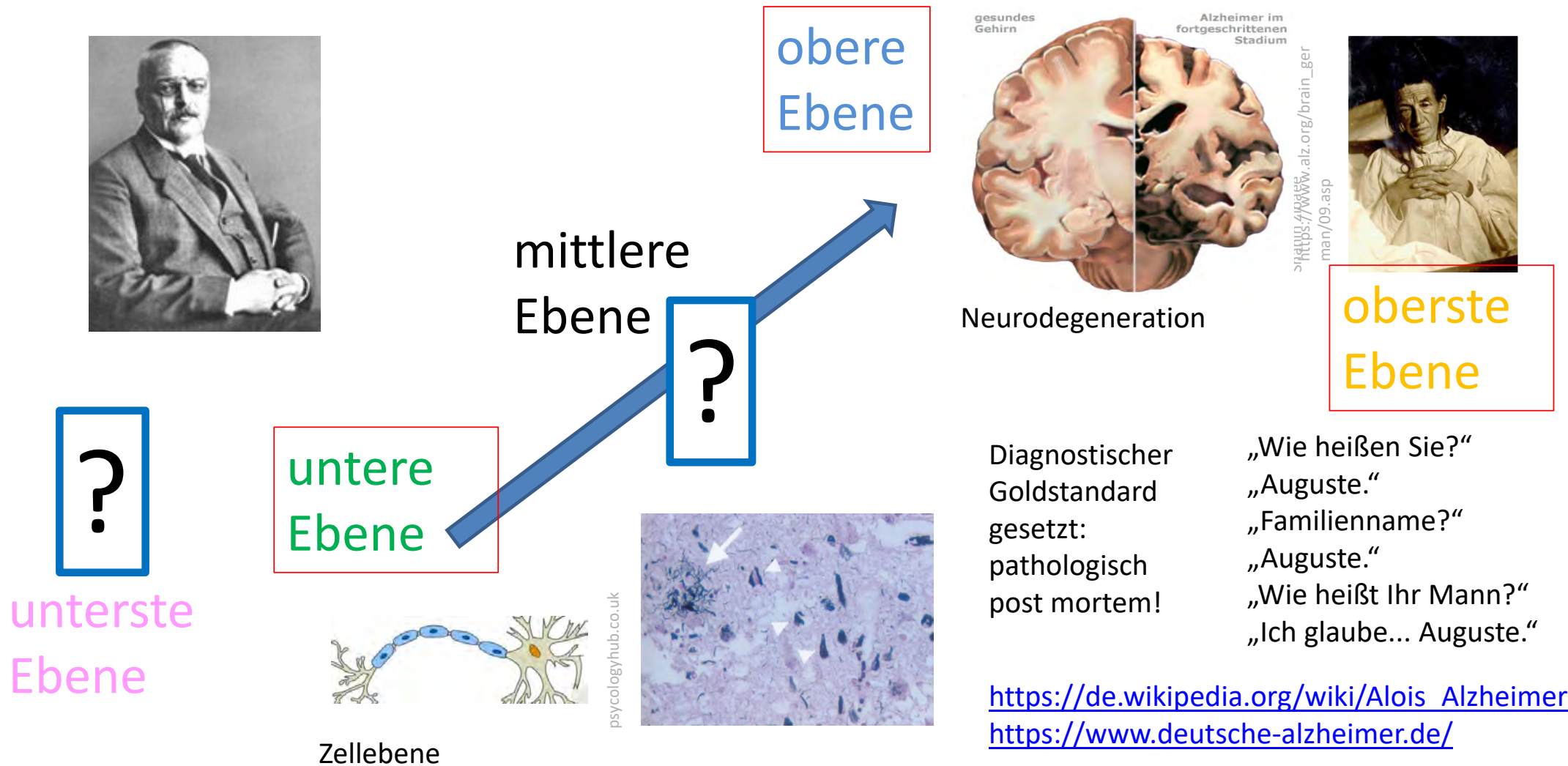
Vor 120 Jahren: - A. Alzheimer beschreibt Fall August D. (1901) & zeigt Neuropathologie 1906



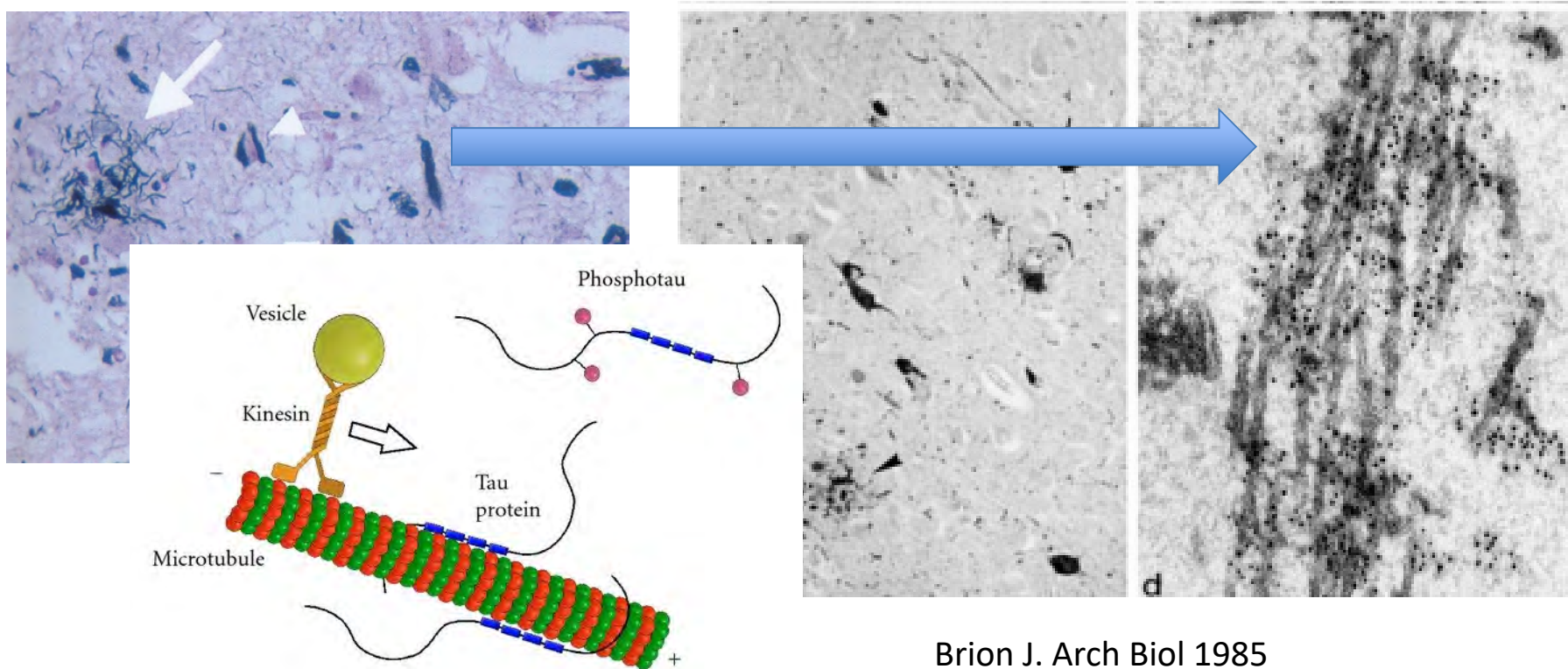
Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt* 1906; **23**: 1129–36.

<https://www.deutsche-alzheimer.de/>

Erkenntnisse: Zusammenhang von senilen Plaques, Neurofibrillen, Hirnabbau und „Krankheit des Vergessens“

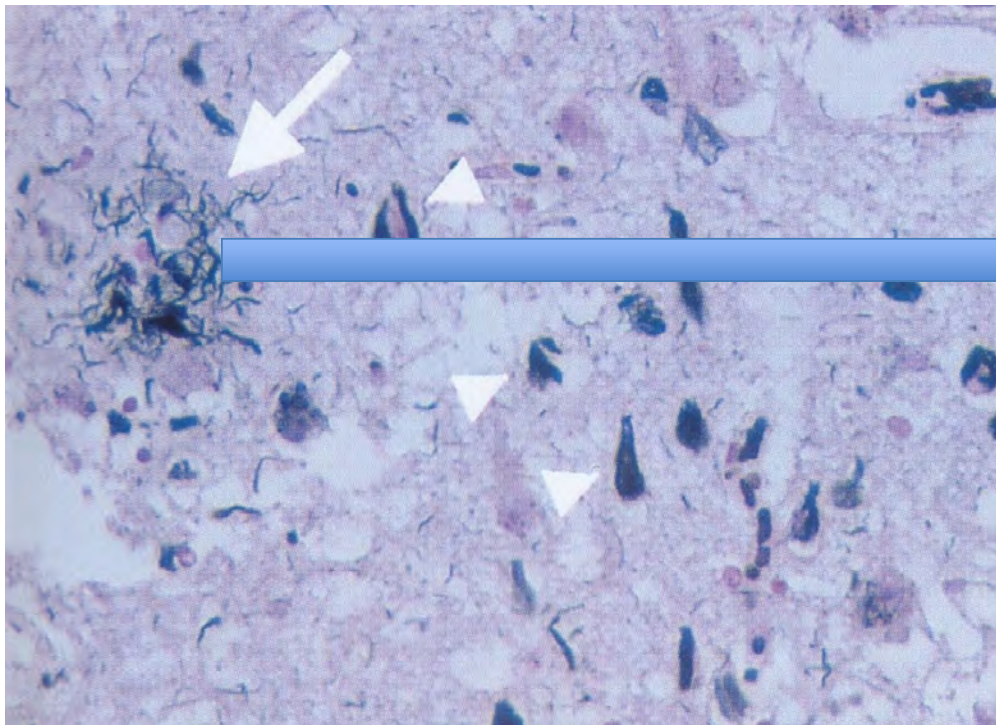


Vor 58 & 36 Jahren: Neurofibrillen sind helikale Ablagerungen (1963) und bestehen aus Tau (1985)



Brion J. Arch Biol 1985
Krestova M. Int J Alzheim Dis 2012

Auch vor 36 Jahren: Senile Plaques bestehen aus A β Peptiden – Aminosäure-Sequenz entschlüsselt (1985)



Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 82, pp. 4245–4249, June 1985
Medical Sciences

Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome

(protein sequence/HPLC/conophilic angiopathy/unconventional virus infection/scrapie)

COLIN L. MASTERS^{*†}, GAIL SIMMS^{*}, NICOLA A. WEINMAN^{*}, GERD MÜLTHAUP[‡], BRIAN L. McDONALD^{*}, AND KONRAD BEYREUTHER[‡]

^{*}Laboratory of Molecular and Applied Neuropathology, Neuromuscular Research Institute, Department of Pathology, University of Western Australia, Nedlands, Western Australia, 6009; [†]Department of Neuropathology, Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia, 6001; and [‡]Institute of Genetics, University of Cologne, Cologne, Federal Republic of Germany

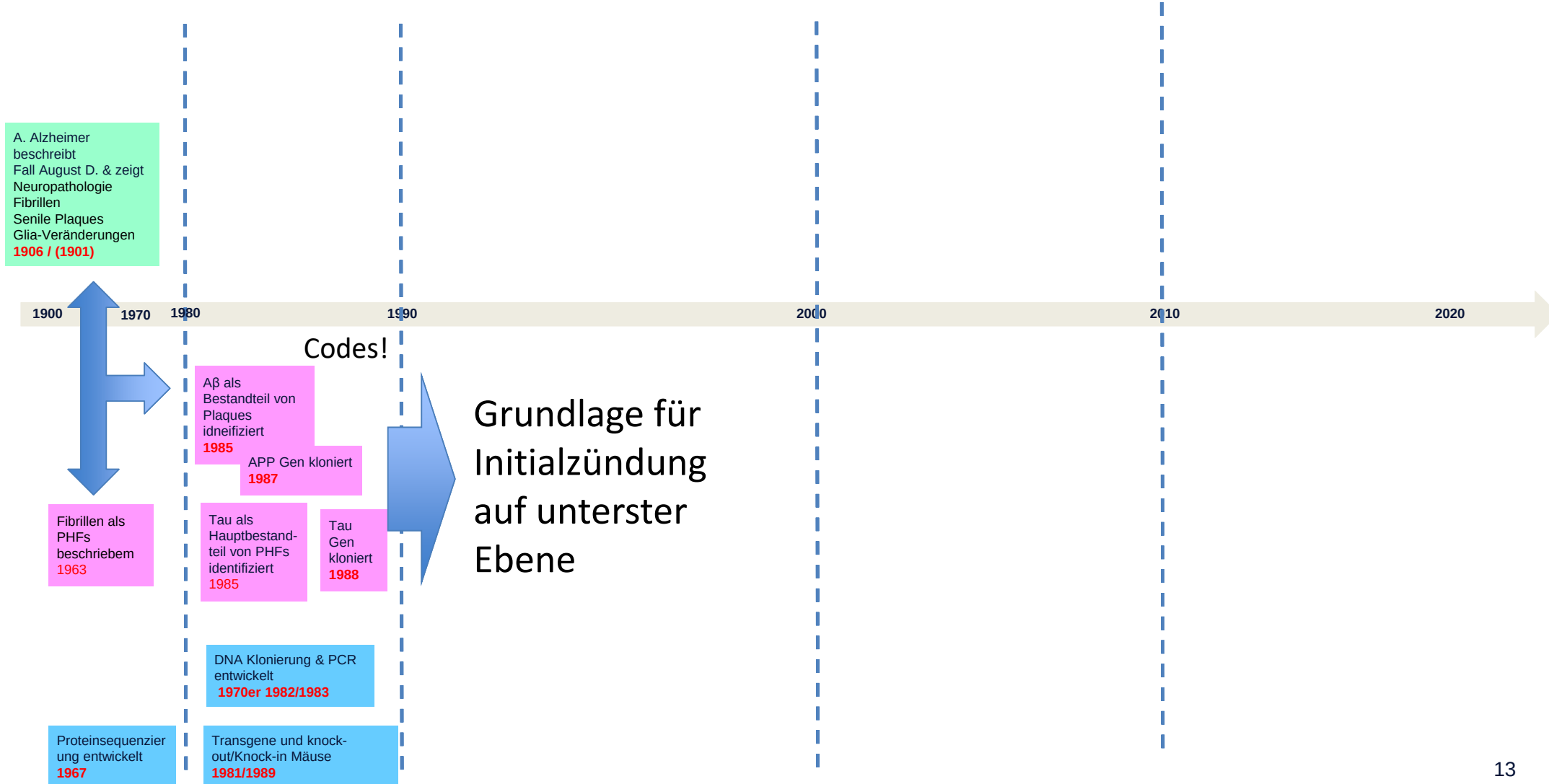
Communicated by D. Carleton Gajdusek, January 30, 1985

Asp - Ala - Glu - Phe - Arg - His - Asp - Ser - Gly - Tyr - Glu - Val - His - His - Gln - Lys - Leu - Val - Phe - Phe - Ala - Glu - Asp - Val - Gly - Ser - Ser - Ala ...
1 4 8 9 15 28

Masters CL. PNAS 1985



Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise



Vor 45 & 26 Jahren: Cholinerge Hypothese (1976) & Cholinesterase-Hemmer für symptomatische Therapie (1995)

THE LANCET, DECEMBER 25, 1976 1403

Letters to the Editor

SELECTIVE LOSS OF CENTRAL CHOLINERGIC NEURONS IN ALZHEIMER'S DISEASE

Sir,—Alzheimer's disease is a progressive cerebral degeneration which continues without remission until death, usually in profound dementia. Morphologically, the disease is characterised by large numbers of senile plaques and neurofibrillary tangles in the brain, these tangles being especially abundant in the cerebral cortex. Neurochemical studies are still in their infancy, and we know nothing of the molecular basis of the disease.

We have studied the enzymes associated with the putative neurotransmitters acetylcholine, γ -aminobutyric acid, dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in twenty regions of brains obtained at necropsy from three patients with Alzheimer's disease and from ten individuals who died without evidence of neurological or psychiatric disorder. The brains were removed 24–36 h after death, and each brain was divided in half down the midline. The right half was used for biochemical analyses, whilst the left half was fixed in formalin for neuropathological examination. Alzheimer's disease was confirmed histologically. There was no evidence of cerebrovascular disease in any of the thirteen cases. The ten controls ranged in age from 46 to 74; the Alzheimer patients were aged 61, 70, and 75. Tissues from the right half of the brain were stored at -190°C . Choline acetyltransferase (C.A.T.) and acetylcholinesterase (A.C.H.) activities were measured by the methods of Fonnum¹ and glutamic acid decarboxylase (G.A.D.) activity by the method of Roberts and Simonsen.²

C.A.T. activity in the Alzheimer's disease brains was much reduced in the amygdala, hippocampus, and cortex (table 1). Only three Alzheimer brains have been studied but the extent of the reduction in these areas strongly suggests this is not a chance occurrence. The activity of A.C.H. is dramatically reduced in the same areas of the cerebral cortex that show reductions in C.A.T. activity (table 1), and is below the levels found in the normal brains in all the other areas. The areas of the cerebral cortex which show the maximum reductions in C.A.T. and A.C.H. activity are those which contain the greatest density of neurofibrillary tangles.

The reductions in the activity of the enzymes involved in the metabolism of acetylcholine are not a result of non-specific degenerative process. The activity of G.A.D. in all the areas of the Alzheimer's disease brains studied appears to be well within the normal range, means ranging from 74% to 121% of control activities. That this is the case in the cerebral areas which show large losses of C.A.T. and A.C.H. supports the notion that a selective degenerative process has occurred. The normal values obtained for G.A.D. are of special significance because this enzyme is particularly sensitive to ante-mortem hypoxia.³ It is unlikely, therefore, that the decreased activity of enzymes associated with cholinergic transmission can be ascribed to this cause; none of the patients with Alzheimer's disease had prolonged terminal hypoxic episodes.

Preliminary studies of tyrosine hydroxylase, aromatic amino-acid decarboxylase, dopamine- β -hydroxylase, and monamine oxidase indicate no loss of these enzyme activities in Alzheimer's disease and lend weight to the notion that a selective destruction of the central cholinergic system is an important feature of this condition.

