

ALZHEIMER

Geschichte, aktuelle Erkenntnisse und Prävention



Akademisch-Theologische Verbindung
Wartburg zu Heidelberg
Skype Vortrag
NAR, Heidelberg, 7. November 2020



Professor Konrad Beyreuther
Gründungsdirektor
Netzwerk Alterns-FoRschung
Universität Heidelberg



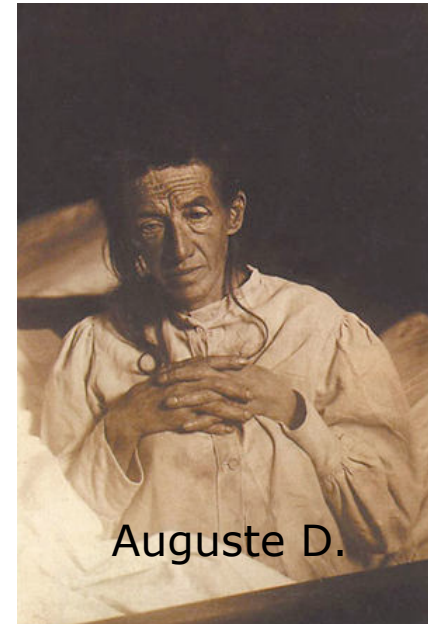
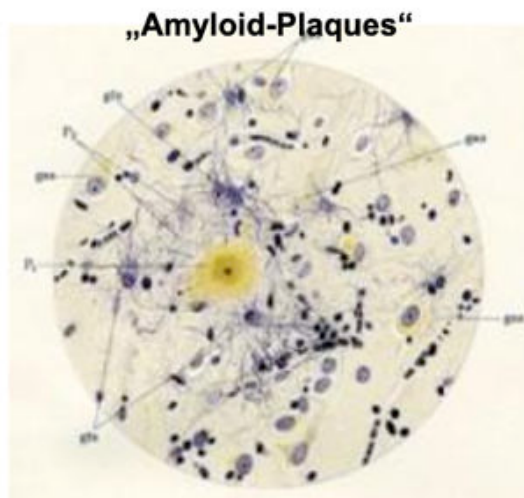
Demenz bei Alzheimer Krankheit (AD)

- Historischer Hintergrund -

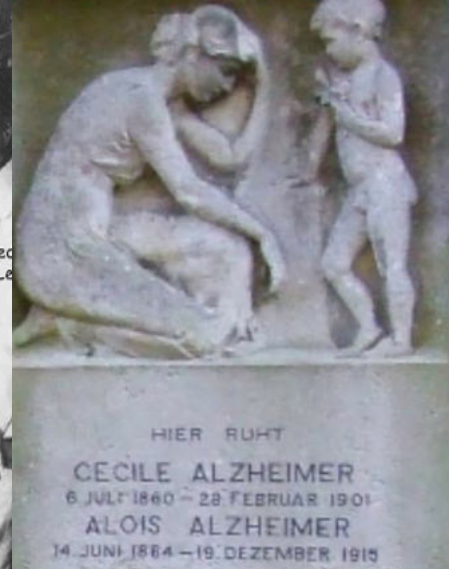
- Demenz - „Altersblödsinn“ – wurde auf einen unzüchtigen Lebenswandel zurückgeführt. Erst die Beschreibung von Eiweißablagerungen bei Demenz durch den deutschen Neuropsychiater Dr. Alois Alzheimer (1864-1915) im Jahre 1906 zeigte, dass es sich um eine Krankheit handelte.
- Die bei ihrer Einlieferung in die Frankfurter „Irrenanstalt“ erst 51 Jahre alte Auguste D. (1850-1906) aus Frankfurt am Main ist der erste von Alzheimer beschriebene Fall der 1910 nach ihm benannten Erkrankung.
- Original-Zeichnungen Alzheimers mit Darstellung der bis heute anerkannten histopathologischen Merkmale der Erkrankung.



Dr. Alois Alzheimer



Auguste D.



Alois Alzheimer

Geboren am 14. Juni 1864 in Marktbreit bei Würzburg.
 Studium der Medizin an den Universitäten Würzburg und Tübingen.
 Ab 1888 Assistenzarzt an der „Städtischen Anstalt für Irre und Epileptische“ in Frankfurt am Main. Arzt von Auguste Deter (erste Alzheimer Patientin).
 1902 wissenschaftlicher Assistent bei Emil Kraepelin an der Universitäts-Irrenklinik in Heidelberg. 1903 mit Kraepelin nach München.
 1906 untersuchte er das Gehirn von **Auguste Deter**. 1906 Vortrag und Publikation der Ergebnisse „**Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde**“.
 1912 ordentlicher Professor für Psychiatrie an der Universität Breslau.
 1915 verstorben im Alter von 51 Jahren in Frankfurt am Main.

Die originale Krankenakte von Alois Alzheimers erster Patientin Auguste D. wurde 1995 im Keller der Frankfurter Uniklinik wiederentdeckt

(Aufnahmeschein vom 25. November 1901, ein handschriftliches Dokument von Auguste D., die handgeschriebenen Aufzeichnungen Alois Alzheimers und vier Fotografien von Auguste D.)



Anstalt für Irre
Epileptische

Diagnose No. 7139

Aufnahme-Schein

Von der Anstalt: Auguste D. am 25. Nov. 1901

Handwritten notes and medical details follow, including a section for 'Veränderungen' (Changes) and a signature 'A. Alzheimer'.



Auguste Deter
Krankenhausfoto

Handwritten notes in cursive script, likely by Alois Alzheimer, mentioning 'Auguste D.' and 'Frankfurt'.

D. 26. XI

Sitzt im Bett mit ratlosem Gesichtsausdruck.

Wie heißen Sie? „Auguste“

Familienname? „Auguste“

Wie heißt Ihr Mann? „Ich glaube Auguste“

Ihr Mann? „Ja so mein Mann“ (versteht offenbar die Frage nicht)

Sind Sie verheiratet? „Zu Auguste“

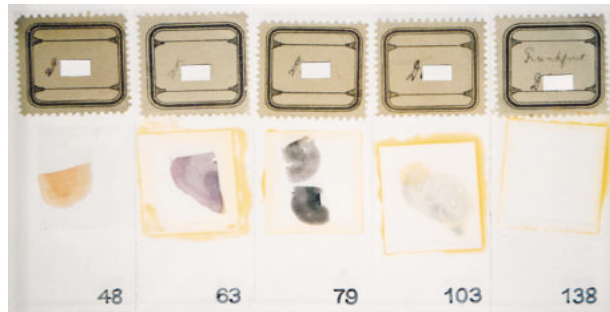
Frau D.? „Ja zu Auguste“

Wie lang sind Sie hier? – besinnt sich anscheinend – „3 Wochen“

Maurer K, Vol S, Gabaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. Lancet 1997; 349:1546-9)

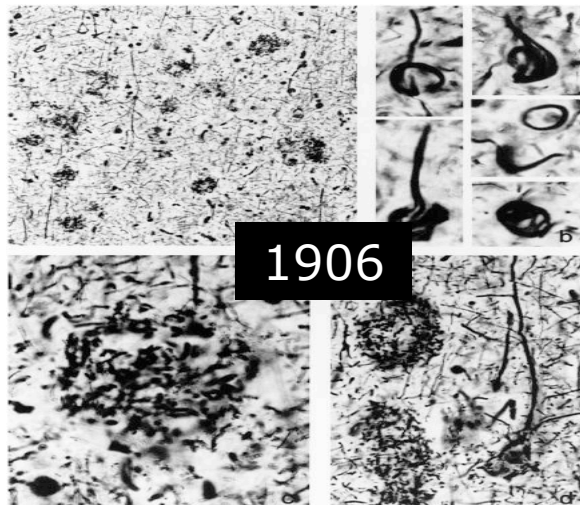
114 Jahre Alzheimer **Amyloid** Forschung

Auf der 37. Wanderversammlung der Südwestdeutschen Irrenärzte in Tübingen zeigte Alois Alzheimer am 3. November 1906 erstmalig Bilder von Eiweißablagerungen im Gehirn der verstorbenen Auguste Deter, die er als **Amyloide** Plaques (Drusen) und **Neurofibrillenbündel** bezeichnete. Es gab keine Diskussion.

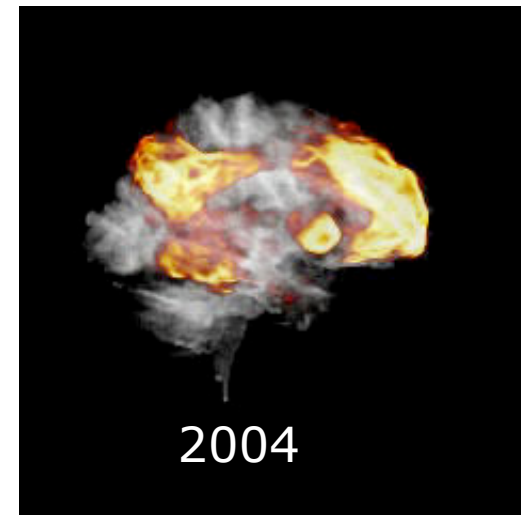
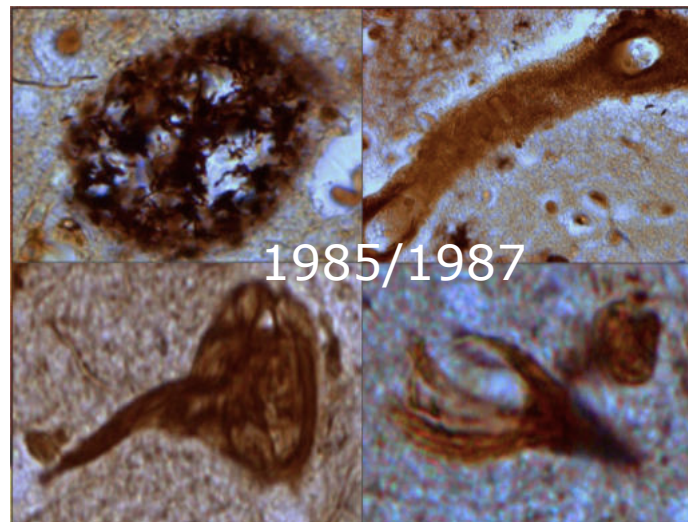


Im Neuropathologischen Institut der Universität München am 21. September 1997 wiederentdeckte Gehirnschitte von Auguste D. (1906 angefertigt und gefärbt von Alois Alzheimer)

(Graeber MB et al. Neurogenetics (1998) 1,223-228)



Bielschowsky-stained cerebral cortex tissue sections of Auguste D.
in Graeber MB et al. Neurogenetics (1998) 1:223-22



Mittlerweile sind über
100 „Eiweiß-Amyloid-Erkrankungen“
(*Proteinopathien/Prionosen/Amyloidosen*) bei Mensch
und Tier bekannt.