We considered the possibility that selective loss of cholinergic system components could be due to prolonged drug regimens used in the patients with Alzheimer's disease. However, there is no standard drug therapy for Alzheimer's, and

TABLE 1—CHOLINE ACETYLTRANSFERASE (nmol/h/g WET WEIGHT)

Brain area	Controls (mean $\pm$ S.E.M.) (10)	Alzheimer's			% of control (mean)
		A	B	C	
Hippocampus	0.7 $\pm$ 0.2	0.08 (0.07)	0.06	0.1	8.1
Amygdala	2.0 $\pm$ 0.4	0.08 (0.1)	0.2	0.6	4.6
Parietal cortex	0.5 $\pm$ 0.1	0.15 (0.1)	0.07	0.1	21.0
Sensory cortex	1.0 $\pm$ 0.1	0.03 (0.1)	0.08	0.1	7.0
Occipital cortex	0.5 $\pm$ 0.1	0.07 (0.1)	0.1	0.1	16.6
Frontal cortex	0.7 $\pm$ 0.1	0.2 (0.1)	0.1	0.1	33.3
Caudate	4.5 $\pm$ 0.4	1.1	1.7	2.6	45.5
Substantia nigra	2.5 $\pm$ 0.4	0.8	1.2	0.2	73.5
Mid-brain	1.1 $\pm$ 0.2	0.3	0.3	0.3	33.3
Pons	0.4 $\pm$ 0.1	0.9	0.6	0.3	47.8

TABLE 2—ACETYLCHOLINESTERASE (nmol/h/g WET WEIGHT)

Brain area	Controls (mean $\pm$ S.E.M.) (10)	Alzheimer's			% of control (mean)
		A	B	C	
Hippocampus	0.4 $\pm$ 0.1	0.05 (0.03)	0.05	0.05	19.8
Amygdala	0.4 $\pm$ 0.15	0.10 (0.06)	0.07	0.07	12.7
Parietal cortex	0.3 $\pm$ 0.1	0.03 (0.02)	0.02	0.02	6.6
Sensory cortex	0.4 $\pm$ 0.1	0.03 (0.04)	0.03	0.03	11.6
Occipital cortex	0.4 $\pm$ 0.2	0.07 (0.10)	0.04	0.04	12.8
Frontal cortex	0.5 $\pm$ 0.2	0.10 (0.10)	0.06	0.06	17.3
Caudate	1.75 $\pm$ 0.2	1.0	1.1	0.9	57.1
Substantia nigra	0.75 $\pm$ 0.1	0.15 (0.1)	0.1	0.1	20.0
Mid-brain	0.55 $\pm$ 0.1	0.1 (0.08)	0.08	0.08	18.2
Pons	0.55 $\pm$ 0.15	0.25 (0.15)	0.1	0.1	30.3

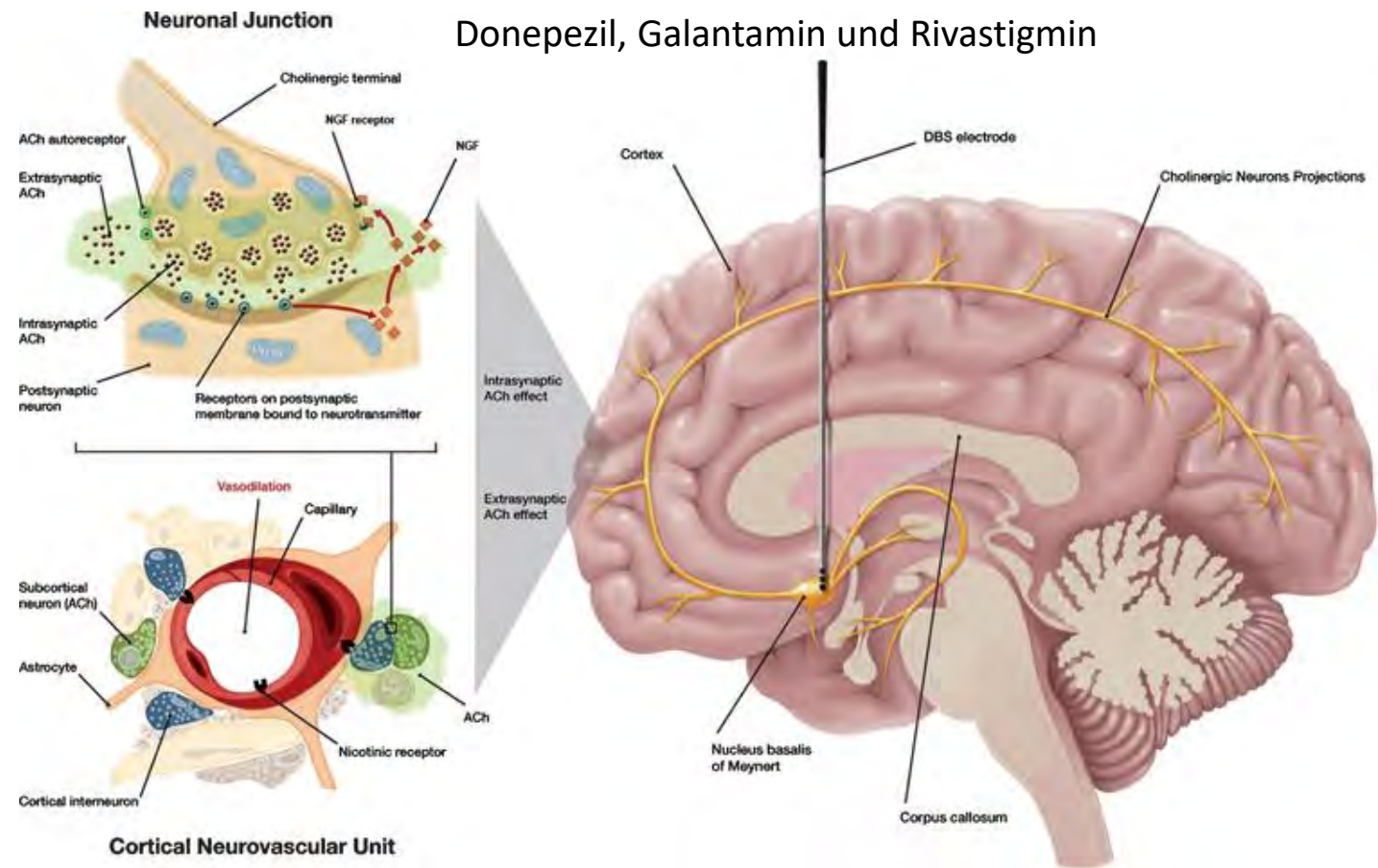
References: 1. Fonnum, J. *Biochem J* 1969; 113, 463. 2. Roberts, J., Simonsen, L. K. *Biochem Pharmacol* 1964; 32, 111. 3. Brown, D. M., Dawson, A. N. *Neurochem J* 1970; 2, 170.

P. DAVIES
A. F. MASON

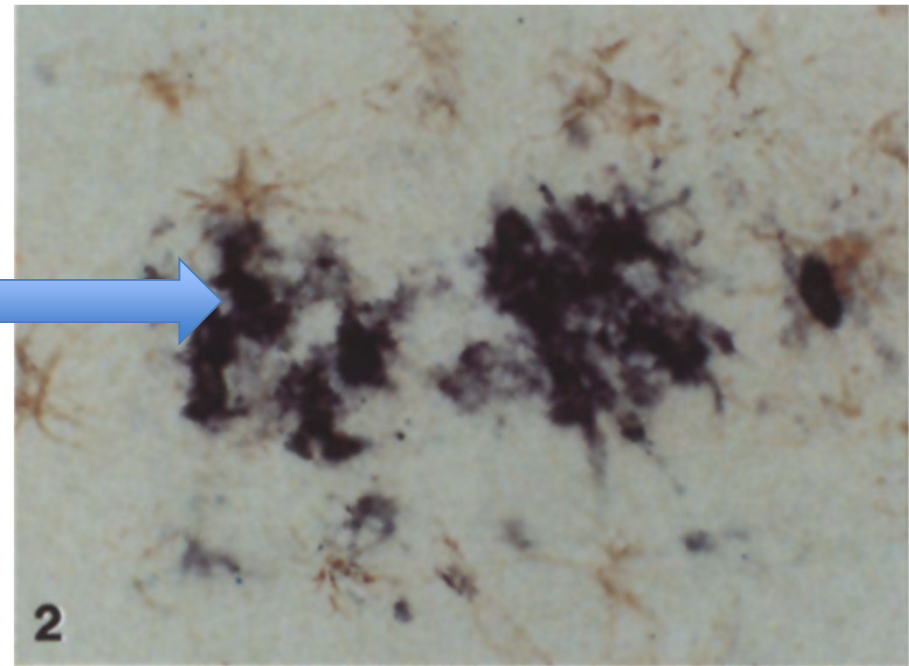
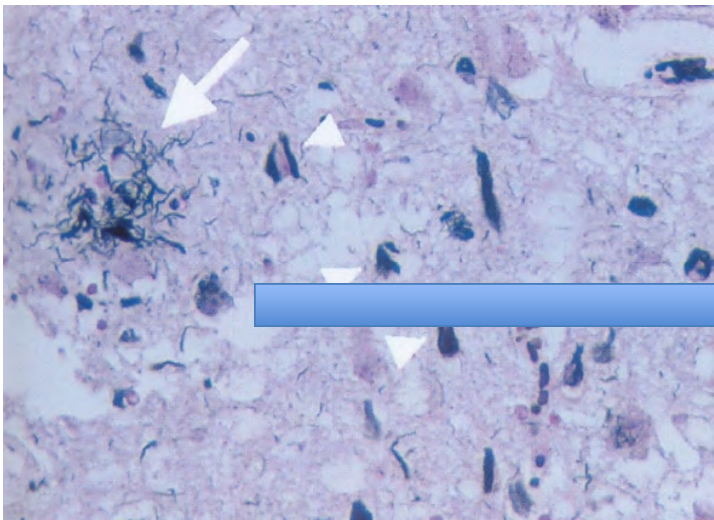
HEADACHE AFTER LUMBAR PUNCTURE

Sir,—The frequency of headache after lumbar puncture in the four large series cited by Wolff was 25%.¹ The headache is thought to be due to continued leakage of cerebrospinal fluid (C.S.F.) through the hole in the theca, the subsequent low pressure in the C.S.F. pathways inducing pain by traction on the pain-sensitive neural endings in the dura and intracranial venous sinuses and arteries. Arterial vasopressin injection ('Pitressin') as a prophylactic measure was popular some years

1. Wolff, H. G. *Headache and Head Pains*, p. 112. New York, 1963.



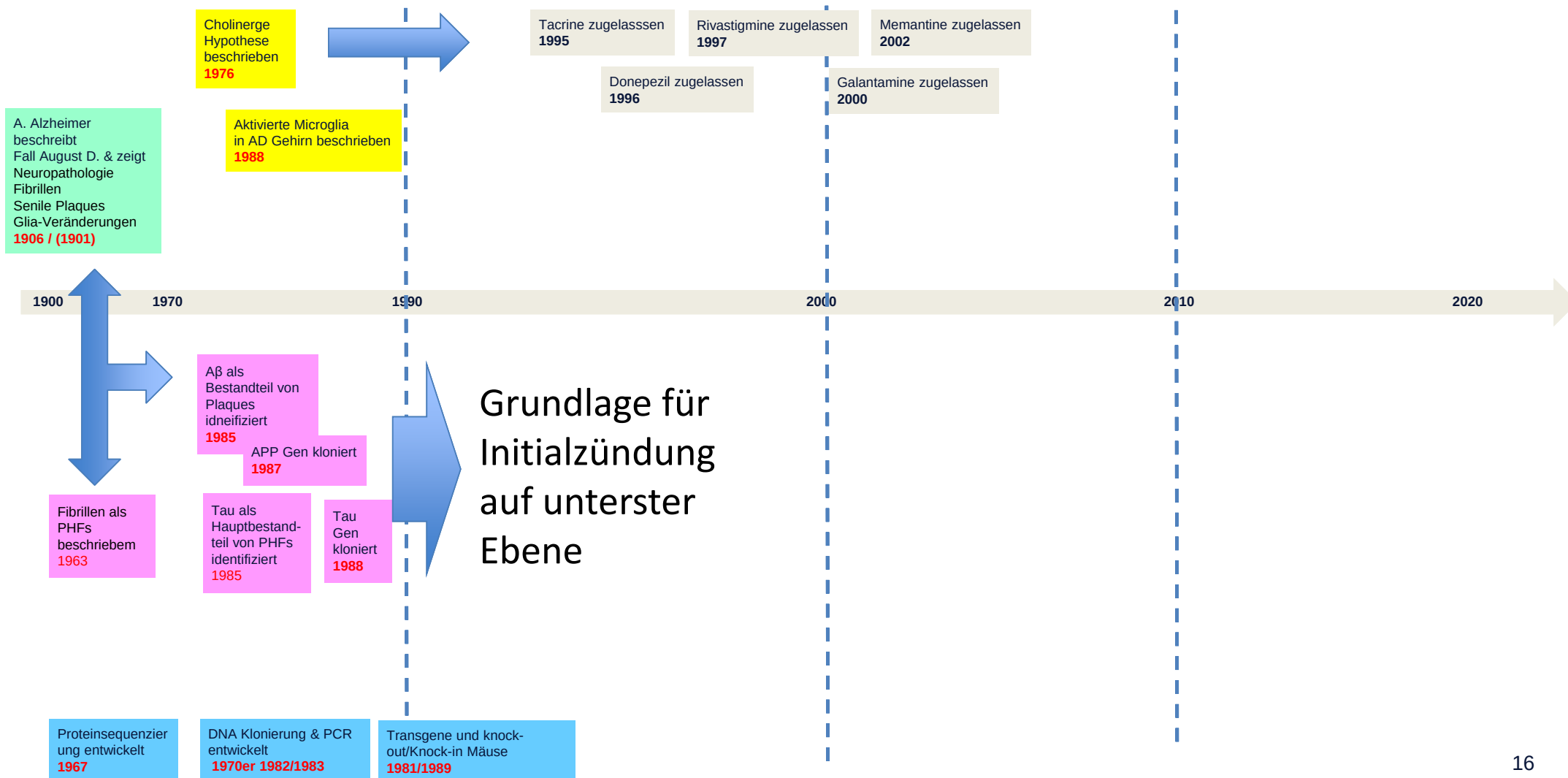
Vor 33 Jahren: Microglia (Immunzellen) bei AD & neurodegenerativen Erkrankungen (Immunhypothese)



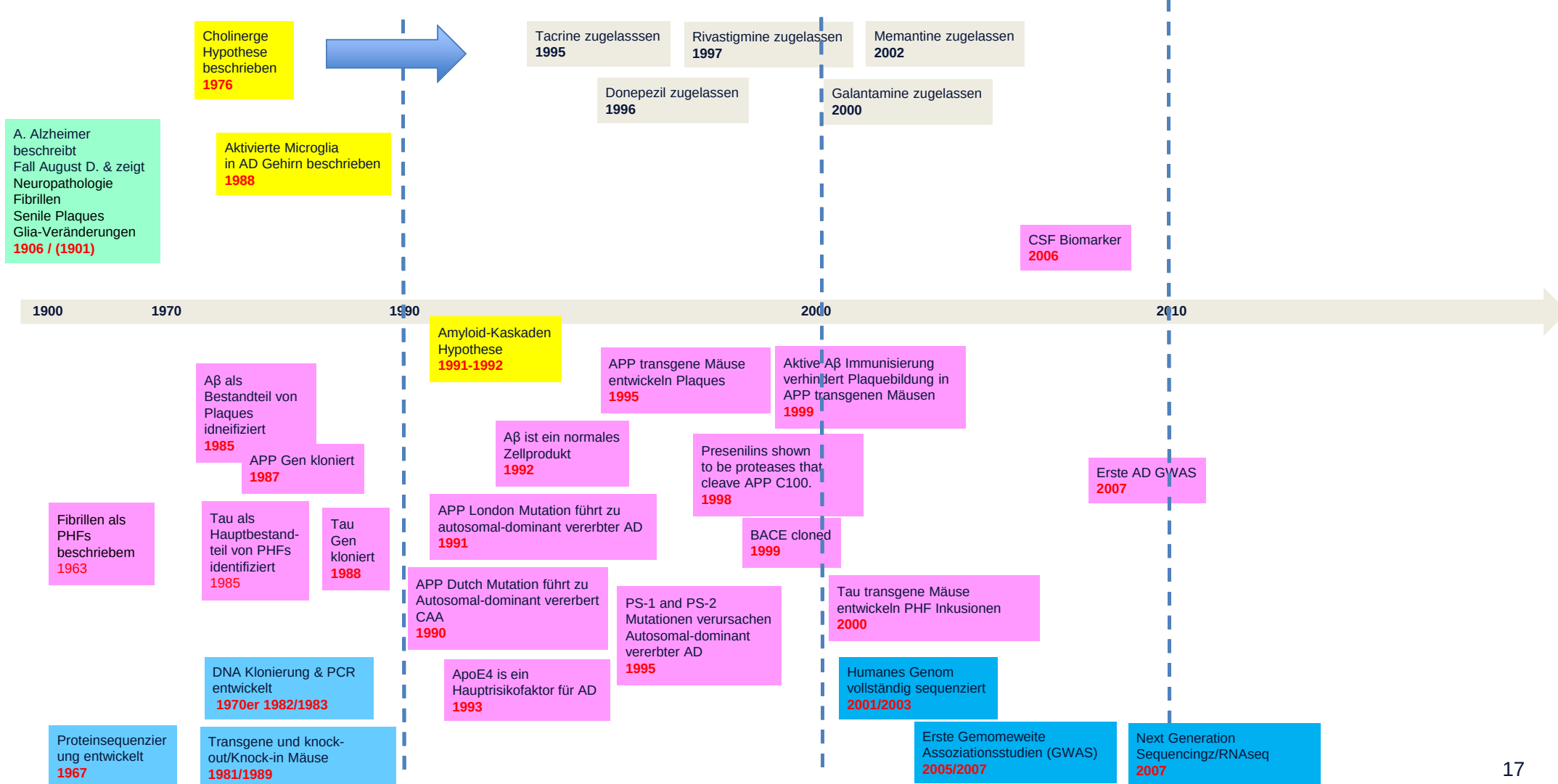
McGeer Acta Neuropathol 1988



Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise

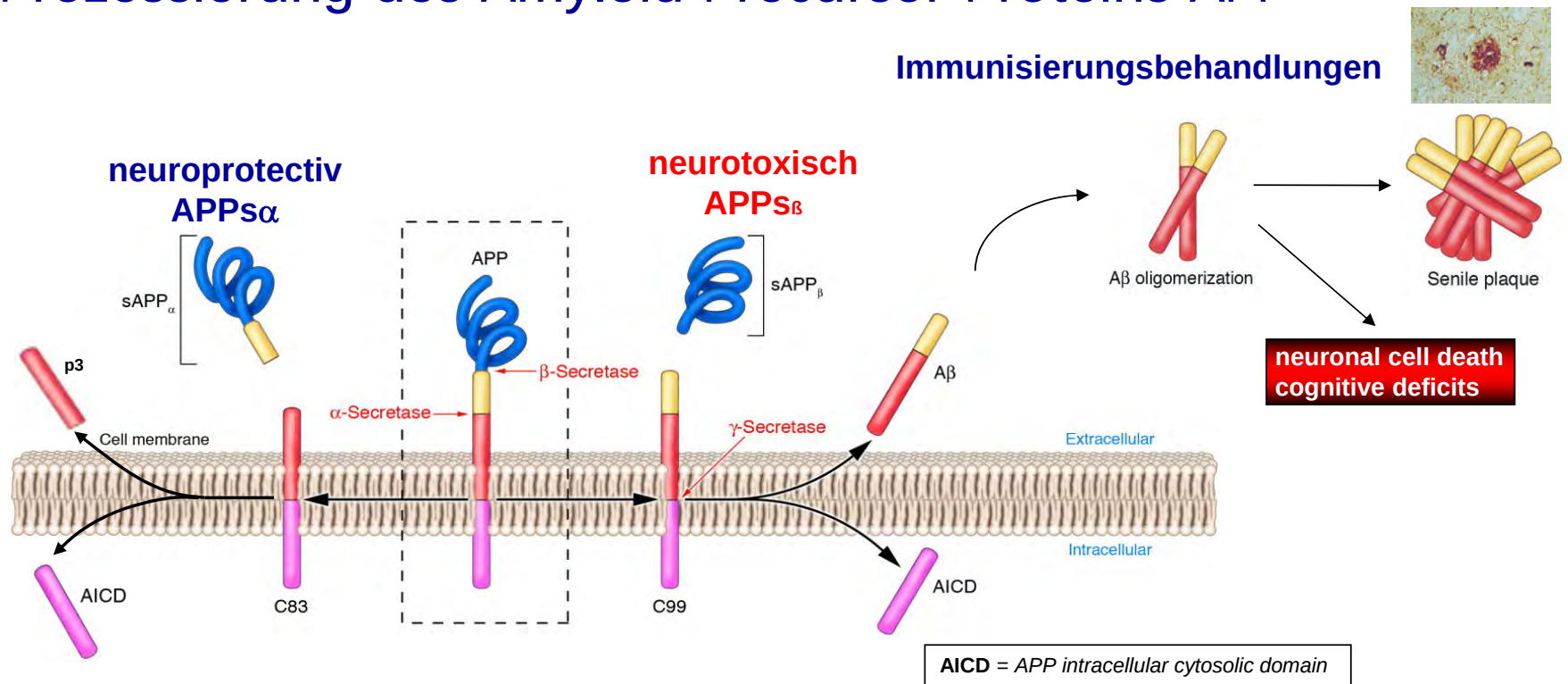
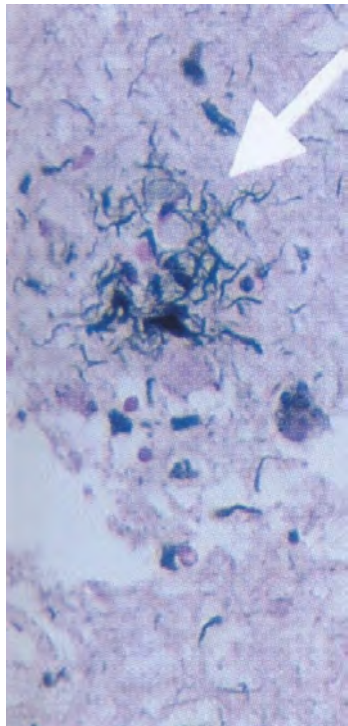


Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise



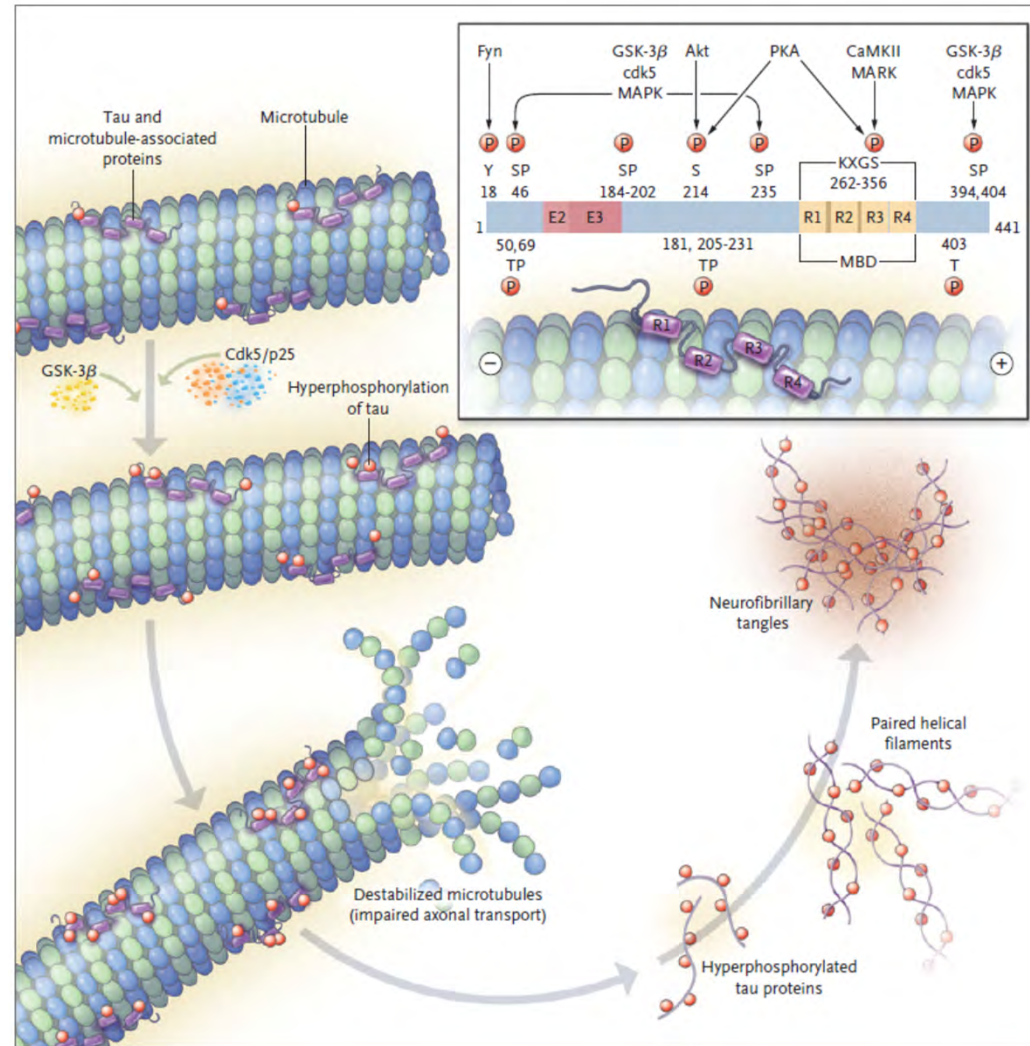
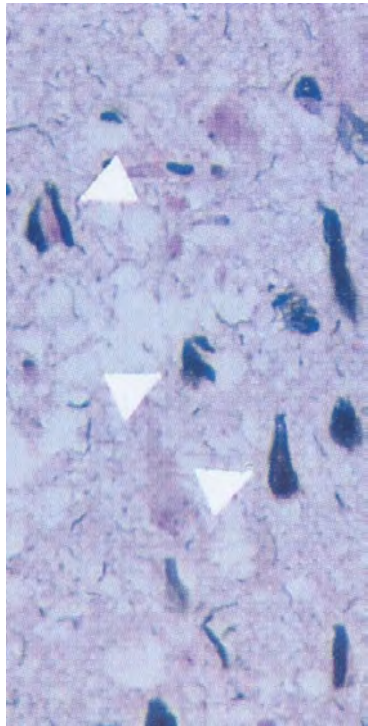
1990-2010: Verständnis der senilen Plaques auf **unterste Ebene**

Prozessierung des Amyloid Precursor Proteins APP



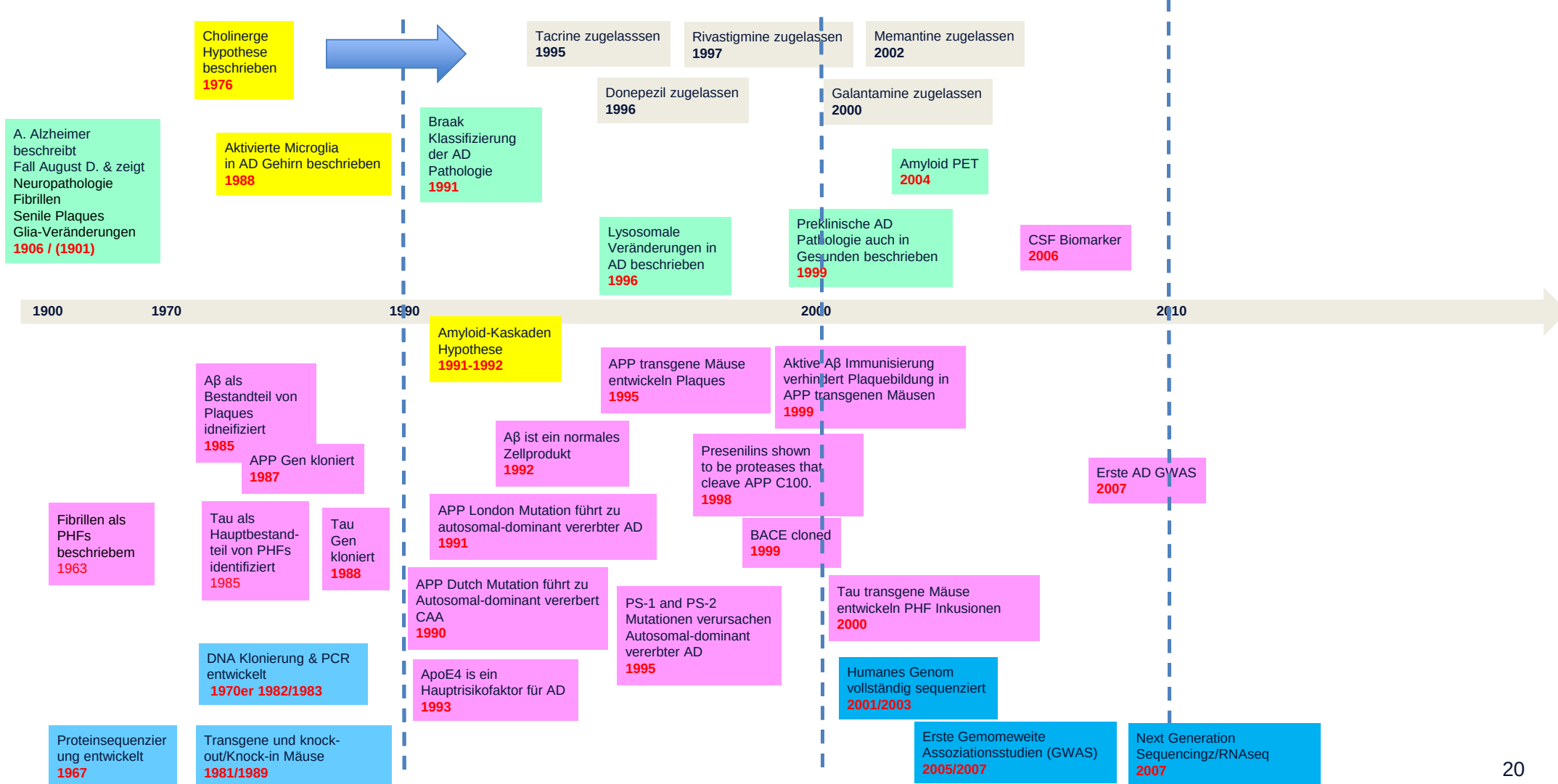
(modifiziert nach Endres & Fahrenholz et al.)

1990-2010: Verständnis der Neurofibrillen auf **unterste Ebene**

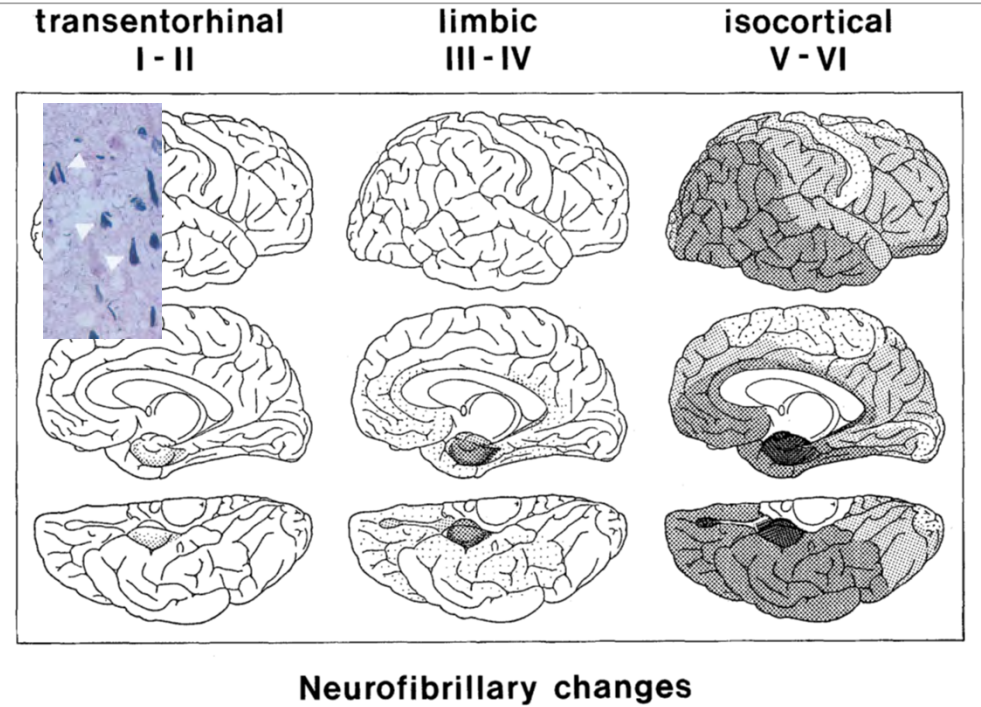
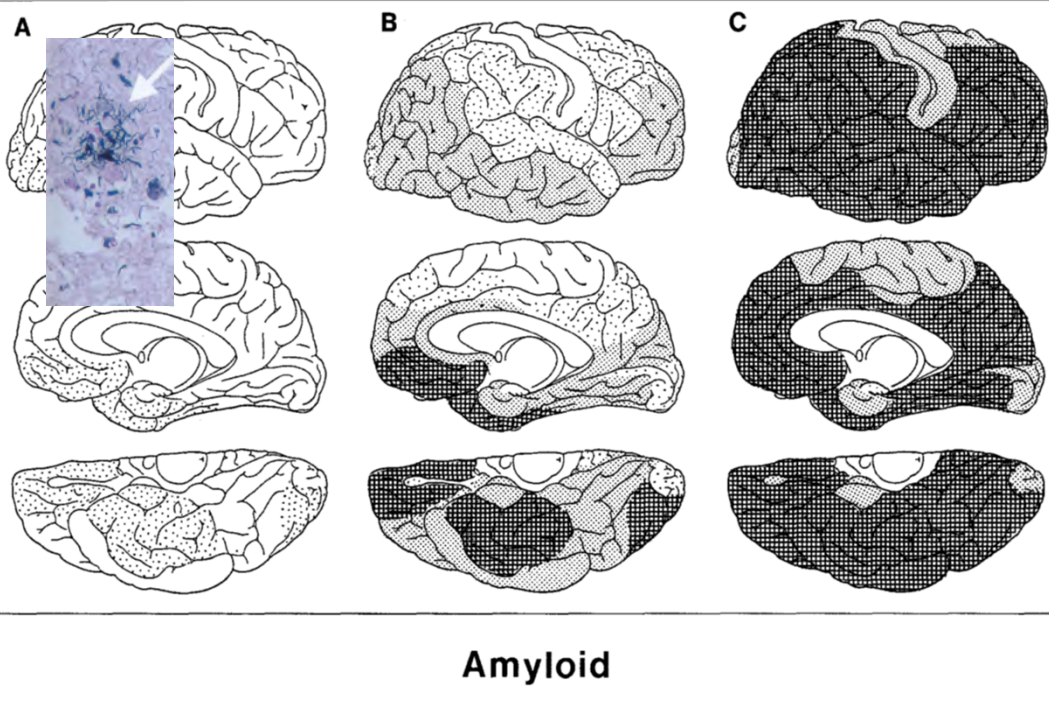


Querfurth NEJM 2010

Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise



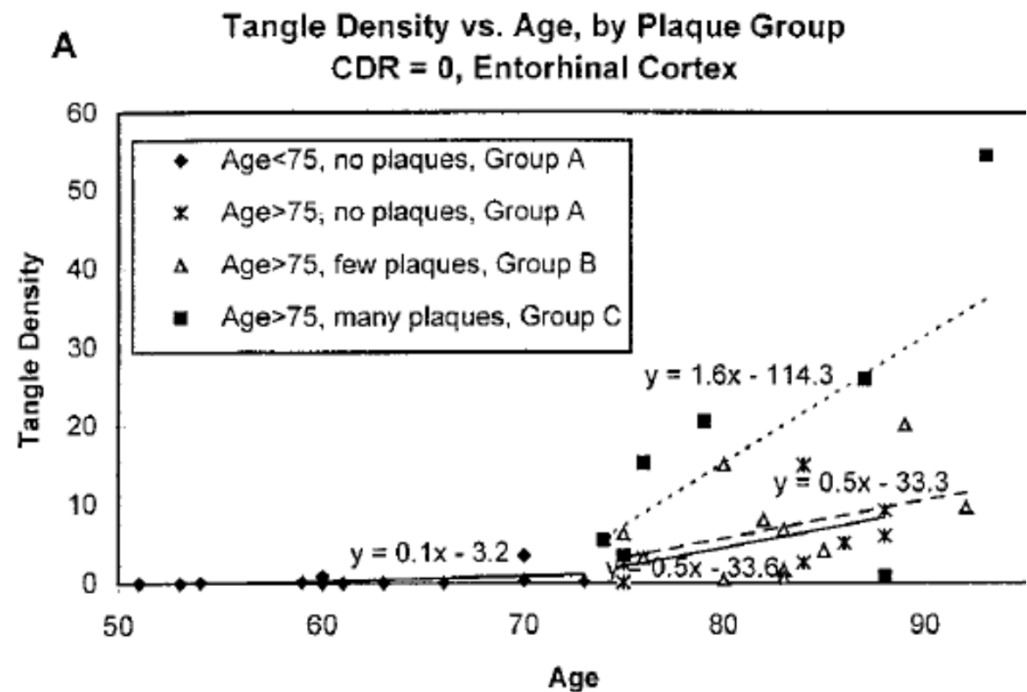
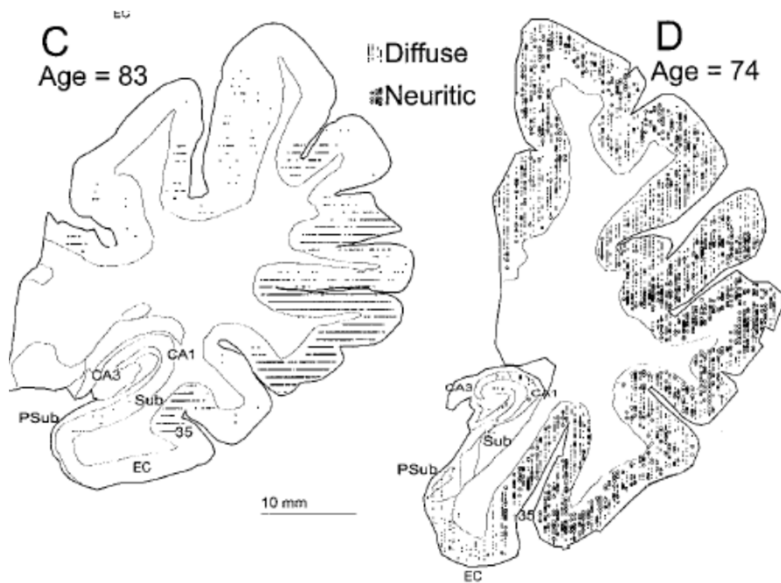
1990-2010: Verständnis der senilen Plaques und Neurofibrillen auf obere Ebene



(Braak and Braak Acta Neuropathol 1991)

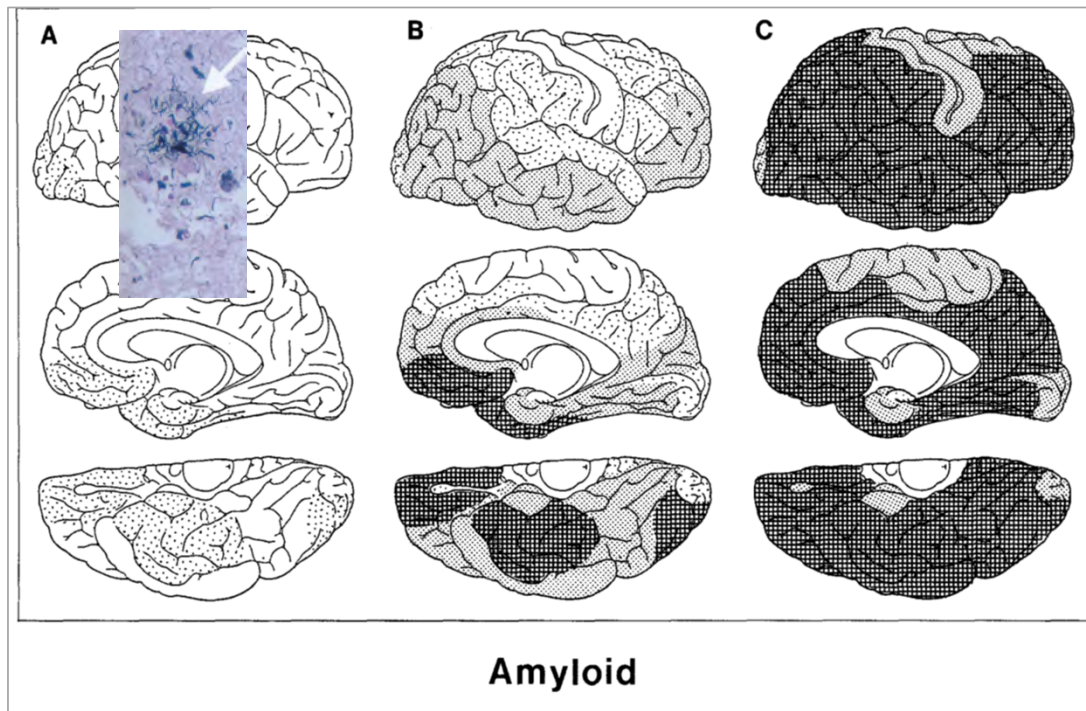
Passt besser zum klinischen Verlauf!