Sie werden durch die Ablagerung von etwa 20
unterschiedliche Proteine verursacht, die als

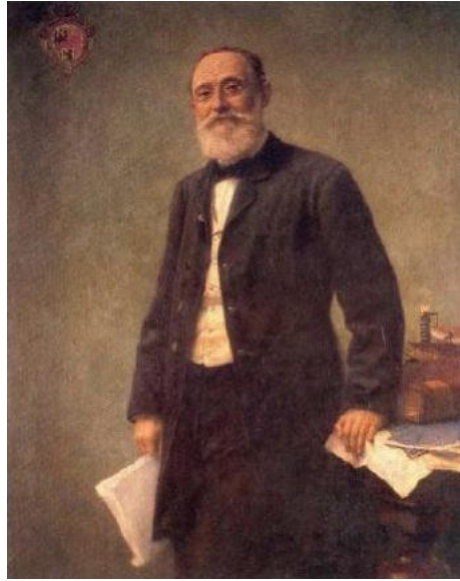
AMYLOIDE

bezeichnet werden.

Die von Alzheimer entdeckte Krankheit ist
die häufigste Amyloid-Erkrankung.



Matthias Schleiden
1804 1881



Rudolf Virchow
1821 1902

Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose.

Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.

März 1854, Band 6,
Ausgabe 1, 135-138

Der Begriff „**Amyloid**“ wurde 1838 von dem deutschen Botaniker Matthias Schleiden geprägt, um einen normalen Stärke-Bestandteil (**Amylose**) von Pflanzen zu beschreiben.

Der Begriff **Amyloid** wurde 1854 von Rudolf Virchow für „speckige“ oder "wachsartige" Veränderungen (*Corpora Amylacea*) beim Menschen wegen deren „Jod-Stärke“ Reaktivität übernommen.



Nicolaus Friedreich
1825-1882



August Kekulé
1829-1896



Im Jahr 1859 berichteten Nicolaus Friedreich und August Kekulé aus Heidelberg, dass die speckigen, wachsartigen Einlagerungen in der Milz kein Material enthielt, das chemisch Stärke entsprach, sondern die Zusammensetzung von Eiweiß hatte. Trotzdem schlugen sie vor den Namen "**Amyloid**" beizubehalten.



1910 prägt Emil Kraepelin den Namen Alzheimer Krankheit* auf der Basis von 5 Fällen:



Grab Kraepelin
Bergfriedhof
Heidelberg



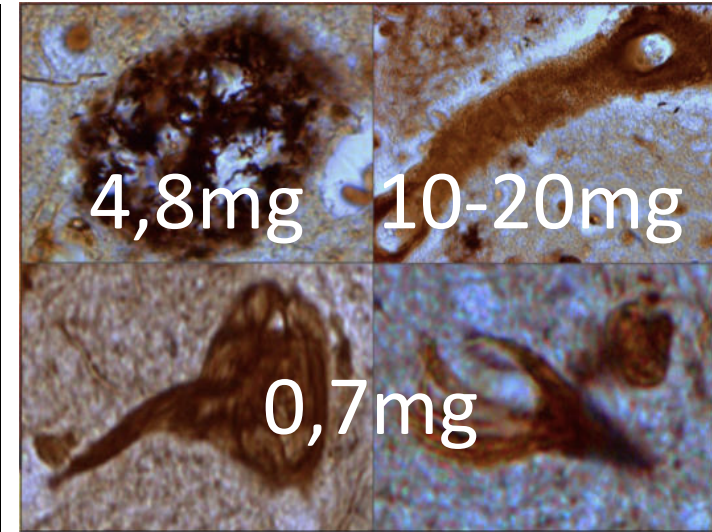
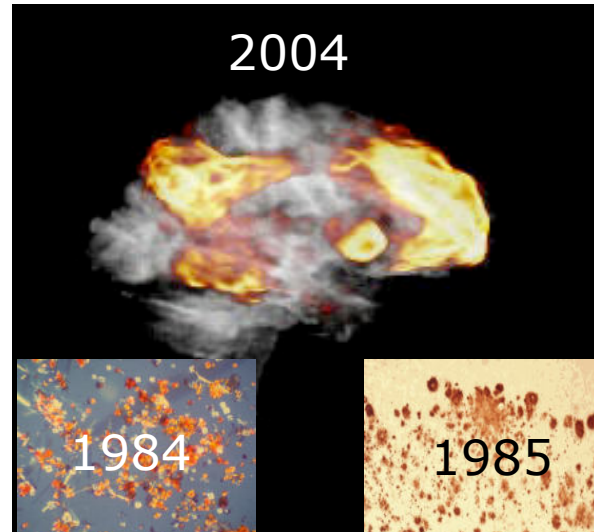
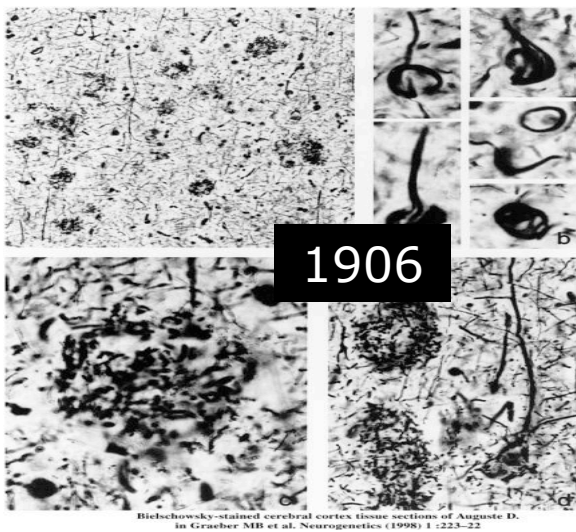
Universitäts-Irenklinik Heidelberg

Emil Kraepelin (1856-1926)

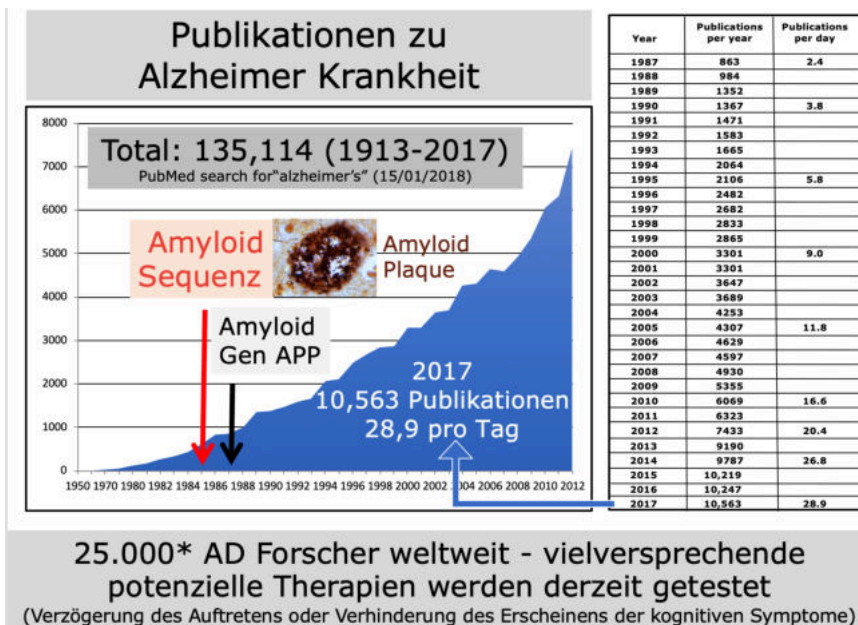
1891 übernahm Kraepelin für zwölf Jahre die Leitung der Großherzoglich Badischen Universitäts-Irenklinik in Heidelberg, an der er entscheidende Neuerungen einführte. Aus Unzufriedenheit mit den geringen Möglichkeiten des Ausbaus der Klinik nahm er 1903 einen Ruf nach München an. Sein Heidelberger Assistent Alois Alzheimer folgte ihm.

*Psychiatrie, Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, Achte, vollständig umgearbeitete Auflage, II. Band, Klinische Psychiatrie 1. Teil, S. 624-628, Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1910

Die Veränderungen im Gehirn von Auguste Deter, die Alois Alzheimer vor 114 Jahren gefunden hat, sind noch heute die Grundlage für die aktuelle Alzheimer-Forschung.



Mittlerweile arbeiten weltweit mehr als 25 000 Wissenschaftler daran, die komplexe Krankheit zu erforschen und wie der Krankheitsverlauf verzögert werden kann.



Gleiche Faltung der Amyloid Proteine bei Neurodegenerativen Demenzen („Proteinkrebs“)

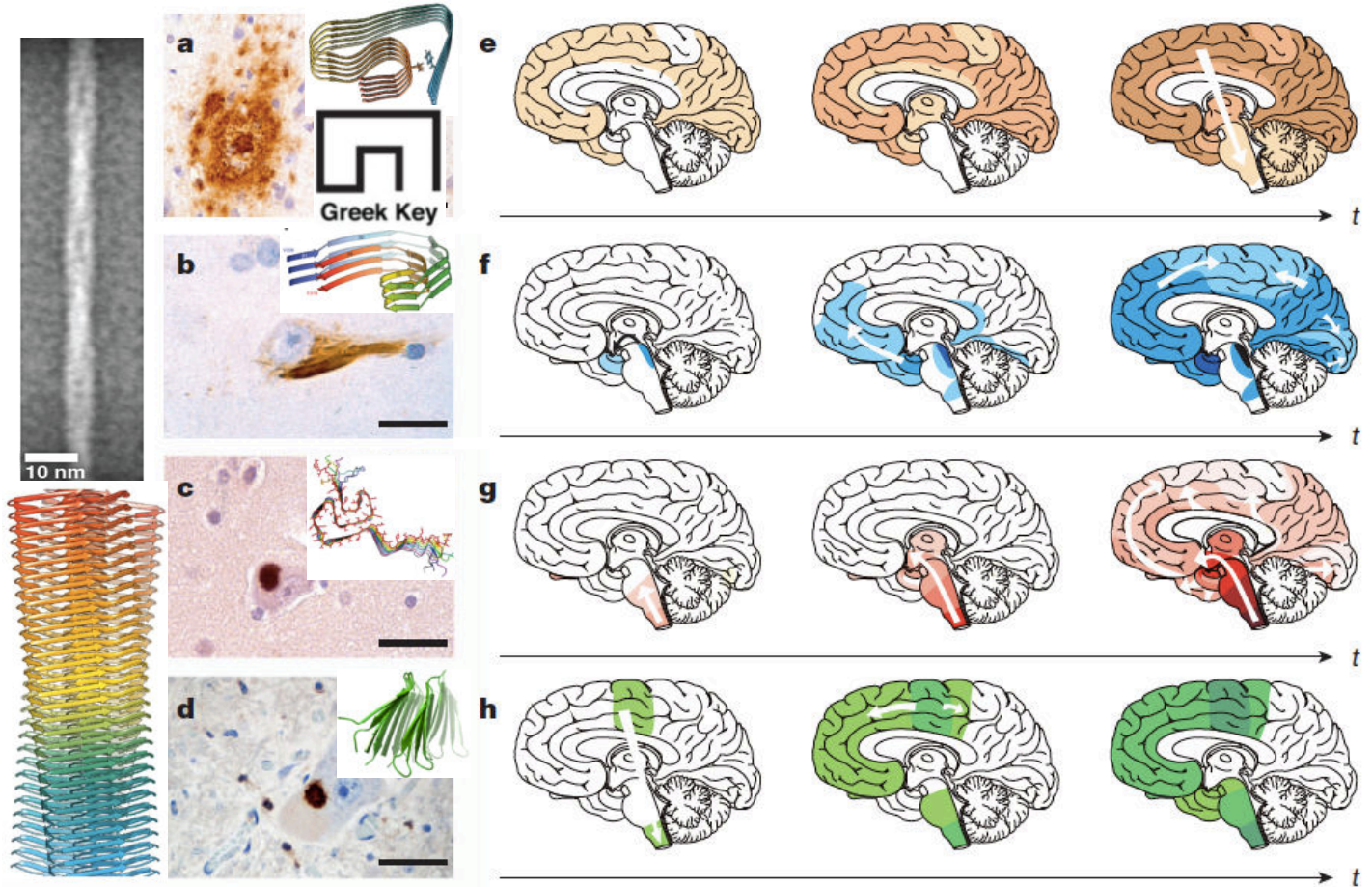
Amyloide breiten sich aus durch Umwandlung löslicher amyloidogener Proteine in unlösliche Fibrillen Strukturen, deren Stabilität der von Edelstahlfäden entspricht und deren Ausbreitung einer Infektion gleicht

Alzheimer
Krankheit:
A β Plaques (APC)

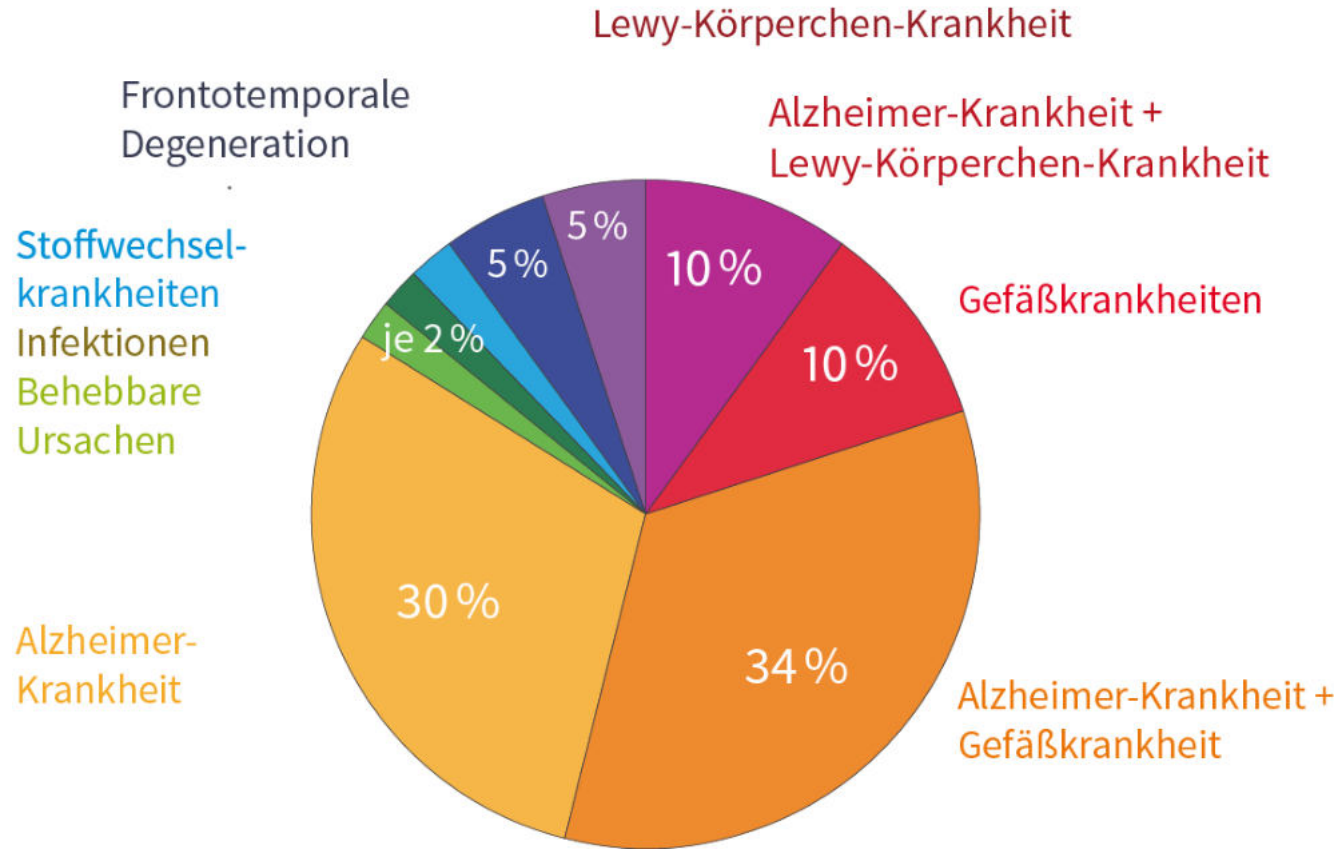
Tau Fibrillen
(Neurofibrillen
Bündel, NFT)

Parkinson/Lewy
Körper Demenz
 α -Synuclein

Amyotrophe
Lateral Sklerose
TDP-43



Verschiedene Demenzursachen





DEMENZ

OHNE GEDÄCHTNIS

Verlust

Erworbenen Wissens:

Untergang/Apoptose von Nervenzell-Kontakten/Synapsen und Nervenzellen

Die Alzheimer Krankheit ist mit Anteil von
70-77 % die häufigste Demenz Erkrankung

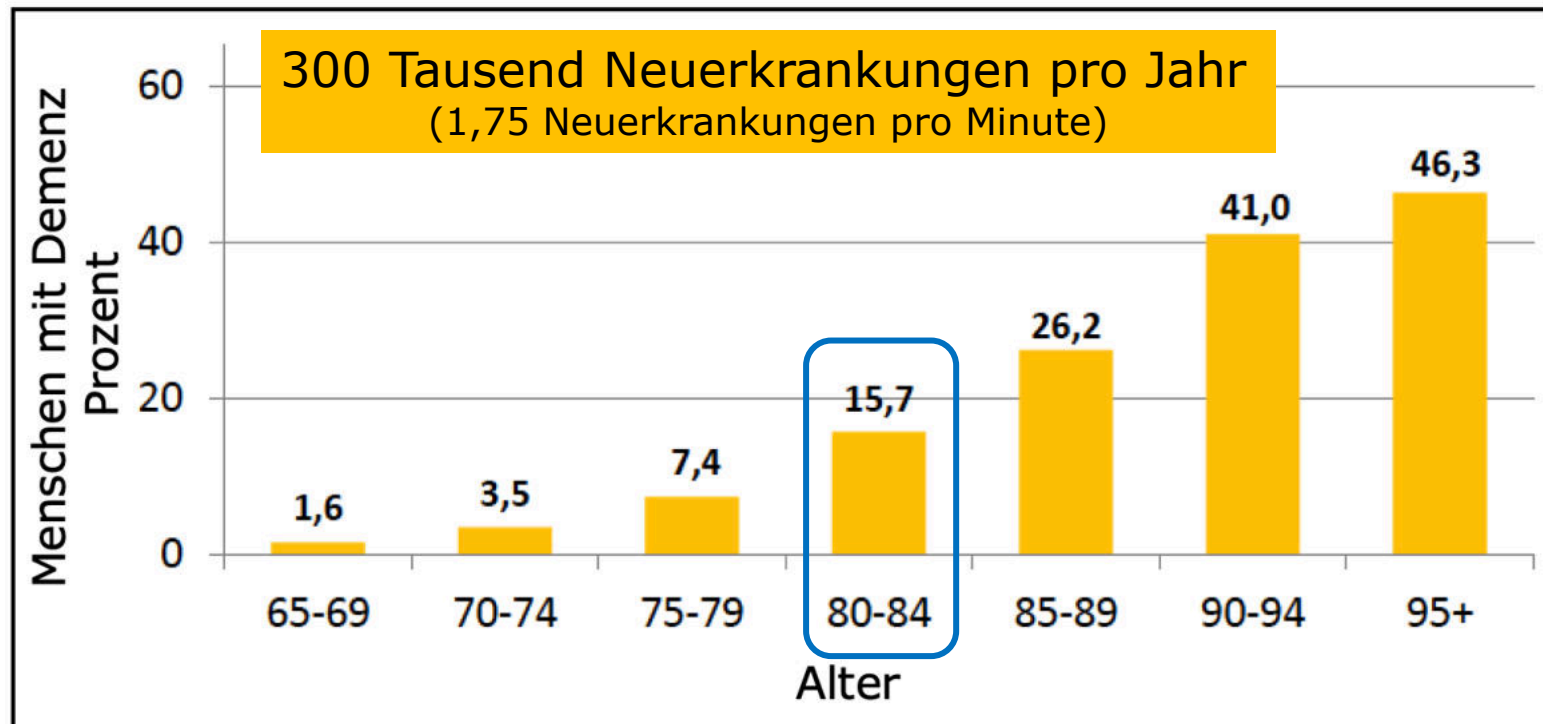
Katz MJ et al. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012; 26, 335-343