1990-2010: Verständnis der senilen Plaques und Neurofibrillen auf obere und oberster Ebene: Vorläuferstadien zur Demenz

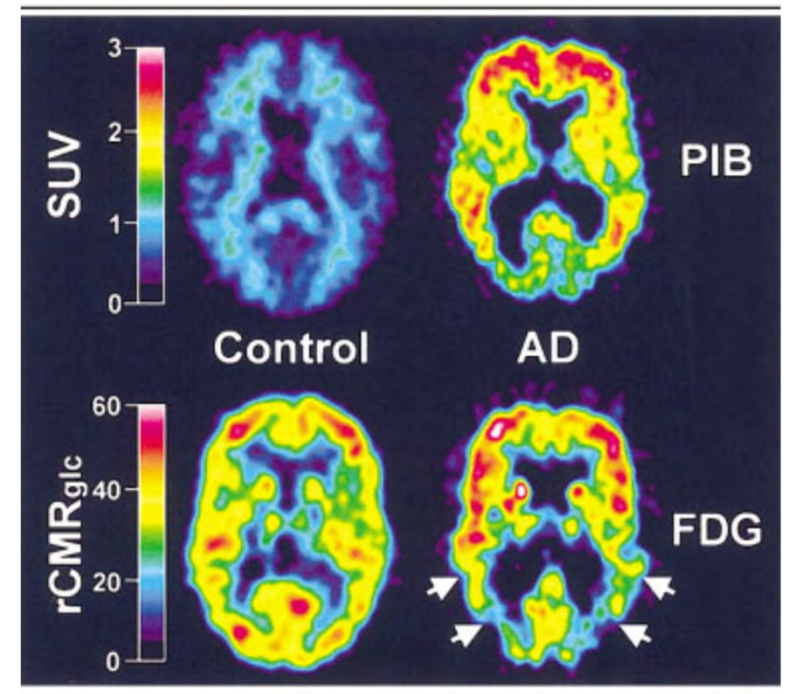


Price JL Ann Neurol 1999

1990-2010: Verständnis der senilen Plaques auf obere Ebene und in vivo

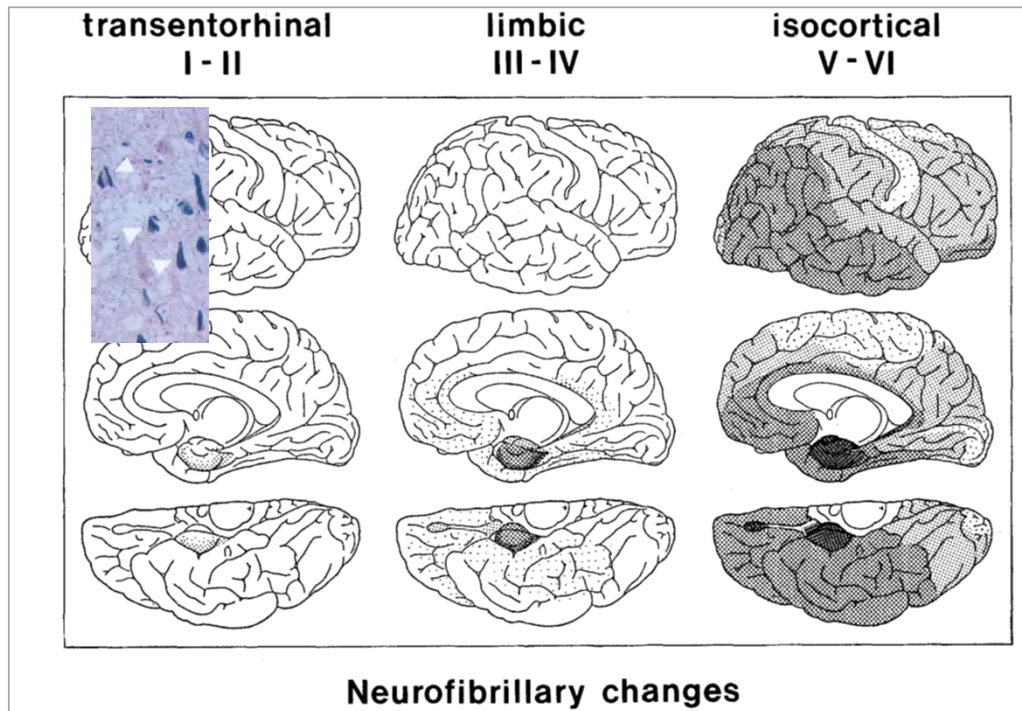


(Braak and Braak Acta Neuropathol 1991)

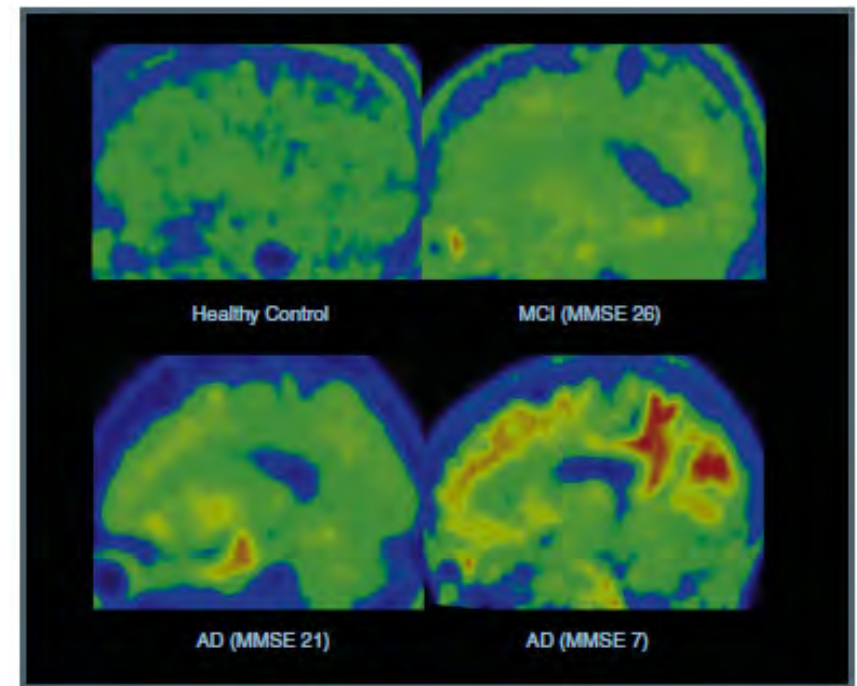


(Klunk Ann Neurol 2004)

1990-2020: Verständnis der Neurofibrillen auf obere Ebene und in vivo

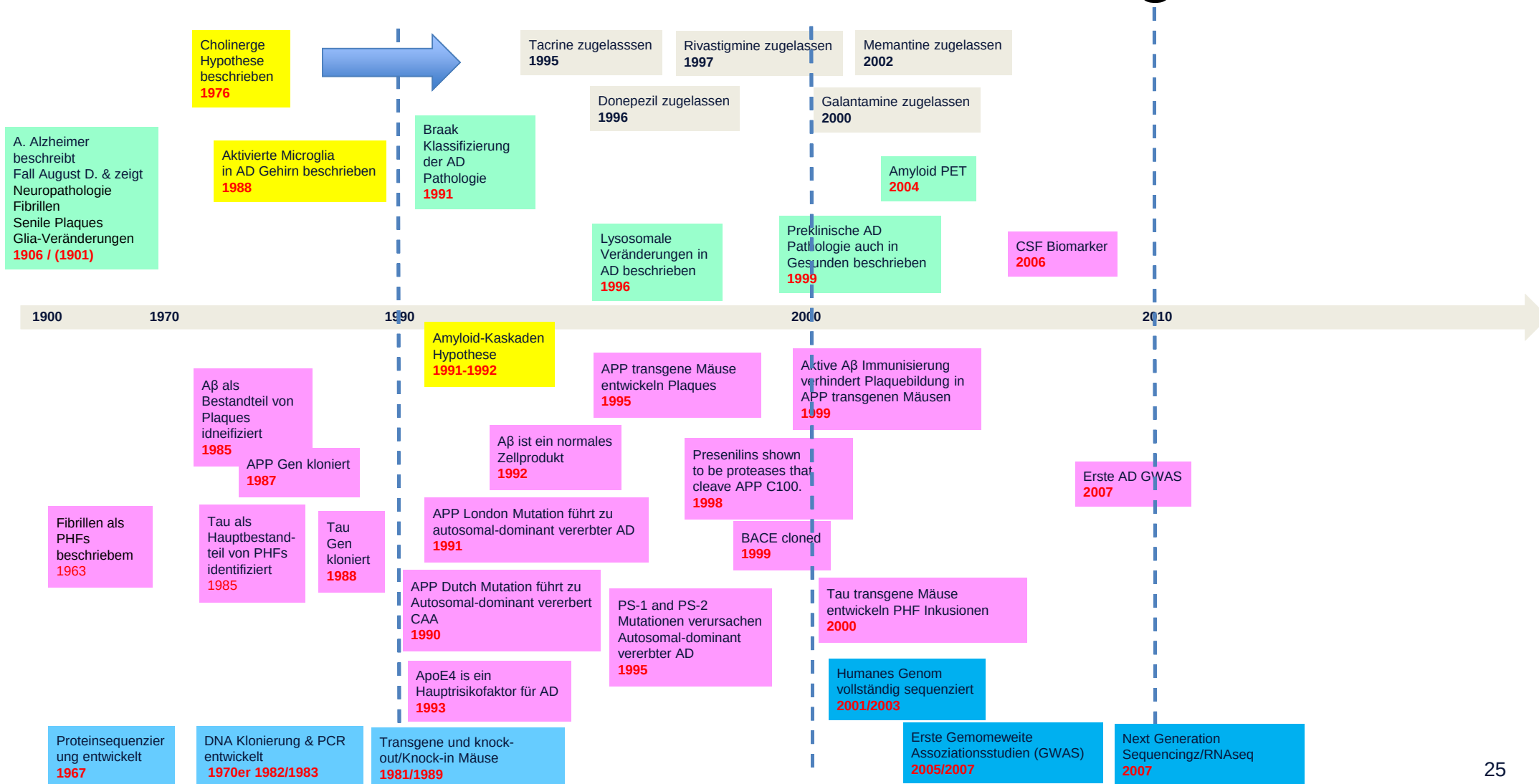


(Braak and Braak Acta Neuropathol 1991)



(Chien J Alzheimer Dis 2013)

Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise

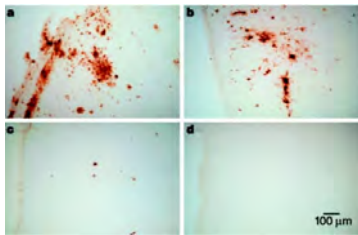


1990-2010: Therapie der Alzheimer-Krankheit – kausale Ansätze

Die Vision (Hoffnung): eine kausale, „krankheits-modifizierende“ Therapie der Alzheimer-Erkrankung

1999

**Aktive Immunisierung
Transgene Maus**

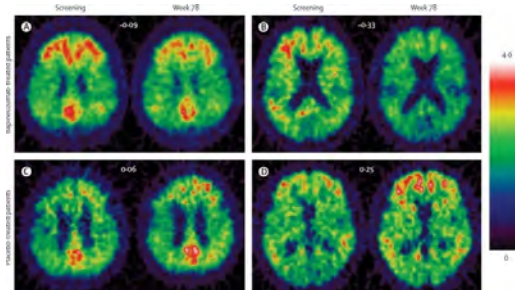


Alzheimer-Plaques lösen sich unter Behandlung (aktive Immunisierung) buchstäblich auf.

Dale Schenk et al. *Nature* 1999

2010

**Immunisierungsstudie
Alzheimer Patienten**



Rinne et al., *Lancet Neurol* 2010

Alzheimer-Plaques lösen sich auf, aber kein Nutzen für Patienten und stärkste Nebenwirkungen.

2011

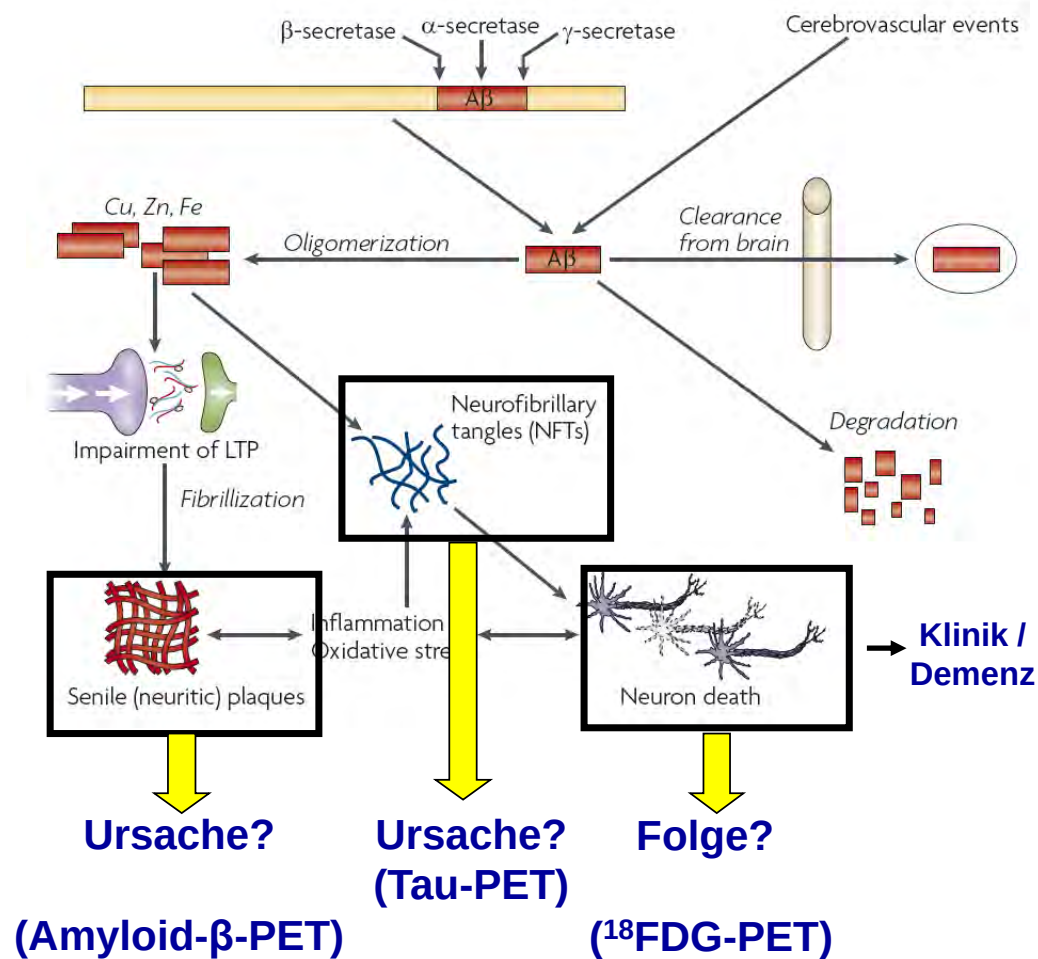
**„Viele Ansatzpunkte,
wenig Erfolg bisher“.**



Nature 2011

Mögliche Gründe: zu spät im Krankheitsverlauf, Biomarker zu schlecht?

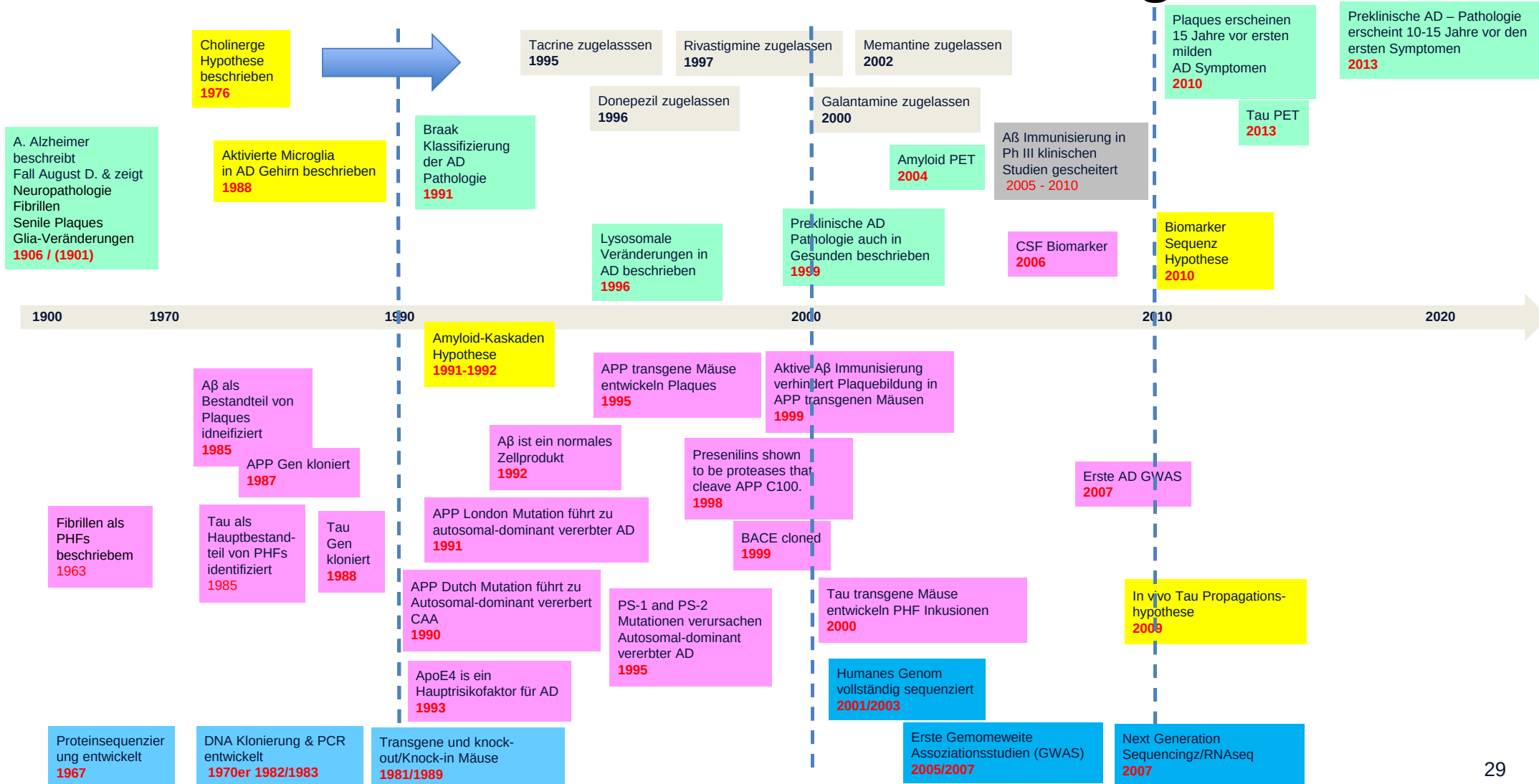
Amyloid- β -Kaskade-Hypothese zur AD



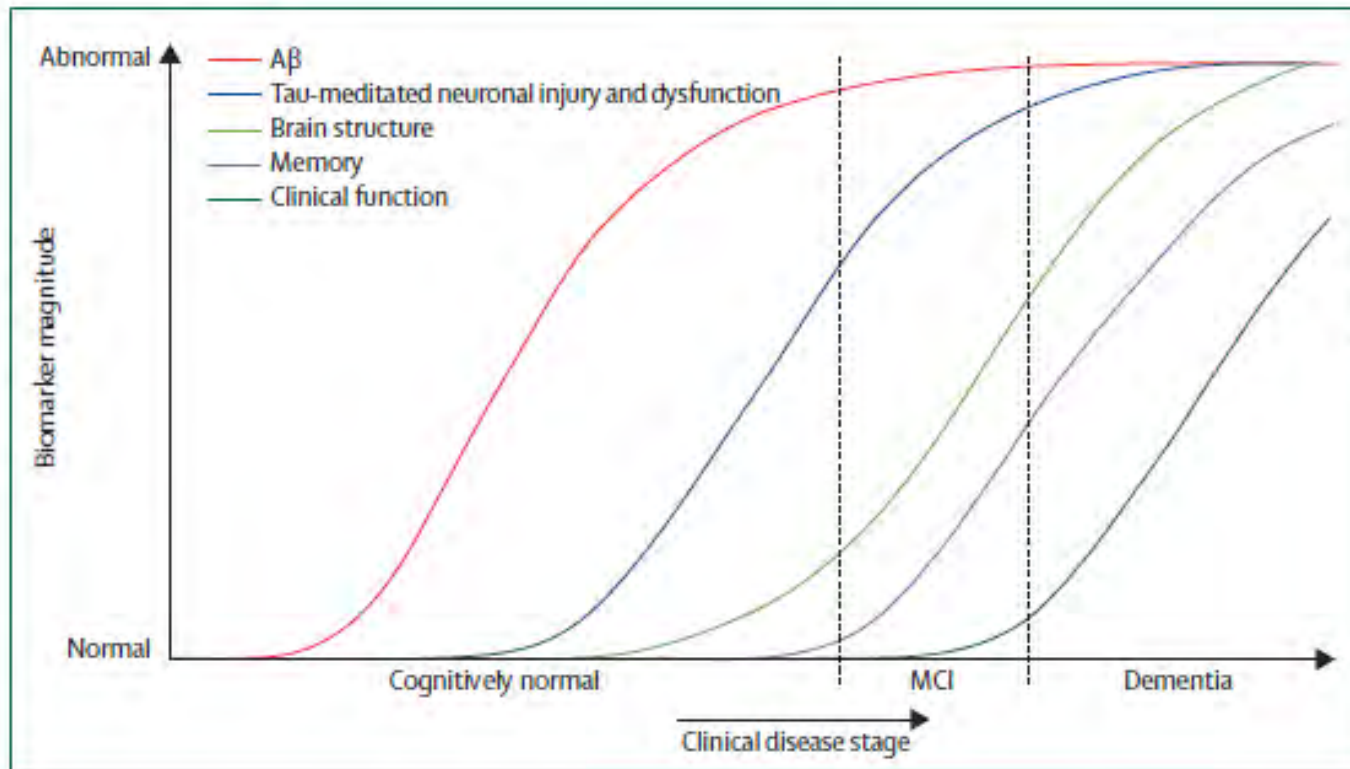
Amyloidhypothese inkonsistent?!

- Zerebrales $\beta_{40,42}$ -Amyloid (Abeta) spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung
- 10 to 30 % gesunder Älterer über 70 Jahre weisen eine signifikante zerebrale Amyloidose (Amyloid-PET) auf
- Ein Drittel der nicht dement verstorbenen Älteren weist Alzheimer-typische neuropathologische Befunde (insb. Abeta-Plaques) auf.
- Die Alzheimer-Pathologie ist nicht hinreichend zur Erklärung der Alzheimer-Demenz

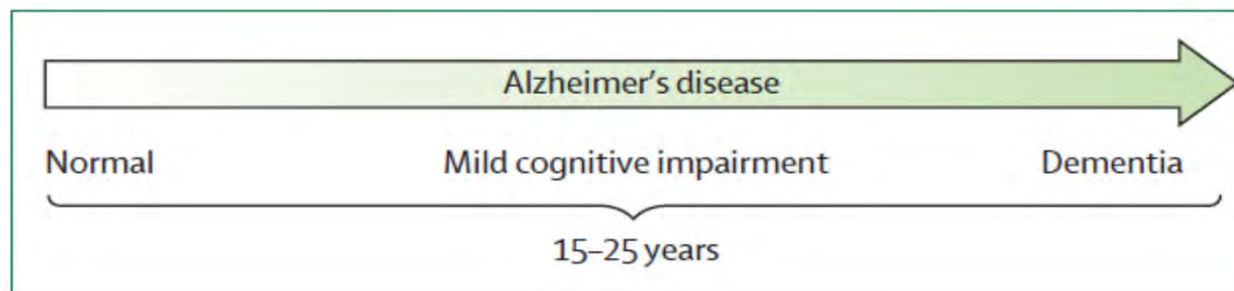
Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise



2010-2020: Jahrzehnt der Biomarkerhypothese



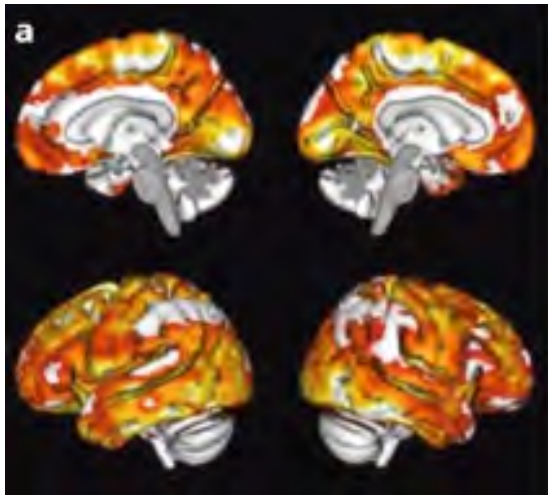
Jack CR Lancet
Neurol 2010



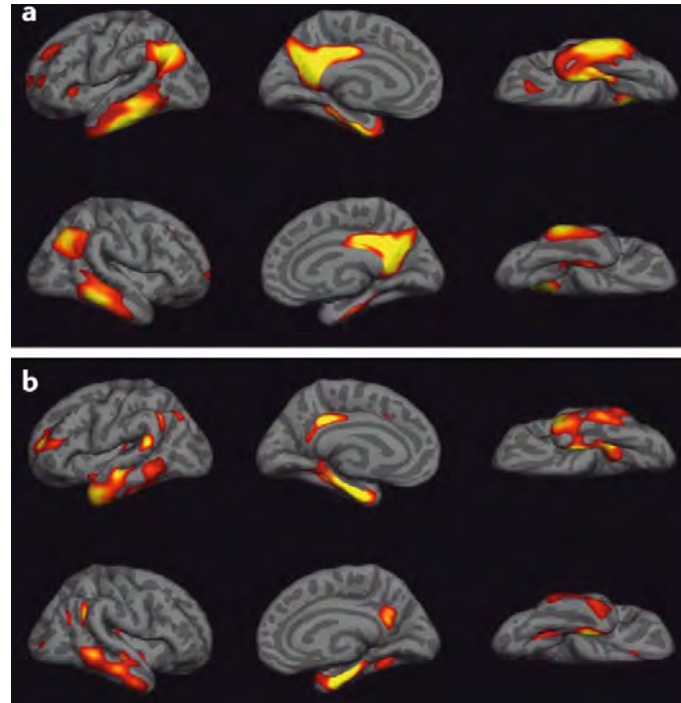
Scheltens Lancet
2021

2010-2020: Jahrzehnt der Imagingbiomarker

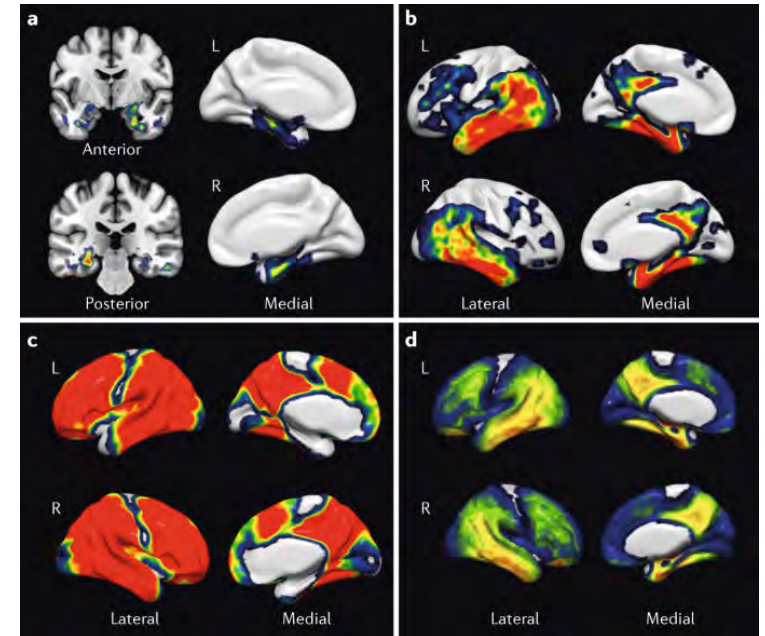
Patterns of brain amyloid- β deposition (A β -marker)



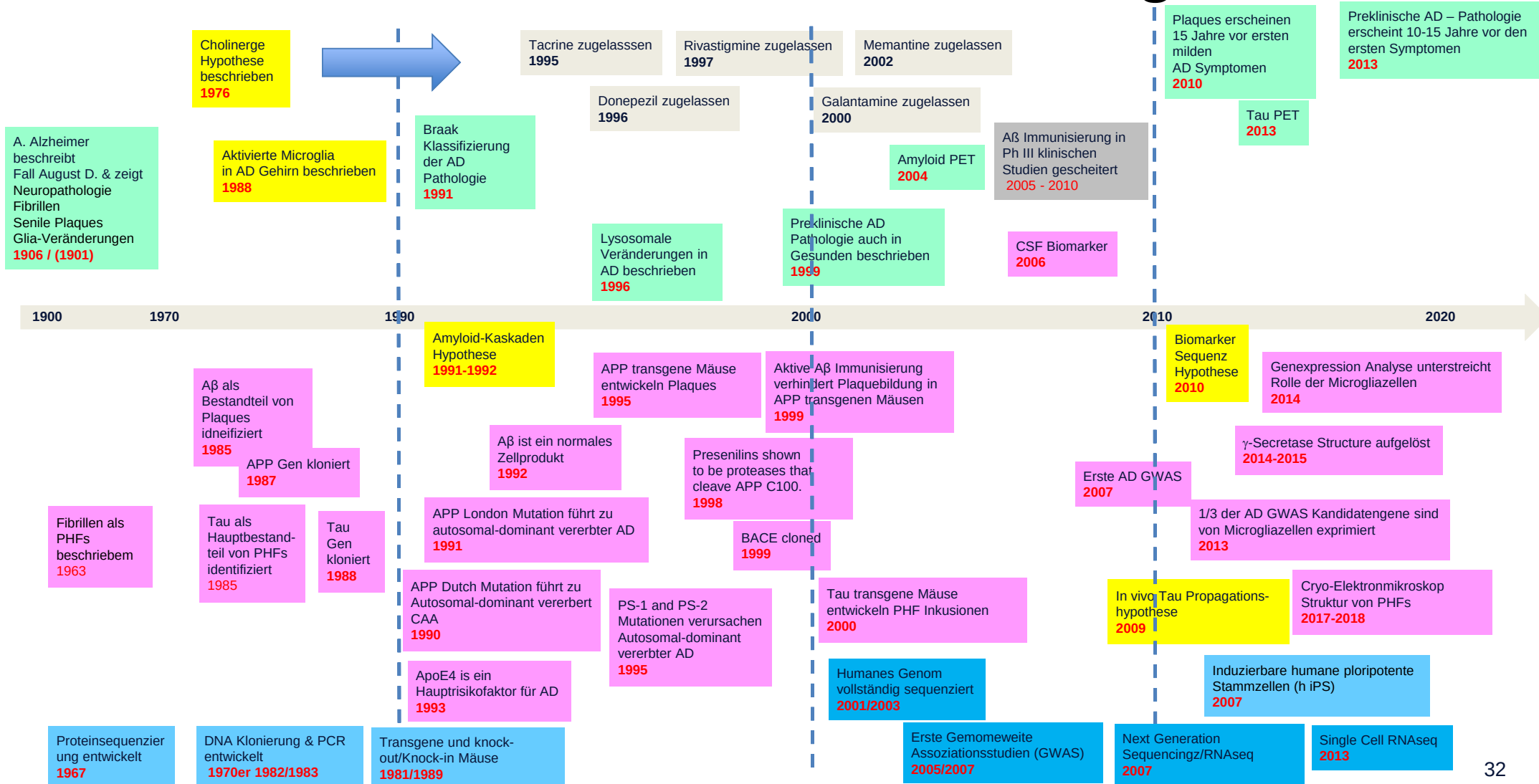
Patterns of glucose hypometabolism (a, FDG-PET) and brain atrophy (b, MRT) in Alzheimer disease (neural injury marker)



Tau deposition Alzheimer disease (a-c) and in ageing (d) (neural injury marker)



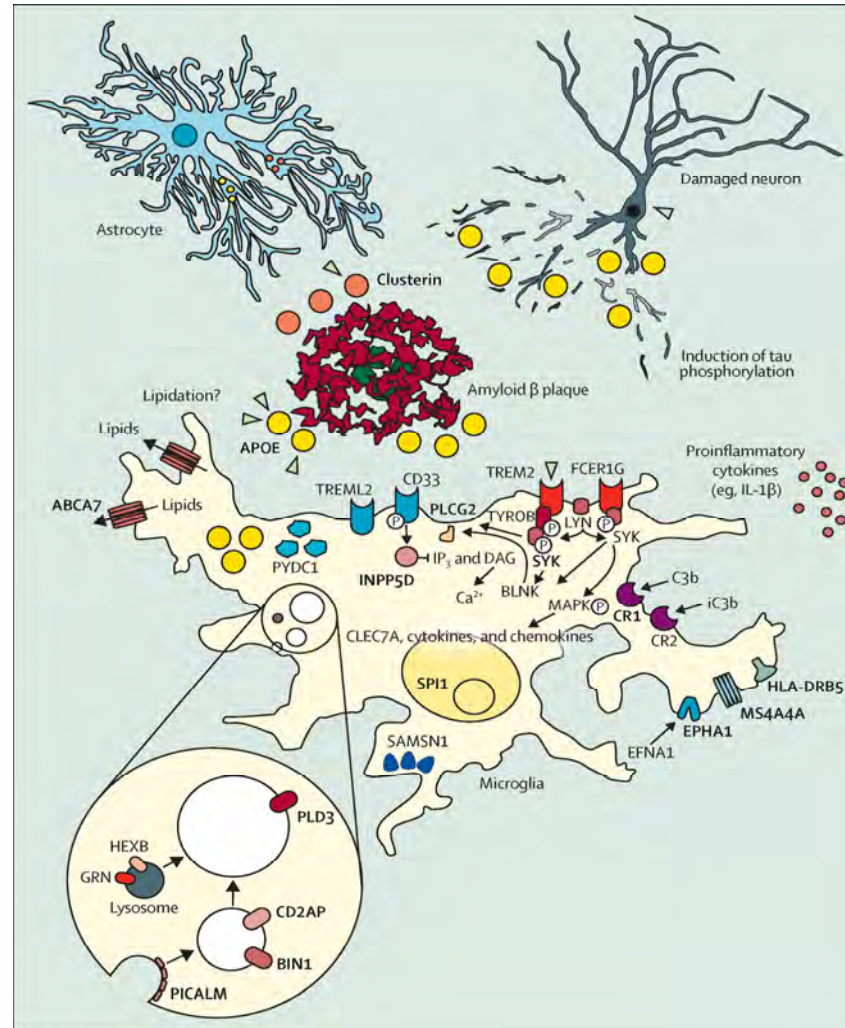
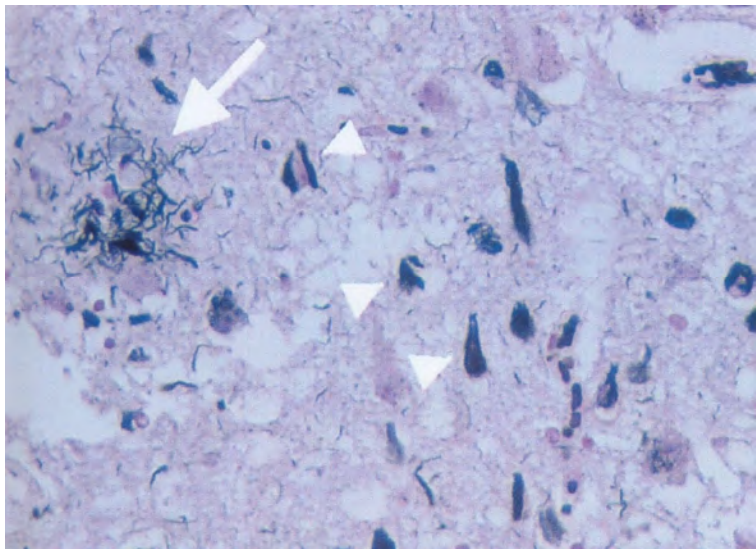
Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise



2010-2020: Jahrzehnt der Genetik

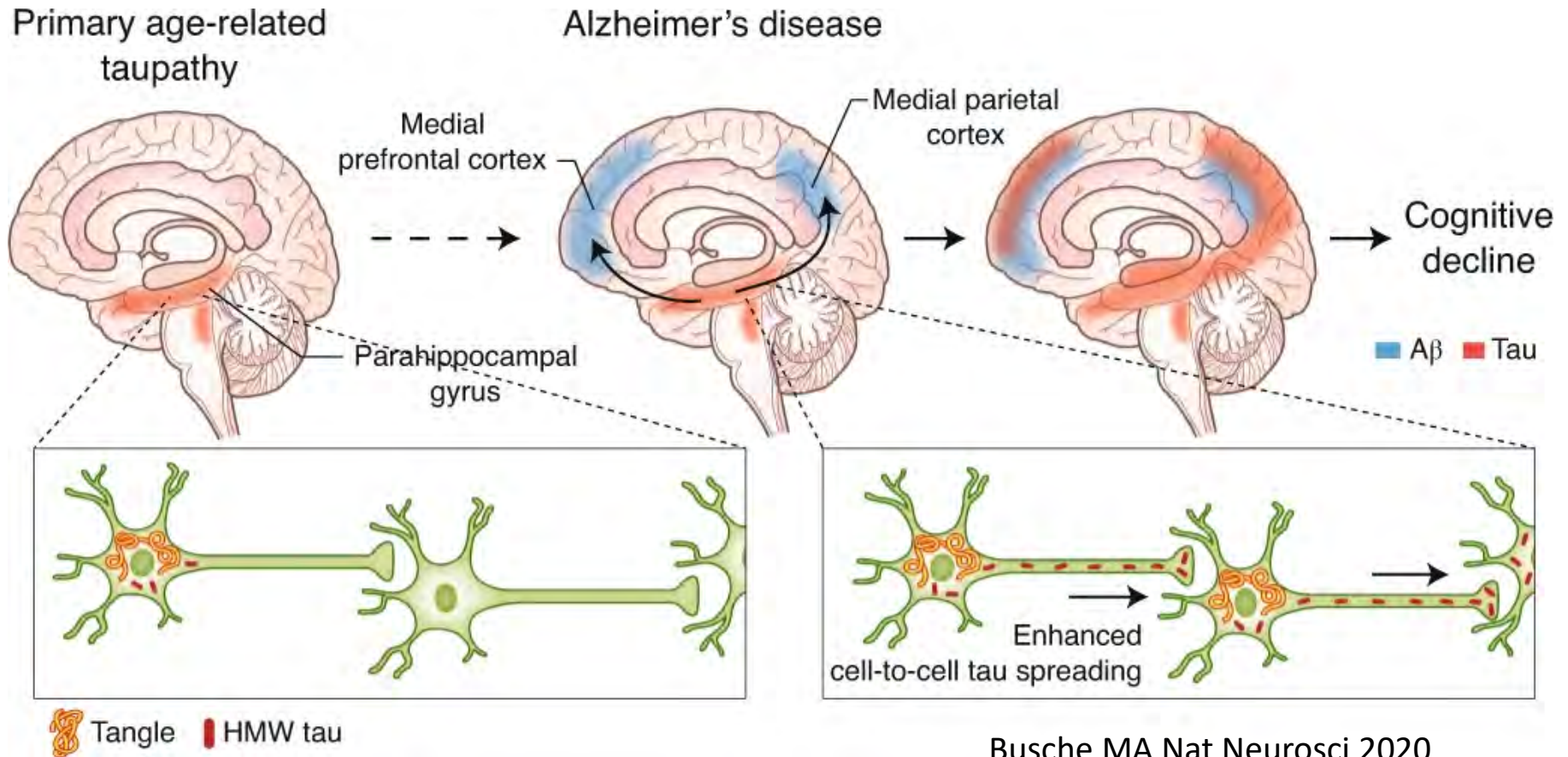


2010-2020: Jahrzehnt der Microglia (Immunologie)