DEMENZ HEUTE (D: 1,7 Millionen)

- 70-77% mit Alzheimer Krankheit (AD)-

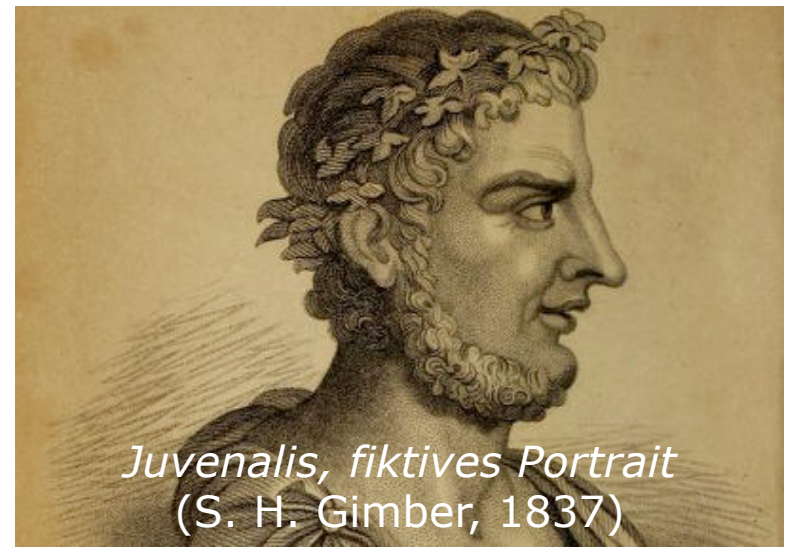
700-FACH ERHÖHTES RISIKO
VOM 55. BIS 85. LEBENSJAHR FÜR AD

Kosten AD (2010)/Jahr: 15.739 € leichte/28.941 € mittlere/44.662 € mittelschwere/schwere



DEMENZ

in der Antike



*Juvenalis, fiktives Portrait
(S. H. Gimber, 1837)*

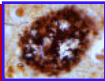
„Aber noch schlimmer als sämtlicher Glieder Gebrechen ist die **Demenz**, bei der man selbst die Namen der Sklaven, die Miene des Freundes nicht mehr erkennt, der in der vergangenen Nacht mit einem speiste, nicht mehr die Kinder, die man gezeugt und erzogen.“

Saturae, Decimus Junius Juvenalis (60 – 140 n.Chr.)

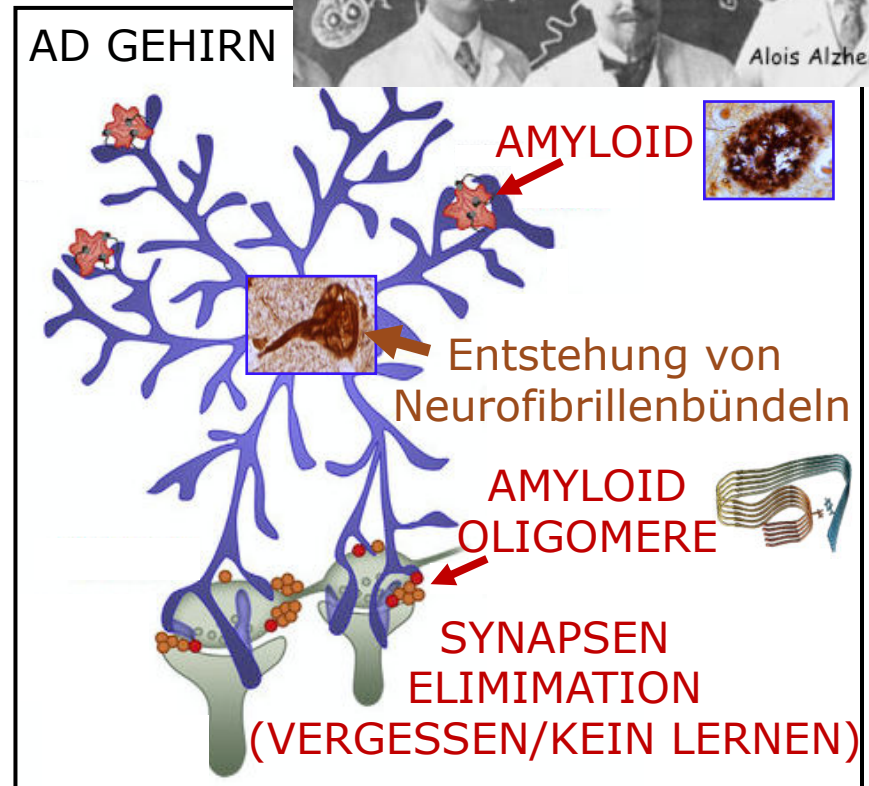
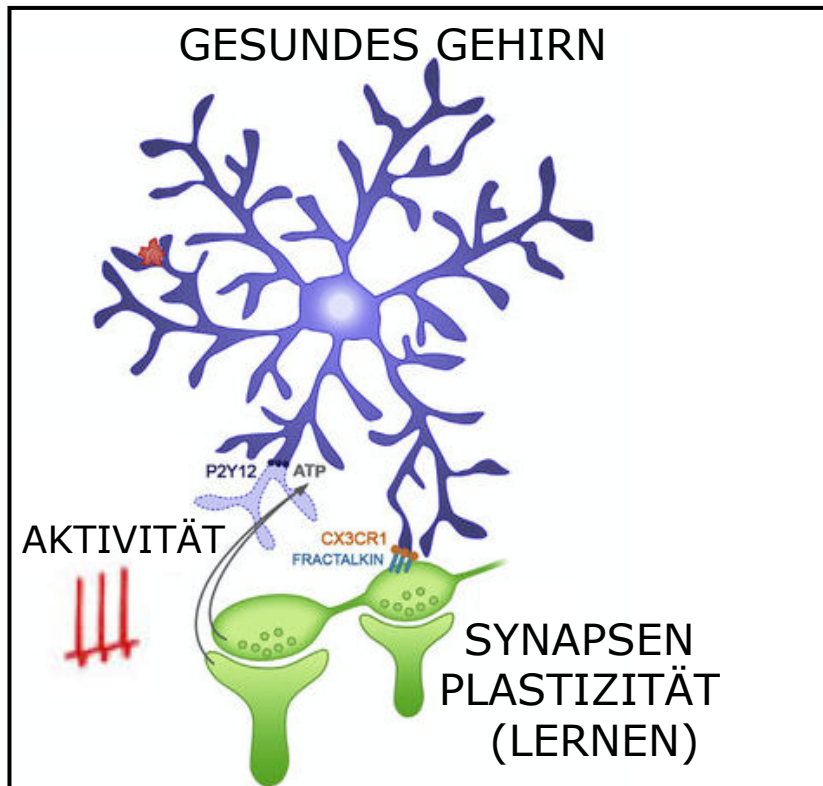
FUNKTIONSGESTÖRTE FRESSZELLEN (MIKROGLIA) KÖNNTEN GEISTIGEN VERFALL BEI AD BEWIRKEN

Fresszellen überwachen im gesunden Gehirn die Funktion der Nervenzellkontakte (Synapsen). Bei AD und anderen neurodegenerativen Krankheiten verändern die jeweiligen Amyloid Ablagerungen die Fresszellen so, dass sie Nervenzellkontakte zerstören können.

AMYLOID



VERURSACHT ENTZÜNDUNGEN



Primäre
Prävention

Alzheimer Krankheit

Sekundäre Prävention

Therapie

Klinisch stumme Phase: ~20-30 Jahre*

Vorphase (MCI: Leichte Kognitive Beeinträchtigung)
(≈55% AD, 15% andere Demenzen, 30% entwickeln keine Demenz)
(36,5% Nervenzelluntergang)#