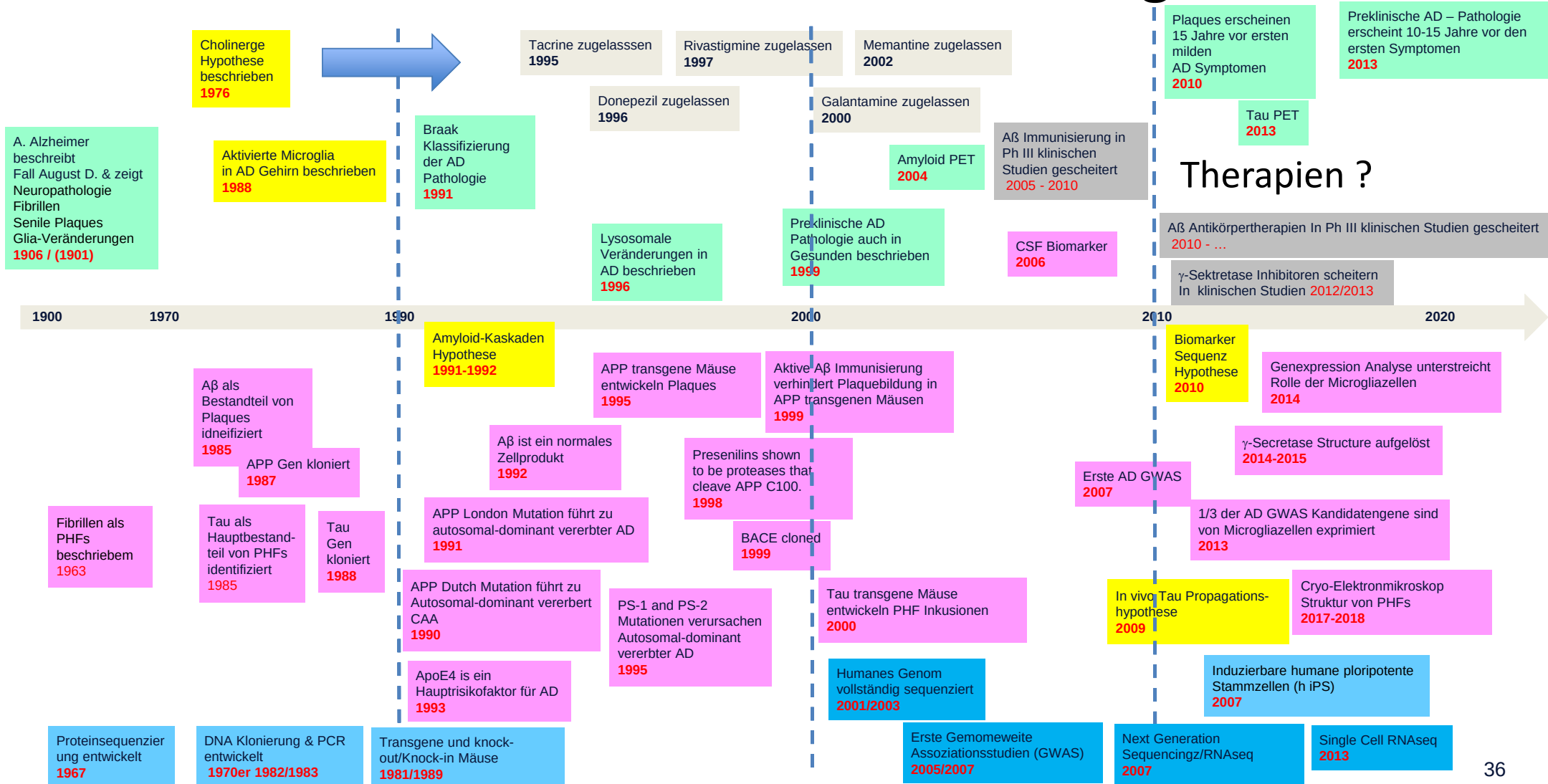
Scheltens Lancet
2021

2010-2020: Synergie von A β + Tau ?

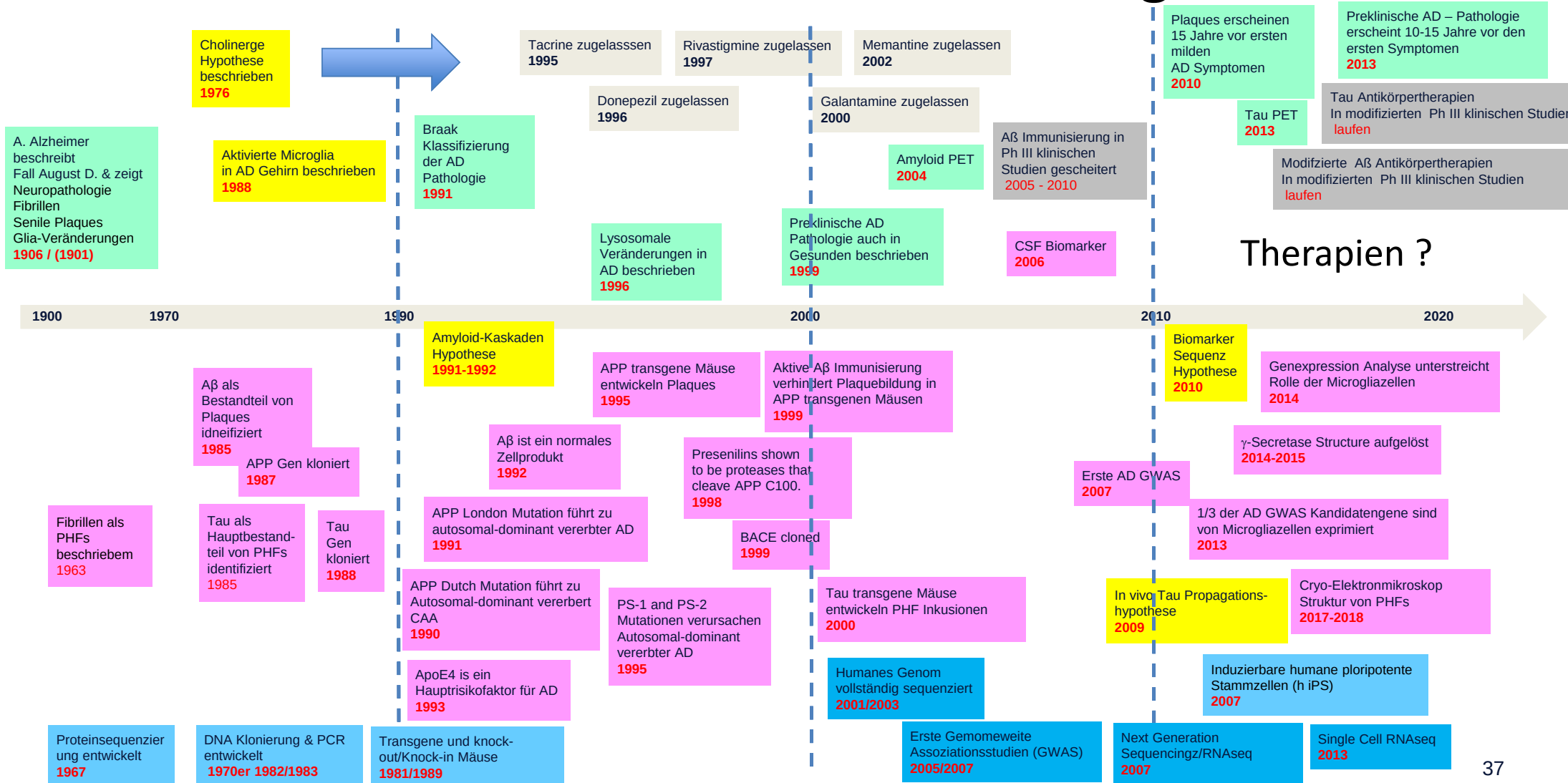


Busche MA Nat Neurosci 2020

Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise



Alzheimer Krankheit – eine unvollständige Zeitreise



Versprechen der Hirnforschung.

Das Manifest der Neurowissenschaften revisited.

Das zeitliche Versprechen

Vor 1990

✗ 1990 – 2000

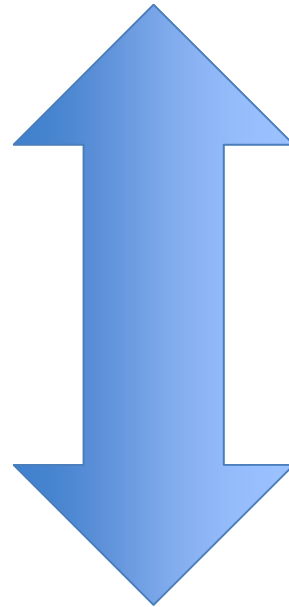
✗ 1990 – bis heute (30 Jahre)

Das inhaltliche Versprechen

Verstehen (Wichtigste) ✓ / ✗

Erkennen (Schneller) ✓

Behandeln (Besser) ✗



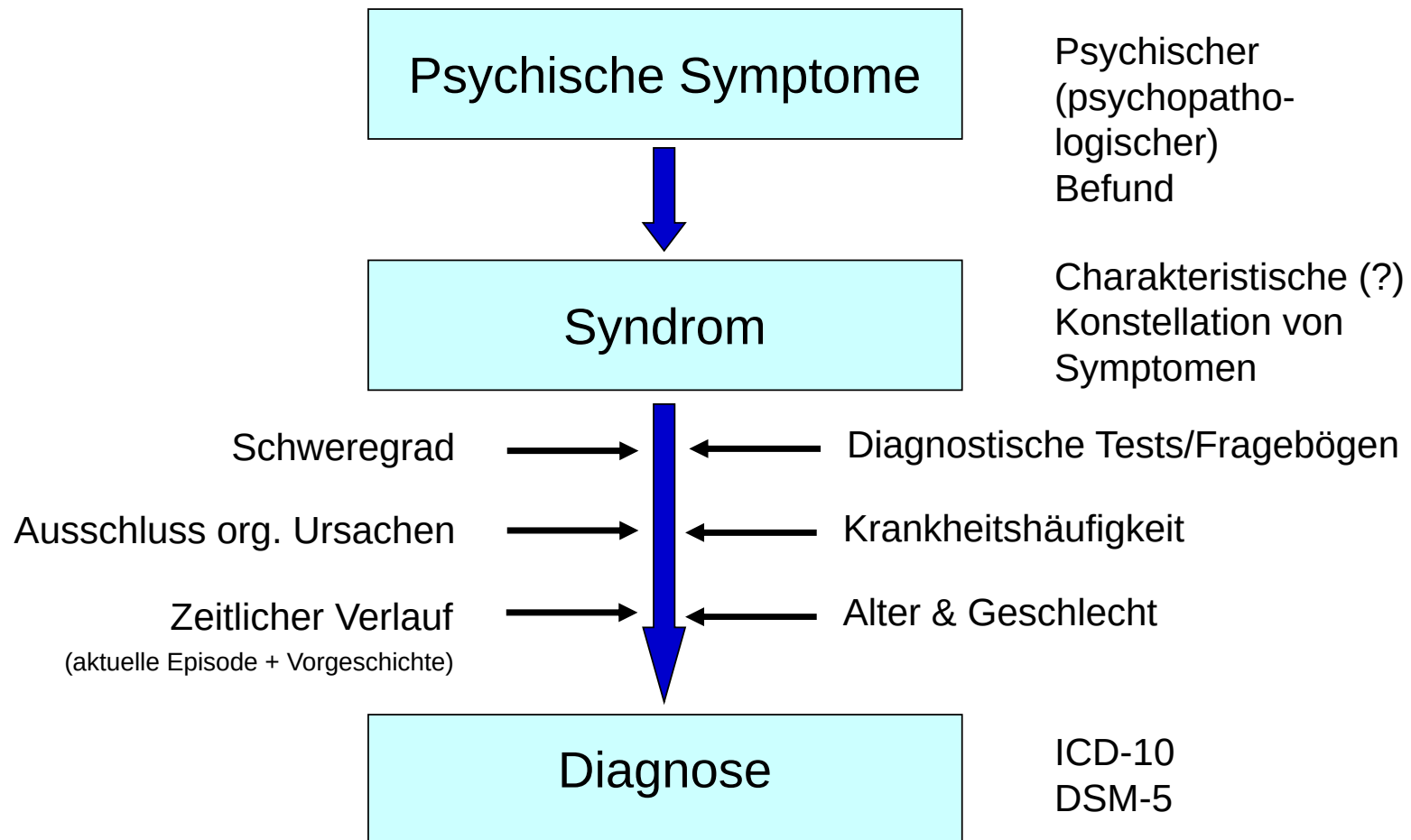
Diagnose und Therapie der Alzheimer-Krankheit – wo stehen wir?

2021: Diagnose der Alzheimer-Krankheit

.... klinische Ausschlussdiagnose

Seit 2011 unter Hinzunahme der verschiedener Biomarker mit Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Alzheimer-Krankheit als Ursache

Psychiatrische Diagnostik



ICD-10-Definition: Demenz (ICD-10-Codes: F00-F03) ist ein Syndrom ...

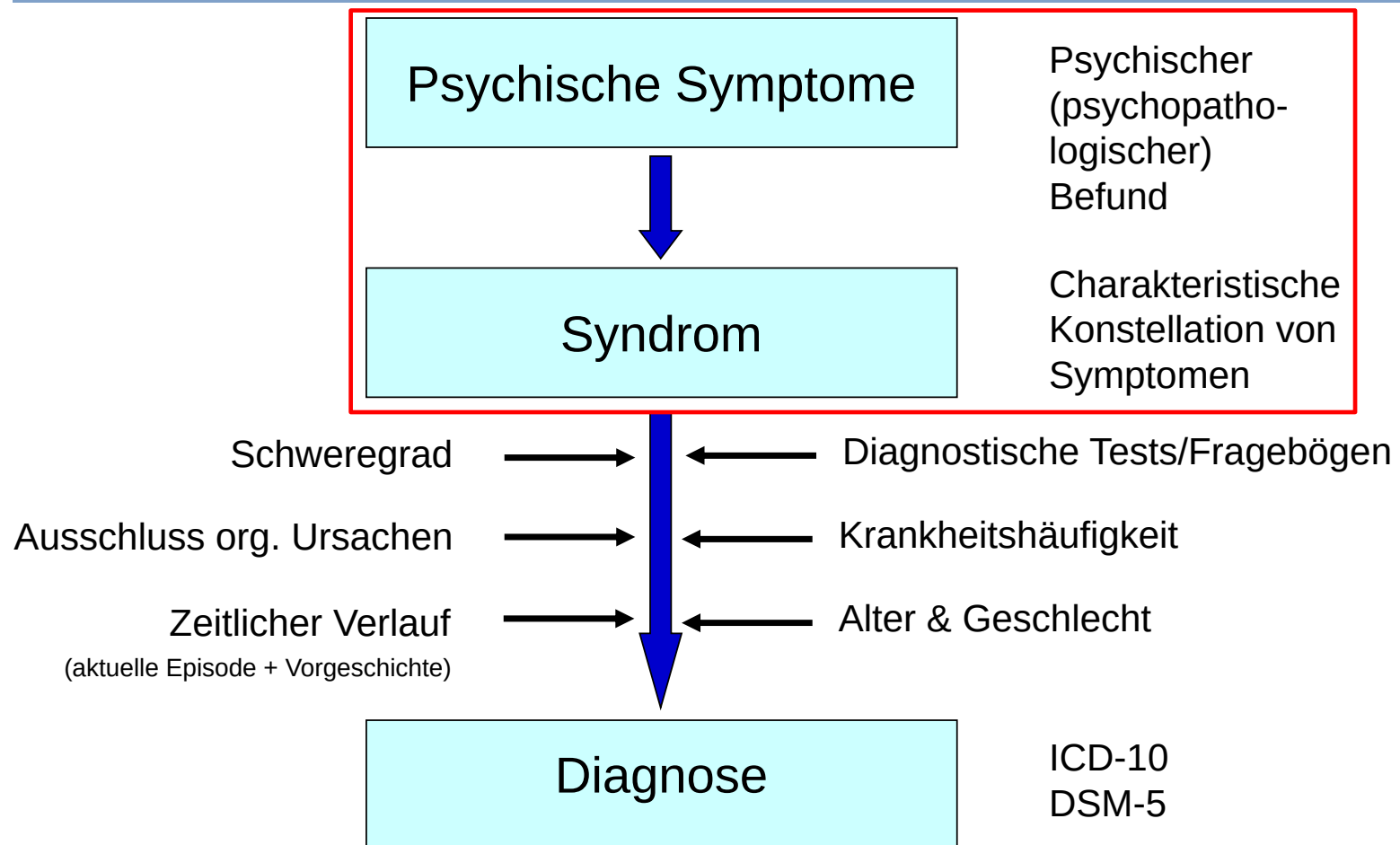
.... als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen, Orientierung, Auffassung und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt.

Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen.

Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf.

Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßerkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.

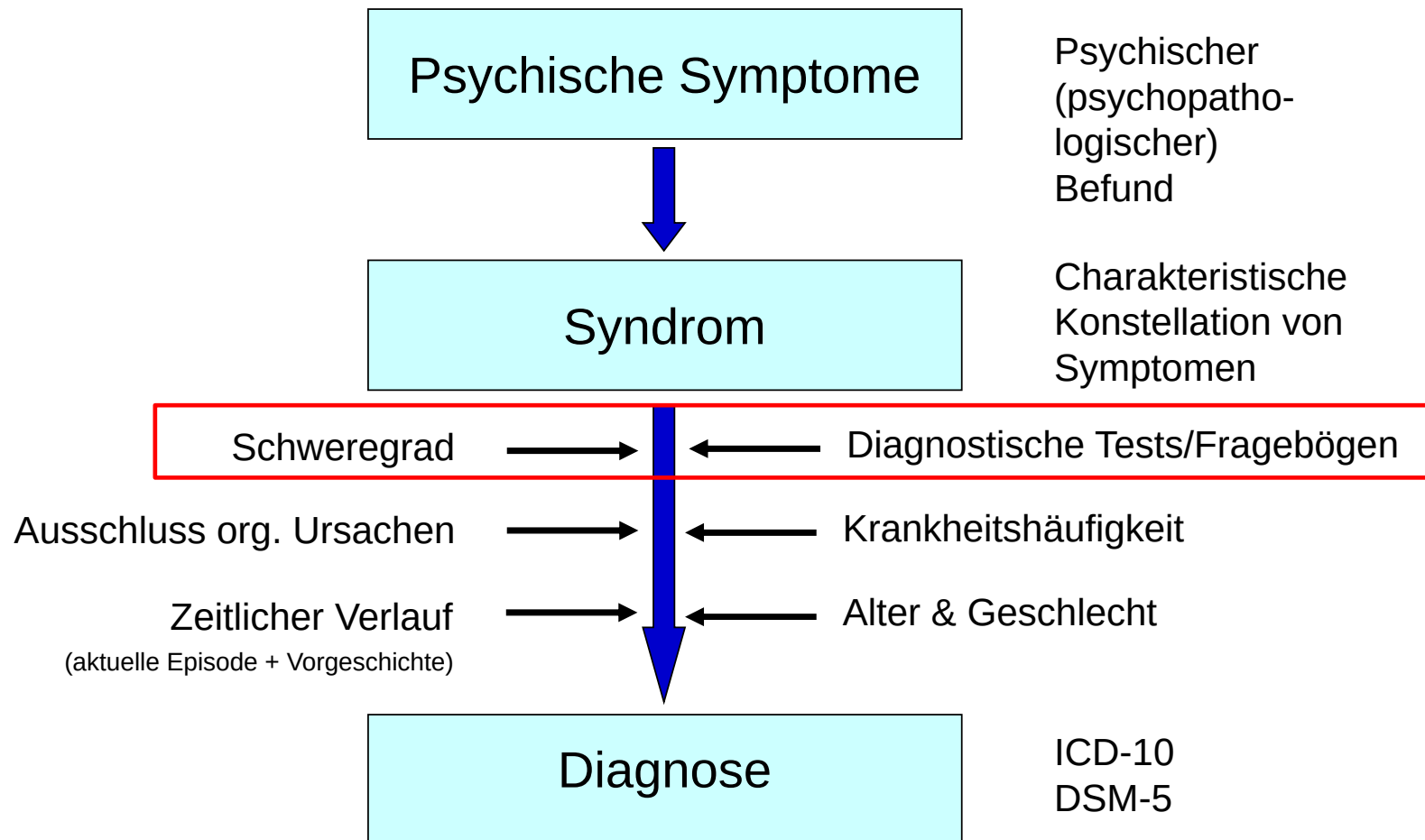
Psychiatrische Diagnostik



Vom Symptom zum Syndrom

Psychische Funktionen	Vorhandene Symptome	Syndrom
Bewusstsein	ungestört	 Dementielles Syndrom
Orientierung	Zu Ort und Zeit gestört	
Kognitive Funktionen	Merkfähigkeit aufgehoben	
Antrieb und Psychomotorik	Antrieb vermindert	
Stimmung	Stimmung gedrückt	
Formale Denkstörungen	Denken verlangsamt	
Inhaltliche Denkstörungen	ungestört	
Wahrnehmungsstörungen	ungestört	
Ich-Störungen	ungestört	
Eigen- und Fremdgefährdung	Hilflos in fremder Umgebung	

Psychiatrische Diagnostik



DemTect: Screening

DemTect										
Name: _____					Untersuchungsdatum: _____					
Vorname: _____					geb.: _____			Alter: _____		
Schulbildung: _____					Beruf (evtl. vor Rente): _____					
1) Wortliste										
1. Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
2. Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
										Richtig erinnerte Begriffe (max. 20) ☐
2) Zahlen-Umwandeln (siehe Rückseite)										
										Richtige Umwandlungen (max. 4) ☐
3) Supermarktaufgabe (1 Min.)										
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
										Genannte Begriffe (max. 30) ☐
4) Zahlenfolge rückwärts										
1. Versuch					2. Versuch					
7-2					8-6 ☐ 2					
4-7-9					3-1-5 ☐ 3					
5-4-9-6					1-9-7-4 ☐ 4					
2-7-5-3-6					1-3-5-4-8 ☐ 5					
8-1-3-5-4-2					4-1-2-7-9-5 ☐ 6					
										Längste richtig rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6) ☐
5) Erneute Abfrage der Wortliste										
Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
										Richtig erinnerte Begriffe (max. 10) ☐

Mini Mental Status Test:

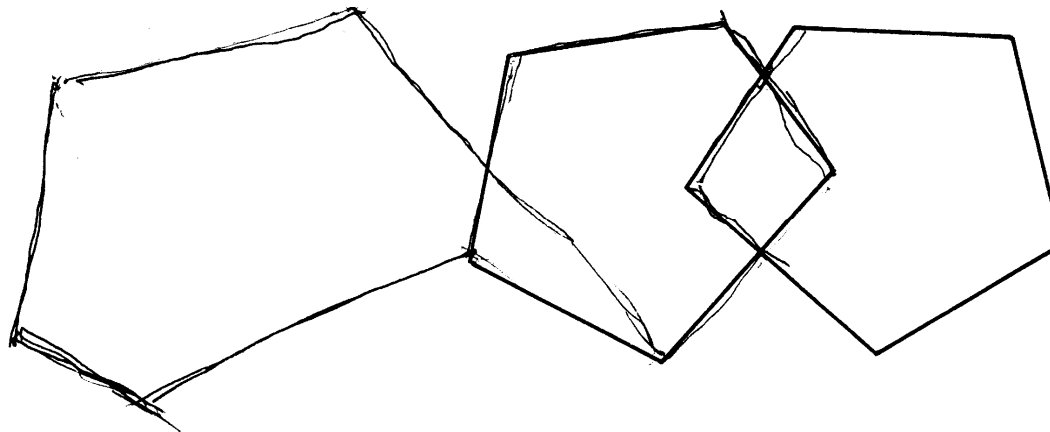
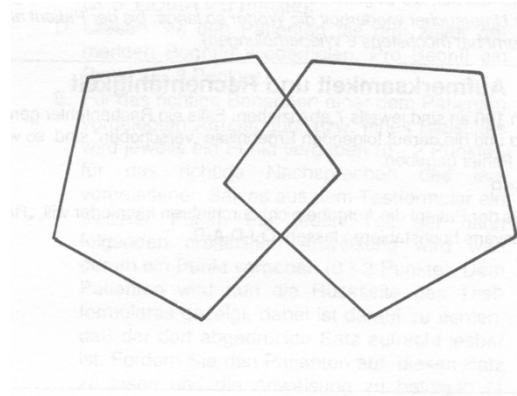
Schweregrad der Demenz

Ergänzung zum DemTect
z.B. visuell konstruktive
Fähigkeiten

Mini-Mental Status Test (MMST)		
Name _____	Datum _____	Score _____
A. Orientierung Score		
Zeit (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr ①	
	2. Jahreszeit ①	
	3. Datum ①	
	4. Wochentag ①	
	5. Monat ①	
Ort (z. B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat ①	
	7. Bundesland ①	
	8. Stadt/Ortschaft ①	
	9. Klinik/Praxis/Altersheim ①	
	10. Stockwerk ①	
	Summe (max. 10):	
B. Merkfähigkeit		
Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort). Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).	1. >Auto< ①	
	2. >Blume< ①	
	3. >Kerze< ①	
	Summe (max. 3):	
C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit		
Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler gegeben. ODER Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R	1. >93< ①	
	2. >86< ①	
	3. >79< ①	
	4. >72< ①	
	5. >65< ①	
	1. O ①	
	2. I ①	
	3. D ①	
	4. A ①	
	5. R ①	
	Summe (max. 5):	
D. Erinnerungsfähigkeit		
Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.	1. >Auto< ①	
	2. >Blume< ①	
	3. >Kerze ①	
	Summe (max. 3):	
E. Sprache		
Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.	1. Armbanduhr ①	
	2. Bleistift ①	
Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen	3. "Sie leiht ihm kein Geld mehr" ①	
Der Untersucher läßt den Patienten folgendes Kommando befolgen.	4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand“ ①	
	5. „Falten Sie es in der Mitte“ ①	
	6. „Legen Sie es auf den Boden“ ①	
Der Untersucher bittet den Patienten,	7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen ①	
Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,	8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite). ①	
Der Untersucher läßt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).	9. Nachzeichnen (Rückseite) ①	
	Summe (max. 9):	
Gesamtsumme bitte oben eintragen		

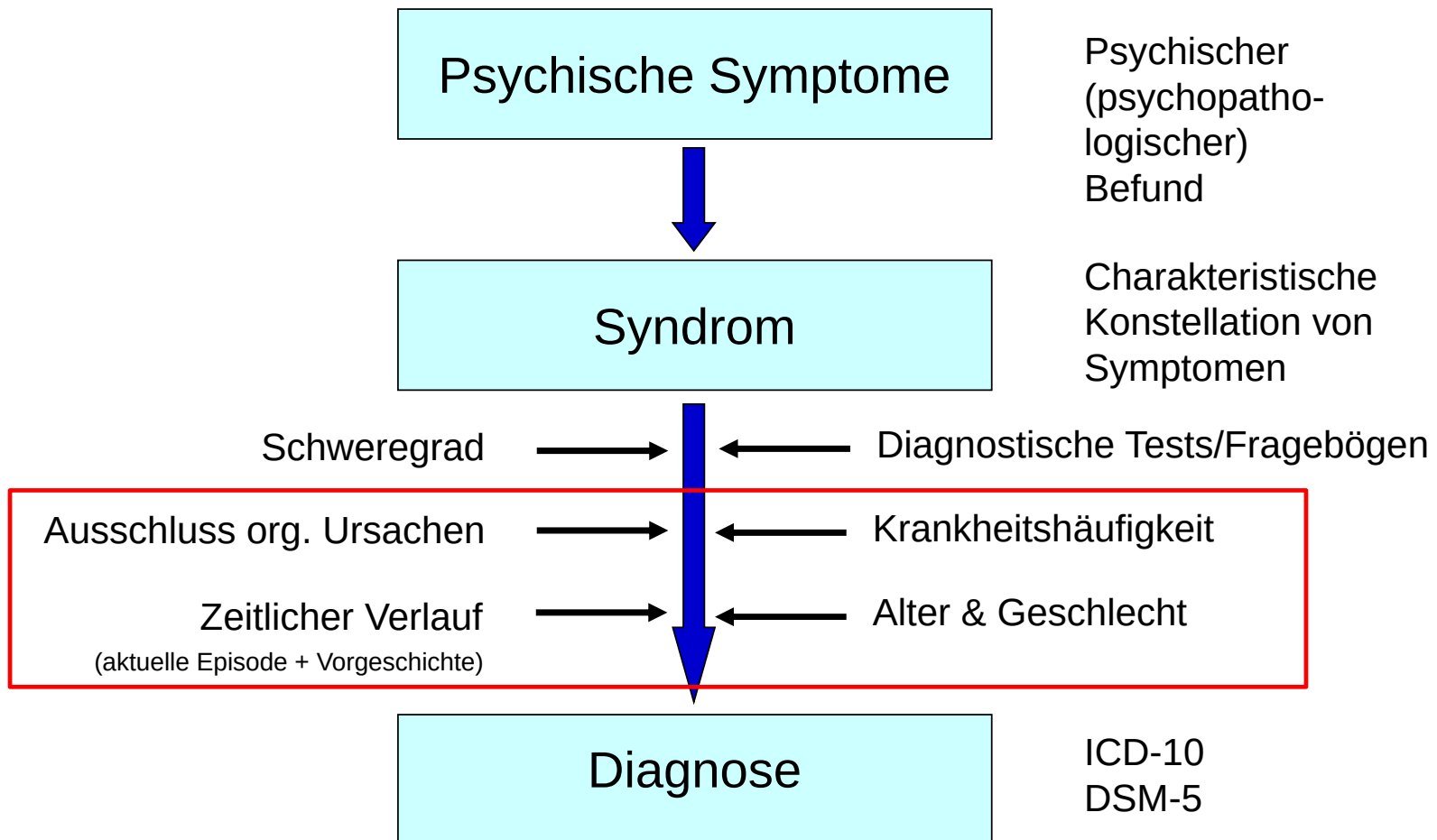
Ergänzung zum DemTect
z.B. visuell konstruktive
Fähigkeiten

Milde Demenz,
MMSE 24



„Closing in“

Psychiatrische Diagnostik



Demenz bei Alzheimer-Krankheit –typische Abfolge

Entwicklung der kognitiven Symptome:

Kurzzeitgedächtnis, Merkfähigkeit

Wortfindung

Aufmerksamkeit

zeitliche Orientierung

planendes Denken und Handeln

räumliche Orientierung

Urteilsvermögen, abstraktes Denken

situative Orientierung

Demenzschwelle

Die Demenzdiagnose wird „klinisch“ gestellt (S3-Leitlinien: „Basisdiagnostik“)

Anamnese/Fremdanamnese!/
Klinische Untersuchung (Depression? Schlaf-Apnoe-Syndrom?)

Neuropsychologische Objektivierung der kognitiven Dysfunktion
(MMSE, DemTect)

Notwendige Ausschlußdiagnostik:

MRT-Schädel oder cCT

Labor: TSH, E'lyte, Leber-, Nierenfunktion, Vit.B12, Folsäure

➤ Klinische Demenz-Diagnose

Warum „Frühdiagnostik“ der Demenz?

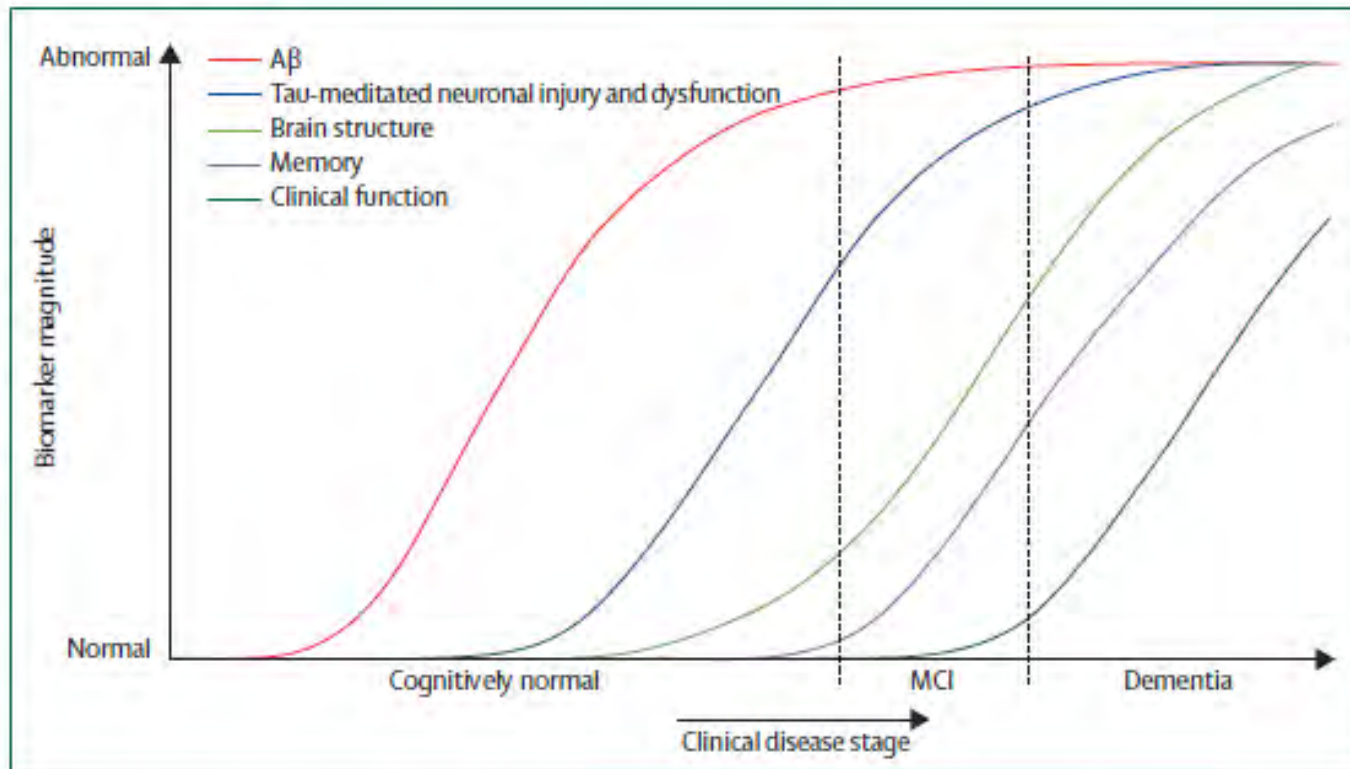
S3-Leitlinie:

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

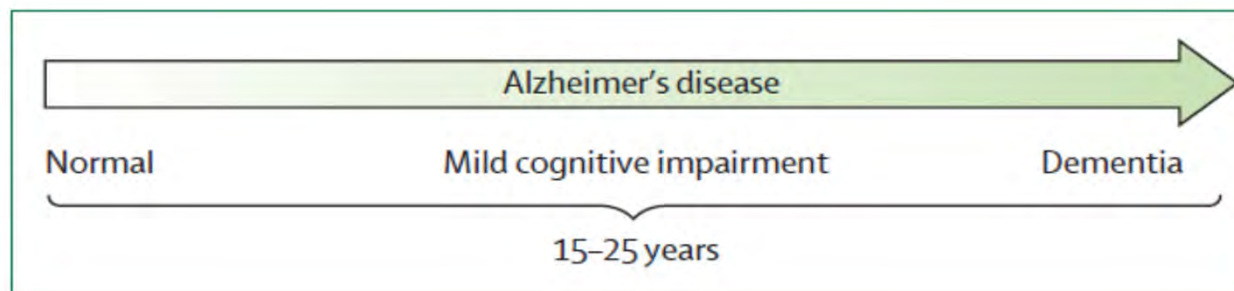
Good clinical practice, Expertenkonsens

- Ausschluss (behandelbarer) anderer Ursachen für kognitive Störungen!
- In der Gedächtnisambulanz:
 - 30% d. Patienten haben Depression
 - das normale Nachlassen der geistigen Fähigkeiten
 - wird mitunter „pathologisch“ empfunden
- Im Falle einer Demenz: frühe Therapie ist hilfreich!
(Verzögerung der Symptom-Progression, Entlastung der Angehörigen, Krankheitseinsicht in frühen Stadien eher erhalten)

2010-2020: Jahrzehnt der Biomarkerhypothese



Jack CR Lancet
Neurol 2010



Scheltens Lancet
2021

AD: Neue Dx.-Kriterien seit 2011



ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 263–269

The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:
 Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's
 Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Guy M. McKhann^{a,b,*}, David S. Knopman^c, Howard Chertkow^{d,e}, Bradley T. Hyman^f,
 Clifford R. Jack, Jr.^g, Claudia H. Kawas^{h,i,j}, William E. Klunk^k, Walter J. Koroshetz^l,
 Jennifer J. Manly^{m,n,o}, Richard Mayeux^{m,n,o}, Richard C. Mohs^p, John C. Morris^q,
 Martin N. Rossor^r, Philip Scheltens^s, Maria C. Carrillo^t, Bill Thies^t, Sandra Weintraub^{u,v},
 Creighton H. Phelps^w

Alzheimer's

Dementia

Dx. Kategorie	<i>Biomarker probability</i>	<i>Aβ PET / CSF</i>	<i>Neuronal injury tau / FDG / MRI</i>
<i>probable AD</i>	-	unbestimmt / widersprüchlich	
	mittel	eins von beiden positiv	
	hoch	beide positiv	
<i>possible AD</i> (atyp. Präsentation)	-	unbestimmt / widersprüchlich	
	hoch	beide positiv (ggf. 2. Ätiologie)	
<i>unlikely AD</i>	niedrig	beide negativ	

MCI: *Neue* Dx-Kriterien seit 2011



ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 270–279

The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease:
Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's
Association workgroups on diagnostic guidelines for
Alzheimer's disease