MMSE >24

Klinische Phase/DEMENZ: Dauer etwa 0,5-20 Jahre

leicht: 3 Jahre (≈ 60% Nervenzelluntergang)#
MMSE 19-23

mittelschwer: 3 Jahre (60-90% Nervenzelluntergang)#
MMSE 10-18

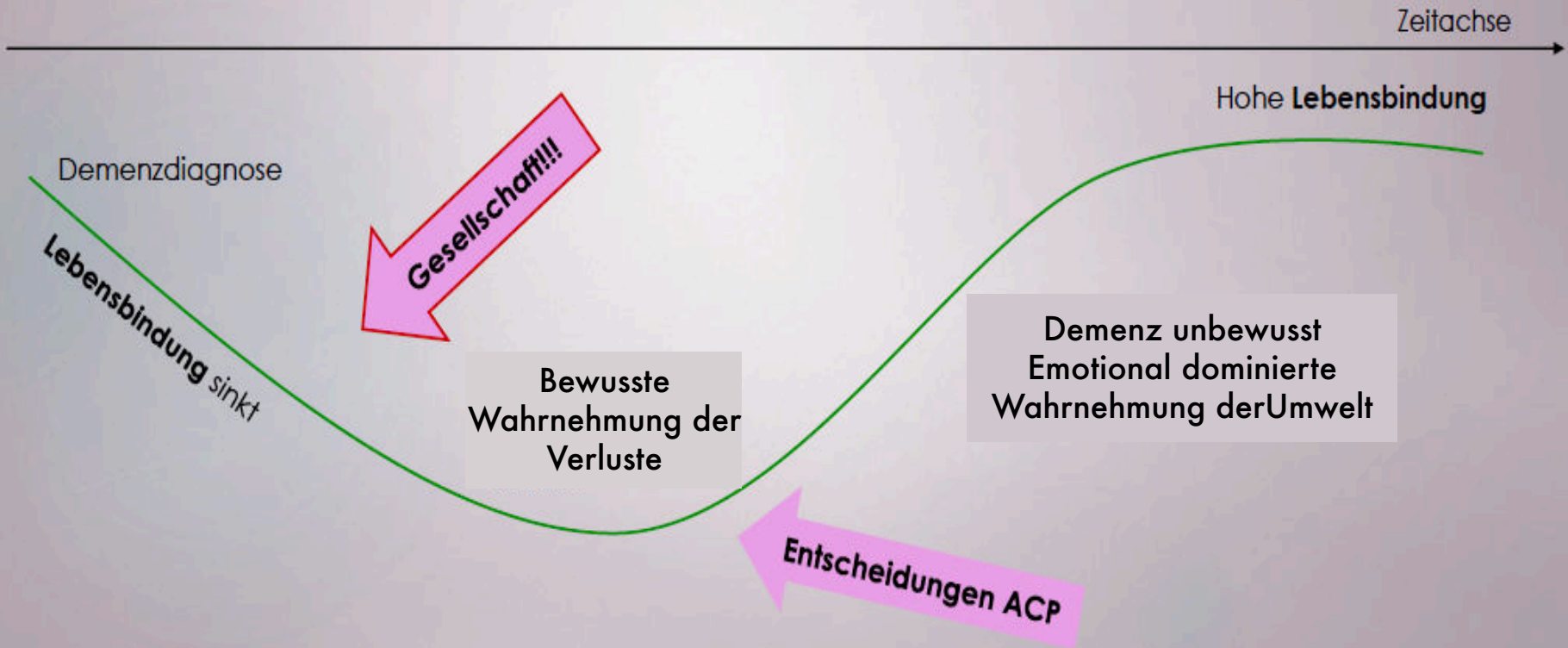
schwer : 3 Jahre (≈ 90% Nervenzelluntergang)#
MMSE ≤ 9

*Müller-Hill B & Beyreuther K, Annu. Rev. Biochem. 1989. 58:287-307; #Riechhirn, 2. Schicht; #Kordower JH et al. Ann Neurol 2001;49:202-213; Gomez-Isla T et al. J. Neurosci 1996; 16:4491-4500

Verlauf der Lebensbindung nach Demenz Diagnose

Hypothese:

Demenz **bewusst**: Lebensbindung *abnehmend* ----- Demenz **unbewusst**: Lebensbindung *hoch*



Sprechen mit Menschen mit Demenz

Blick-
kontakt
aufnehmen

aufmerk-
sam
zuhören

Zeit lassen
zum
Antworten

Ja-Nein-
Fragen
nutzen

© Peter Maszlen/Fotolia.com

einfache,
kurze Sätze
verwenden



Klinische Diagnose der Alzheimer Krankheit

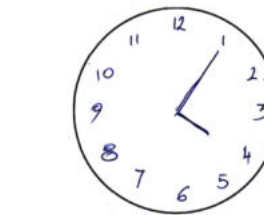
Spezielle Tests zur Beurteilung des Gedächtnisses, klinischer Verlauf und bildgebende Verfahren wie Computer- oder Magnetresonanztomographie.

Welche kognitiven Screeningtests werden weltweit verwendet?

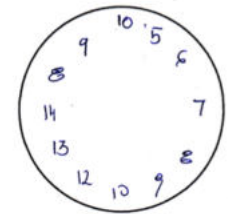
Tabelle 1

Testverfahren	Verwendung (in Prozent)
Mini-Mental-State-Examination (MMSE)	100
Uhrentest	72
Delayed Recall (verzögerter Worterinnerungstest)	56
Wortflüssigkeit	39
Gleichheiten erkennen	27
Trail Making Test	25

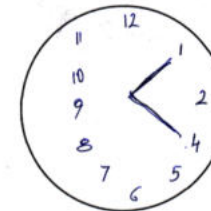
Quelle: Shulman K et al., 2006



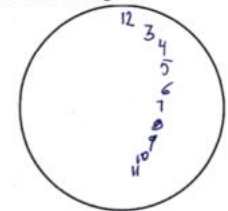
1 Punkt: Uhr und Uhrzeit korrekt



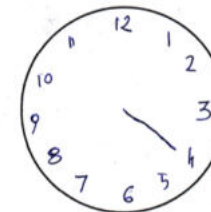
4 Punkte: z.B. Ziffern fehlen, Zahlen größer als 12, rechts-links Umkehr, Einzeichnen der Uhrzeit ist unmöglich



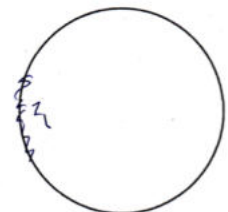
2 Punkte: z.B. Abstände zw. den Ziffern ungleich, Verwendung von Hilfslinien, Verdrehung des Ziffernblattes



5 Punkte: wie mit 4 Punkten, nur deutlicher ausgeprägt



3 Punkte: z.B. nur ein Zeiger, Uhrzeit als Text, keine Uhrzeit



6 Punkte: es erfolgt keine Darstellung der Uhr

Präsenile Demenz: Symptome vor dem 60. Lebensjahr
Senile Demenz: Symptome nach dem 60. Lebensjahr

Mini Mental State Examination (MMSE)

Für jede der 5 zu bewertenden **Funktionen** gibt es eine dreispaltige Tabelle, die jeweils in Zeile 2 eine kurze Anleitung und in den folgenden Zeilen bis zu 10 Einzelfragen enthält. Die Spalte 3 enthält für jede links genannte Funktion die möglichen **Punkte**, die maximal erreichbare Punktzahl ist **30**.

I. Orientierung		Punkte
Frage 1-5: Zuerst nach dem Datum fragen, dann gezielt nach den noch fehlenden Punkten (z. B. "Können Sie mir auch sagen, welche Jahreszeit jetzt ist?").		
Frage 6-10: Zuerst nach dem Namen der Klinik fragen, dann nach Station/Stockwerk, Stadt/Stadtteil usw. fragen. In Großstädten sollte nicht nach Stadt und Landkreis, sondern nach Stadt und Stadtteil gefragt werden. Gefragt wird in jedem Fall nach dem aktuellen Aufenthaltsort und nicht nach dem Wohnort.		
1.	Datum	1 / 0
2.	Jahreszeit	1 / 0
3.	Jahr	1 / 0
4.	Wochentag	1 / 0
5.	Monat	1 / 0
6.	Bundesland	1 / 0
7.	Landkreis/Stadt	1 / 0
8.	Stadt/Stadtteil	1 / 0
9.	Krankenhaus	1 / 0
10.	Station/Stockwerk	1 / 0

GESUND: 27-30

LEICHT: 20-26

MITTEL: 10-19

SCHWER: 0-9

Mini Mental State Examination (MMSE)

II. Merkfähigkeit

Punkte

Der Untersuchte muss zuerst gefragt werden, ob er mit einem kleinen Gedächtnistest einverstanden ist. Er wird darauf hingewiesen, dass er sich 3 Begriffe merken soll. Die Begriffe langsam und deutlich - im Abstand von jeweils circa 1 Sekunde - nennen. Direkt danach die 3 Begriffe wiederholen lassen, der erste Versuch bestimmt die Punktzahl. Gegebenenfalls wiederholen, bis der Untersuchte alle 3 Begriffe gelernt hat. Die Anzahl der notwendigen Versuche zählen und notieren (maximal 6 Versuche zulässig). Wenn nicht alle 3 Begriffe gelernt wurden, kann der Gedächtnistest nicht durchgeführt werden.

11.	Apfel	1 / 0
12.	Pfennig	1 / 0
13.	Tisch	1 / 0

III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit

Punkte

Beginnend bei 100 muss fünfmal jeweils 7 subtrahiert werden. Jeden einzelnen Rechenschritt unabhängig vom vorangehenden beurteilen, damit ein Fehler nicht mehrfach gewertet wird. Alternativ (z. B. wenn der Untersuchte nicht rechnen kann oder will) kann in Ausnahmefällen das Wort "STUHL" rückwärts buchstabiert werden. Das Wort sollte zunächst vorwärts buchstabiert und wenn nötig korrigiert werden. Die Punktzahl ergibt sich dann aus der Anzahl der Buchstaben, die in der richtigen Reihenfolge genannt werden (z. B. "LHTUS" = 3 Punkte).

14.	< 93 >	1 / 0
15.	< 86 >	1 / 0
16.	< 79 >	1 / 0
17.	< 72 >	1 / 0
18.	< 65 >	1 / 0
19.	alternativ: "STUHL" rückwärts buchstabieren LHUTS	5/4/3/2/1/0

Mini Mental State Examination (MMSE)

IV. Erinnerungsfähigkeit		Punkte
Der Untersuchte muss die 3 Begriffe nennen, die er sich merken sollte.		
20.	Apfel	1 / 0
21.	Pfennig	1 / 0
22.	Tisch	1 / 0
V. Sprache		Punkte
Eine Uhr und ein Stift werden gezeigt, der Untersuchte muss diese richtig benennen.		
23.	Armbanduhr benennen	1 / 0
24.	Bleistift benennen	1 / 0
25.	Nachsprechen des Satzes "Kein wenn und oder aber." (maximal 3 Wiederholungen) Der Satz muss unmittelbar nachgesprochen werden, nur 1 Versuch ist erlaubt. Es ist nicht zulässig, die Redewendung "Kein wenn und oder aber." zu benutzen.	1 / 0
26.	Kommandos befolgen: Der Untersuchte erhält ein Blatt Papier, der dreistufige Befehl wird nur einmal erteilt. 1 Punkt für jeden Teil, der korrekt befolgt wird.	
	- Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand.	1 / 0
	- Falten Sie es in der Mitte.	1 / 0
	- Lassen Sie es auf den Boden fallen.	1 / 0
27.	Schriftliche Anweisungen befolgen "AUGEN ZU": Die Buchstaben ("AUGEN ZU") müssen so groß sein, dass sie auch bei eingeschränktem Visus noch lesbar sind. 1 Punkt wird nur dann gegeben, wenn die Augen wirklich geschlossen sind.	1 / 0