Marilyn S. Albert^{a,*}, Steven T. DeKosky^{b,c}, Dennis Dickson^d, Bruno Dubois^e,
Howard H. Feldman^f, Nick C. Fox^g, Anthony Gamst^h, David M. Holtzman^{i,j}, William J. Jagust^k,
Ronald C. Petersen^l, Peter J. Snyder^{m,n}, Maria C. Carrillo^o, Bill Thies^o, Creighton H. Phelps^p

Alzheimer's
&
Dementia

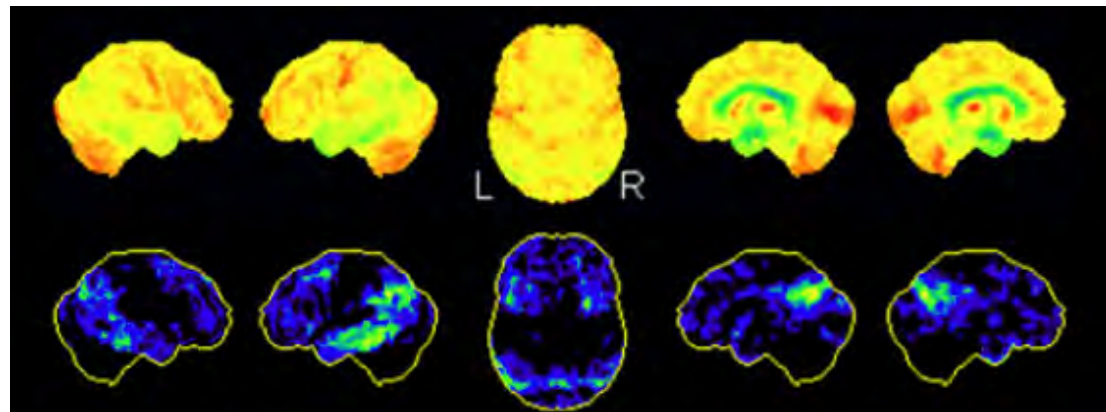
Dx. Kategorie	<i>Biomarker probability</i>	A β PET / CSF	<i>Neuronal injury</i> <i>tau</i> / FDG / MRI
<i>MCI</i>	-	unbestimmt / widersprüchlich	
<i>MCI due to AD</i>	mittel	eins von beiden positiv	
<i>MCI due to AD</i>	hoch	beide positiv	
<i>MCI unlikely AD</i>	niedrig	beide negativ	

Ergänzende Demenzdiagnostik – Biomarkerdiagnostik

CSF
Biomarker
2006

β-Amyloid (1-42)	kM	506	ng/l	> 670
β-Amyloid (1-40)	kM	11730	ng/l	< 12000
Quotient β-Amyloid (42/40)	kM	0.043		> 0.057
Phospho-TAU-(181P)	kM	103.9	ng/l	< 65
Gesamt TAU im Liquor	kM	>1200.0	pg/ml	< 450
Oligoklonale Banden (IgG)	negativ			

FDG-PET
1980er

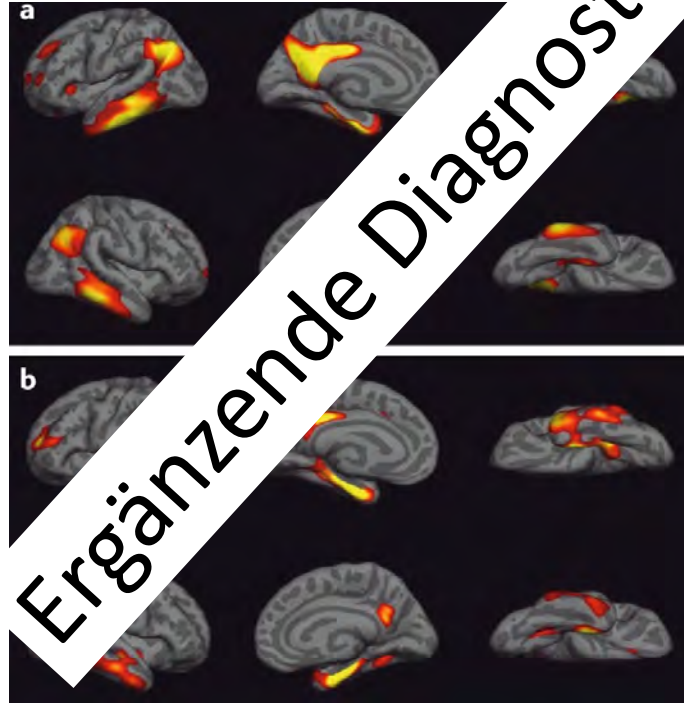


2021: Was ist mit den ImagingBiomarkern?

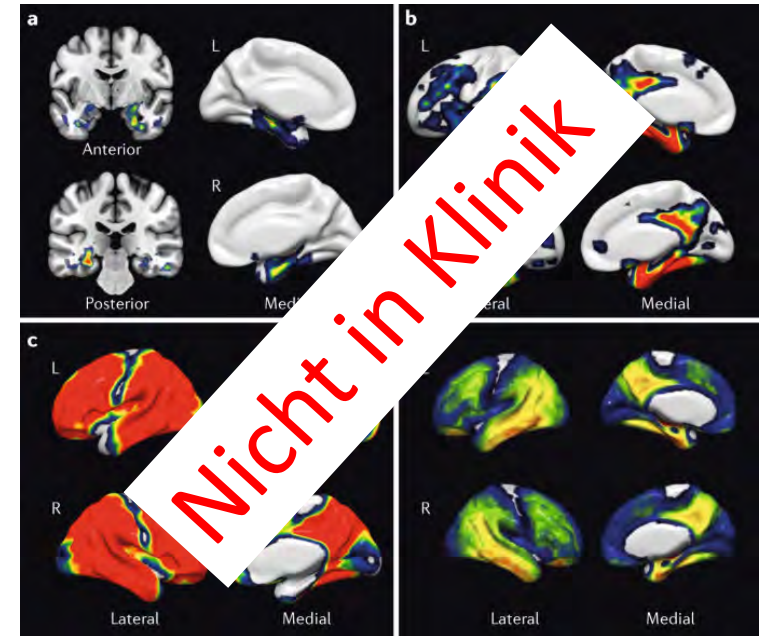
Patterns of brain amyloid- β deposition (A β -marker)



Patterns of glucose hypometabolism (a, FDG-PET) and brain atrophy (b, MRT) in Alzheimer disease (neural injury marker)

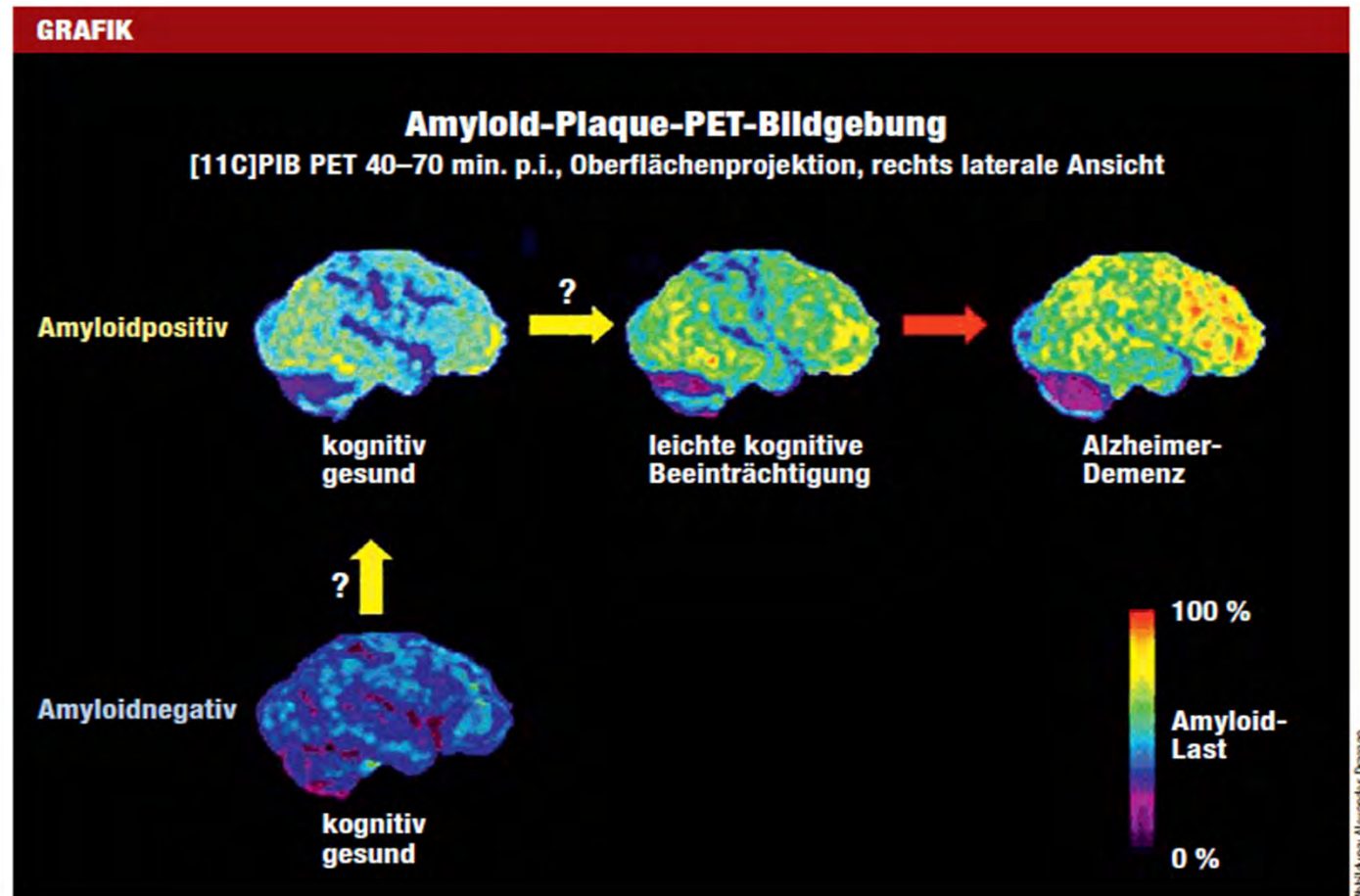


Tau deposition Alzheimer disease (a-c) and in ageing (d) (neural injury marker)



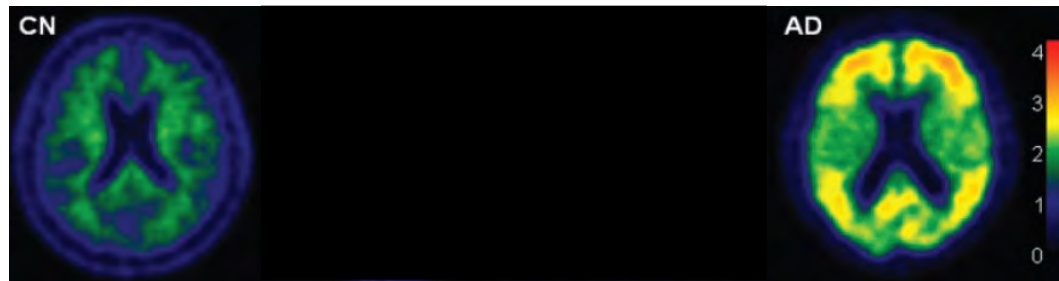
Frühdiagnostik der AD – Amyloid-PET

Mit Tracern wie dem **[11C]PIB** ist es möglich, Amyloid-Plaque-Ablagerungen im Gehirn in vivo nachzuweisen.

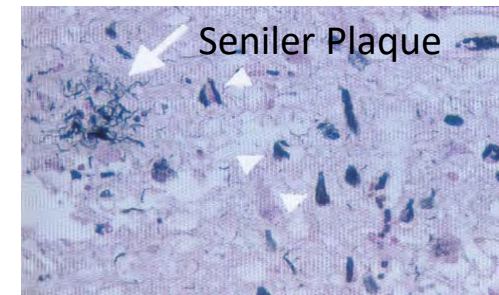


Fellgiebel et al. Dtsch Arztebl 2014; 111(26)

Frühdiagnostik der AD – Amyloid-PET



Jack et al. (Brain 2008)



Meta-Analyse: Follow-up Mild cognitive impairment (MCI) nach [^{11}C]PIB-PET Villain et al. (2012)

	PIB+ (64%)	PIB- (36%)
AD+	91	3
AD-	53	78

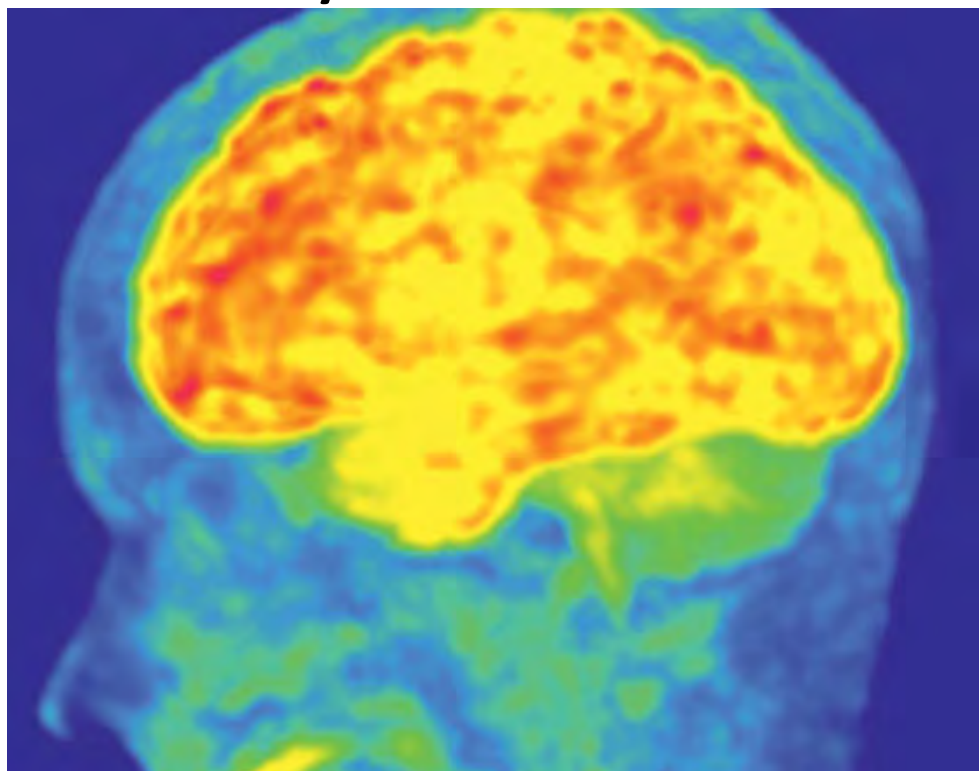
PPV = 63% (55-71%)

NPV = 96% (90-99%)

PPV = Positiver Voraussagewert
NPV = Negativer Voraussagewert

➤ cave: 9/81 (11%) **PIB-** entwickelten non-AD-Demenzen

Frühdiagnostik der AD – Amyloid-PET



Fellgiebel et al. Dtsch Arztebl 2014; 111(26)

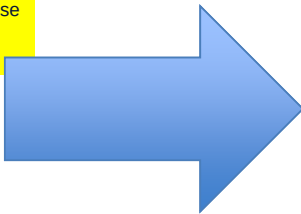
RESÜMEE

- In Studien wird untersucht, ob der Einsatz schwach-radioaktiver Amyloid-Tracer kombiniert mit PET das individuelle Risiko einer Alzheimer-Erkrankung vorhersagen kann und sich zur Beurteilung des Therapieverlaufs eignet.
- Zurzeit sind die bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin noch kein Ersatz für die etablierten Diagnoseverfahren des M. Alzheimer – wohl aber eine wertvolle Ergänzung.
- Die Anwendung der Amyloid-Bildgebung sollte derzeit auf Demenz- und Imaging-Experten beschränkt sein und auch nur für klar definierte Indikationen.
- Ein Screening ist derzeit nicht vertretbar.
- Patienten müssen über die möglichen Ergebnisse der nuklearmedizinischen Untersuchung aufgeklärt, gegebenenfalls auch langfristig begleitet werden.
- Kliniker müssen bedenken, dass ein positiver Amyloid-Scan nicht mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz gleichzusetzen ist, aber eine wichtige Biomarker-Information liefert.
- Generell ist ein gesellschaftliches Umdenken bezüglich der Alzheimer-Erkrankung gefordert. Denn ein Erkrankungsrisiko besteht unabhängig von der Verfügbarkeit eines Imaging-Tests für alle.

2021: Therapie der Alzheimer-Krankheit

Weiter rein symptomatisch:

Cholinerge Hypothese
beschrieben
1976



Tacrine zugelassen
1995

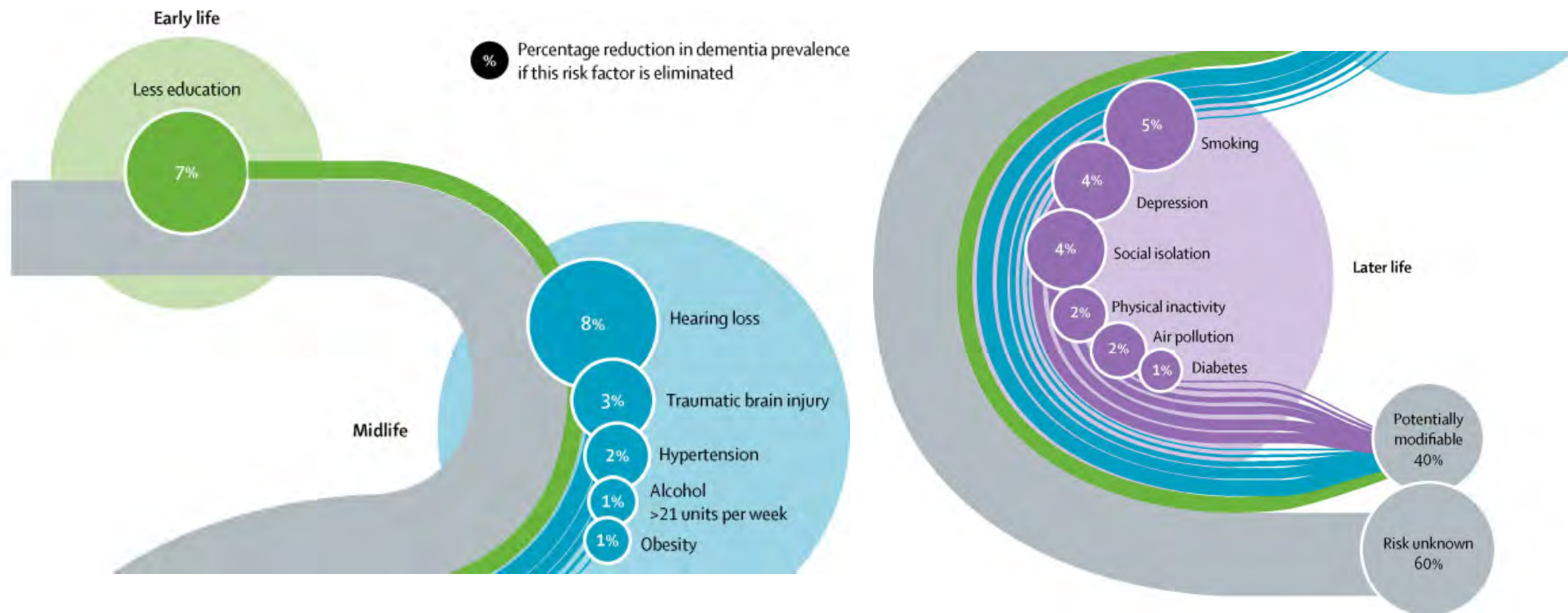
Rivastigmine zugelassen
1997

Memantine zugelassen
2002

Donepezil zugelassen
1996

Galantamine zugelassen
2000

2021: Prävention der Alzheimer-Krankheit



Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!