Mini Mental State Examination (MMSE)

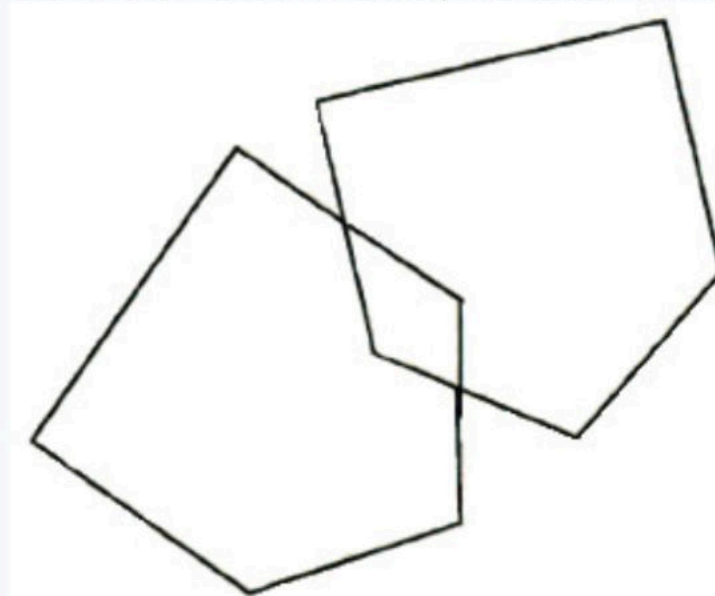
28.

Schreiben Sie bitte irgendeinen Satz:
Es darf kein Satz diktiert werden, die Ausführung muss spontan erfolgen. Der Satz muss Subjekt und Prädikat enthalten und sinnvoll sein. Korrekte Grammatik und Interpunktion ist nicht gefordert. Das Schreiben von Namen und Anschrift ist nicht ausreichend.

1 / 0

29.

Fünfecke nachzeichnen:
Auf einem Blatt Papier sind 2 sich überschneidende Fünfecke dargestellt, der Untersuchte soll diese so exakt wie möglich abzeichnen. Alle 10 Ecken müssen wiedergegeben sein und 2 davon sich überschneiden, nur dann wird 1 Punkt gegeben.



1 / 0

Erstveröffentlichungsnachweis:

Folstein MF, Folstein SE, Mc Mugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.

Mini Mental Status Examination (MMSE) & Symptome

	Kognition	Lebensführung	Fahreignung	Antrieb und Affekt	MMST*
Leicht	Komplizierte Aufgaben nicht mehr möglich	Die selbständige Lebensführung ist eingeschränkt, ein unabhängiges Leben ist aber noch möglich	Oft nicht mehr gegeben	Fehlende Spontaneität Depression Antriebsmangel Reizbarkeit Stimmungslabilität	20–26
Mittel	Einfache Aufgaben nur teilweise lösbar	Kein unabhängiges Leben mehr möglich, auf fremde Hilfe angewiesen, teilweise noch selbständig	Nicht gegeben	Unruhe Wutausbrüche Aggressives Verhalten	10–19
Schwer	Gedankengänge nicht mehr nachvollziehbar	Selbständige Lebensführung vollständig aufgehoben	Nicht gegeben	Unruhe, Nesteln, Schreien, aufgehobener Schlaf-Wach-Rhythmus	< 10

GESUND: 27-23

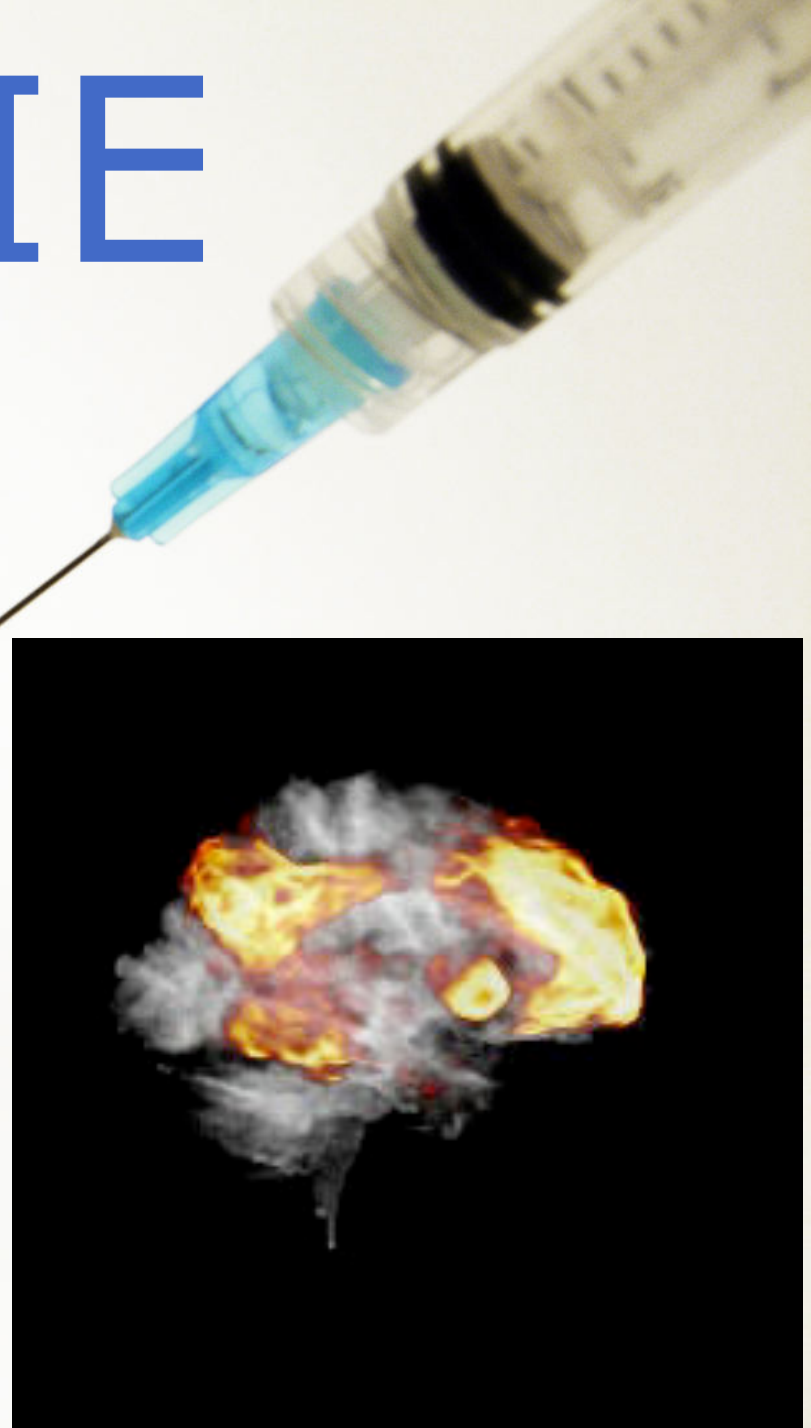
LEICHT: 20-26

MITTEL: 10-19

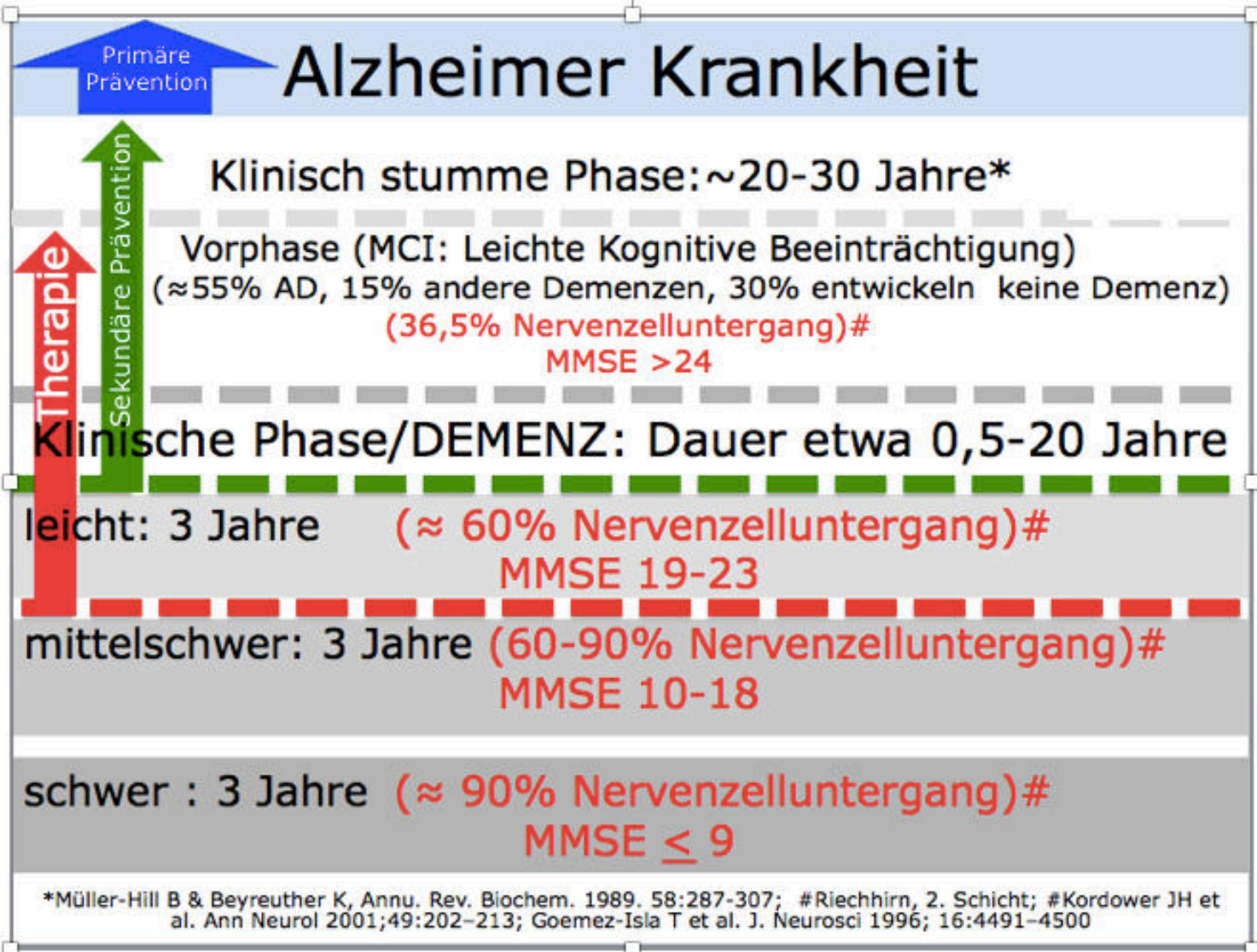
SCHWER: 0-9

THERAPIE

AMYLOID
ENTFERNEN
DURCH
IMPFFEN

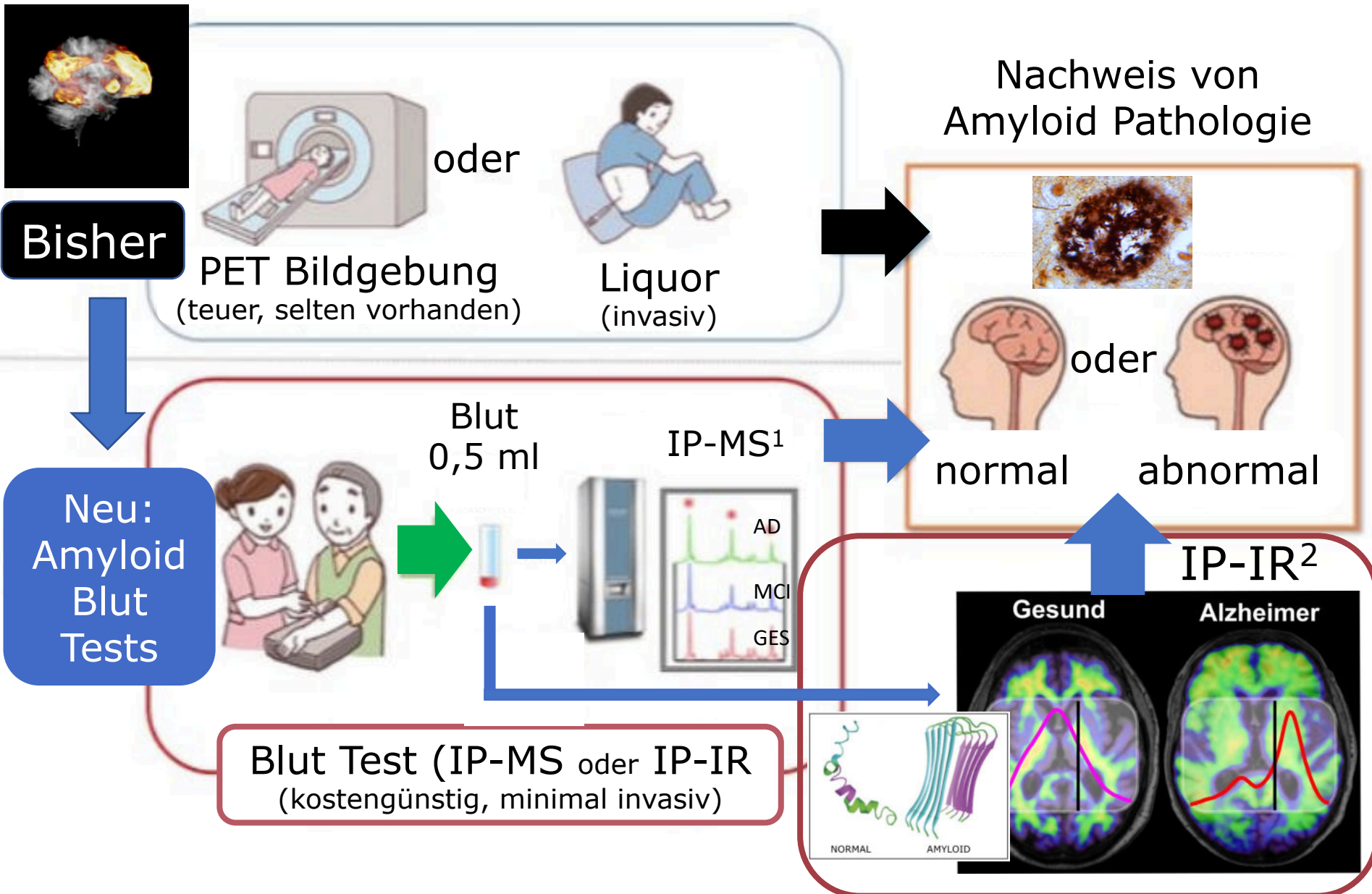


WANN VORBEUGUNG & THERAPIE NOCH SINNVOLL SIND



FRÜH DIAGNOSE !

Neue Blut Tests für frühen Nachweis der Alzheimer Amyloid Pathologie



¹Nakamura A et al. Nature 554, 249-253 (2018); ¹Schindler et al. Neurology 93, e1647-e1659 (2019); ¹Palmquist et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.12134; ²Nabers A et al. EMBO Mol Medicine e8763, 2018;

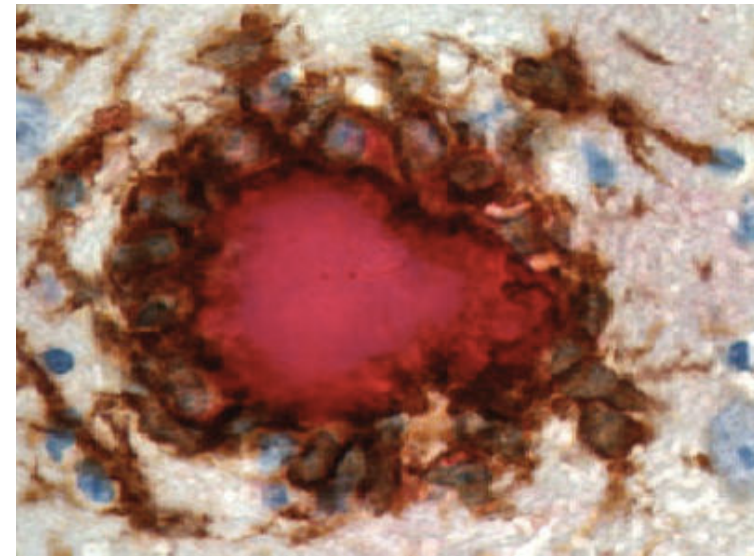
Impfstoff Aducanumab

Aducanumab wurde aus Blutzellen von älteren Menschen ohne kognitive Einschränkungen isoliert.

Aducanumab bindet an toxische β -Amyloid-Plaques. Diese Bindung führt zu deren Entfernung durch Gehirn-Fresszellen (Mikrogliazellen).

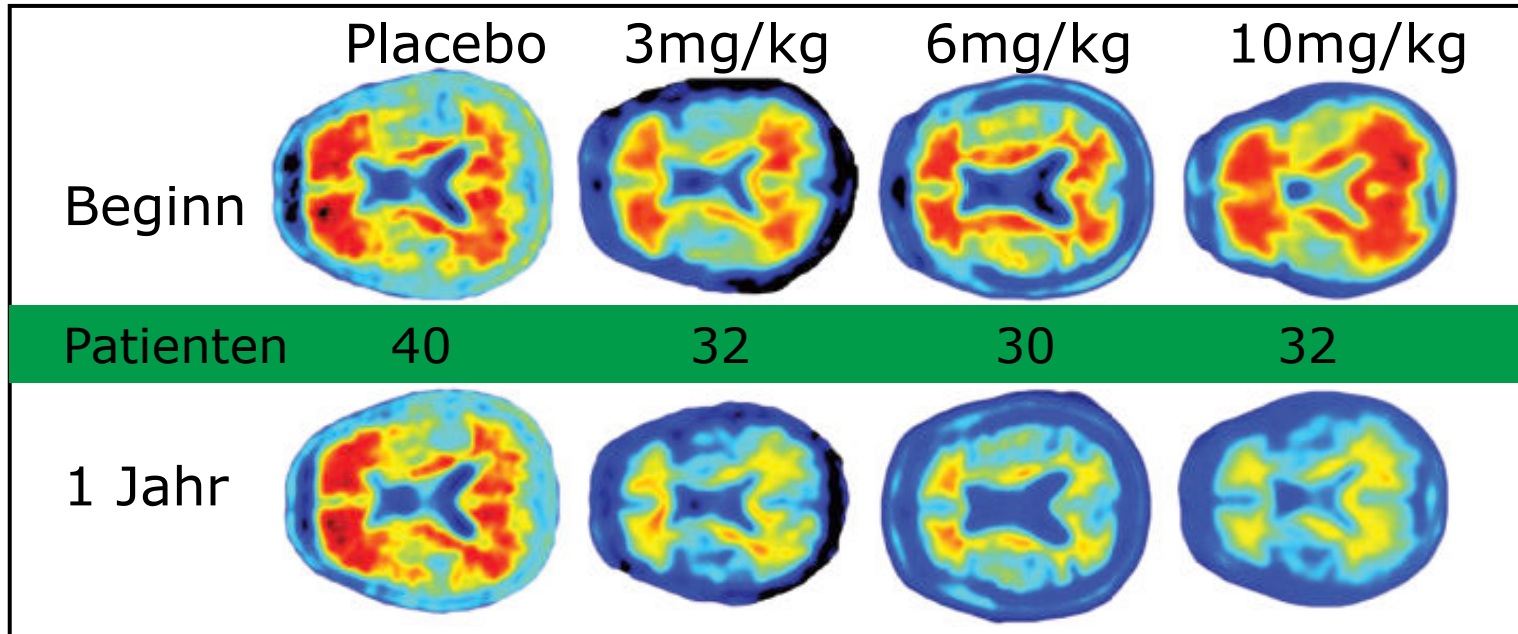


Michael Somoroff, 2017

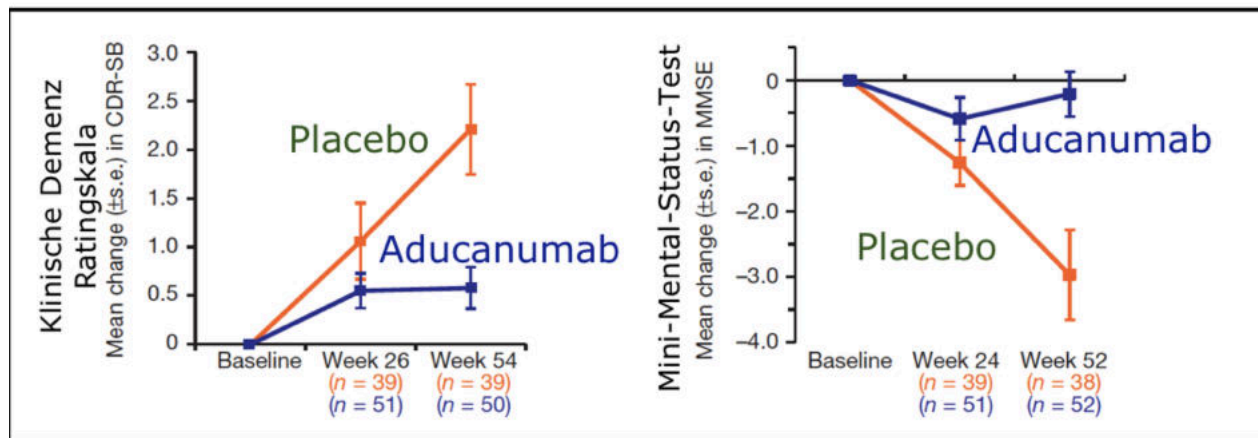


ENTFERNUNG VON AMYLOID MIT ADUCANUMAB

PHASE 2 STUDIE



Bei höchster Dosis, Verzögerung des Fortschreitens der AD



ADUCANUMAB PHASE III STUDIEN ENGAGE & EMERGE



Zwei Studien über 36 Monate mit je 1650 Teilnehmern mit MCI oder leichter Alzheimer-Erkrankung (Beginn 08/09.2015). Bei 263 Studienteilnehmer mit einer Dosis von 10mg/kg über mindestens 10 Monate stellte sich ein klinischer Effekt ein:

ADL: -40% / -80%
CDR-SB: -22% / -54%
MMSE: -18% / -27%

Rückgang der
Progression von
Woche 1-78/
von Woche 50-78

6. November 2020: keine Zulassungsempfehlung durch FDA Beratungsgremium (10 dagegen, 1 Enthaltung)

7. März 2021: Entscheidung der FDA über Zulassung

Biogen Plans Regulatory Filing for Aducanumab in Alzheimer's Disease Based on New Analysis of Larger Dataset from Phase 3 Studies. Biogen, News Releases October 22, 2019 at 6:30 AM EDT.

Nebenwirkungen



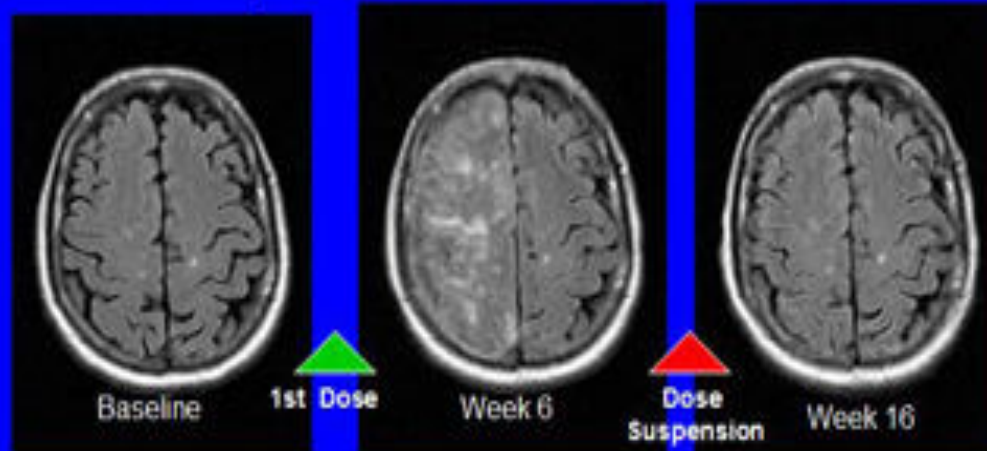
71 - 74% mit Flüssigkeits-Ansammlungen im Gehirn
(**Amyloid Related Immunization Abnormalities. ARIA**).

20 - 29% mit Kopfschmerzen bei höchster Dosierung.

ARIA Episoden Dauer: 4-16 Wochen.

ERFORDERT „EINSCHLEICHENDE THERAPIE“

Zeitlicher Verlauf der Flüssigkeits-Ansammlung



Sperling RA et al. *Alzheimers Dement.* 7: 367-385 (2011)



DEMENZ VORBEUGEN

COGNITIVES
KAPITAL BILDEN:
MEHR

NERVENZELKONTAKTE

40%
weniger Demenzen
bei Berücksichtigung
folgender 12
Lebensstilfaktoren



ERHÖHEN

Bildung
Körperliche
Aktivität
Soziale
Kontakte

VERRINGERN

Schwerhörigkeit
Bluthochdruck
Übergewicht
Rauchen
Depression
zu viel Alkohol
Kopfverletzung
Luft-
Verschmutzung

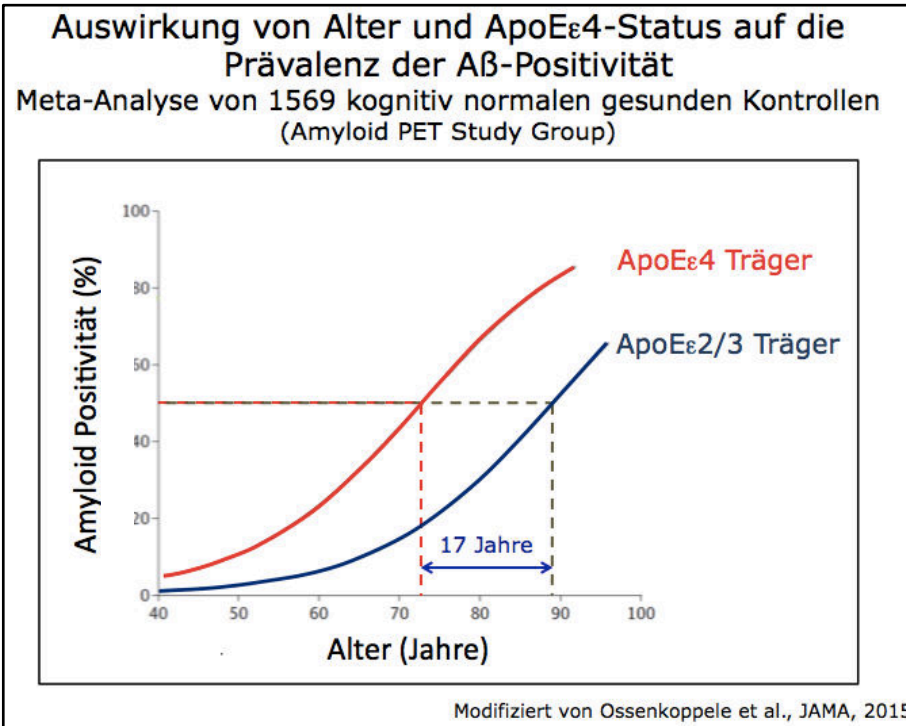
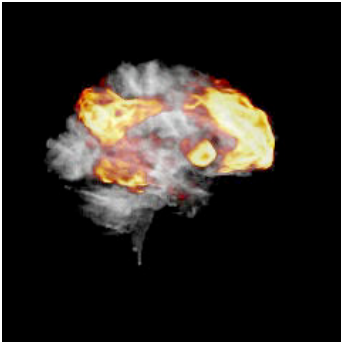
Bluthochdruck

Jeder **zweite** Alzheimer Patient ist ein ApoE ϵ 4-Träger

ApoE ϵ 4 führt zu Bluthochdruck und zu früher beginnender Alzheimer Amyloid Pathogenese.

Die Krankheit beginnt
bei ApoE ϵ 4
10 bis 20 Jahre früher..

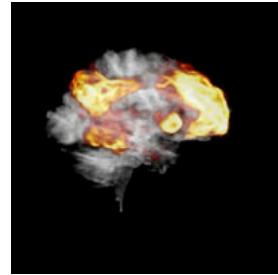
Das gilt jedoch nur für
ApoE ϵ 4 Träger mit hohem
Blutdruck und Schlaganfall.*



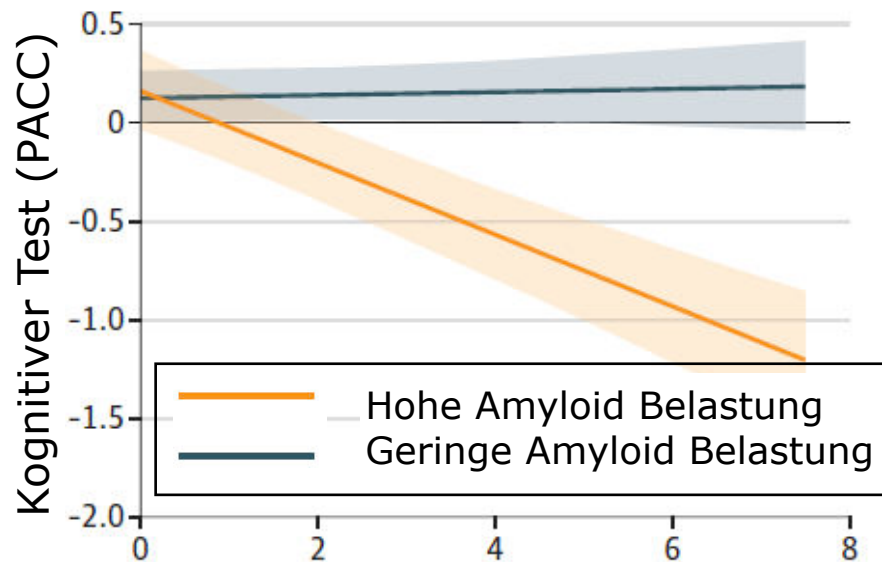
Verlangsamung der Progression der AD durch hohe körperliche Aktivität möglich



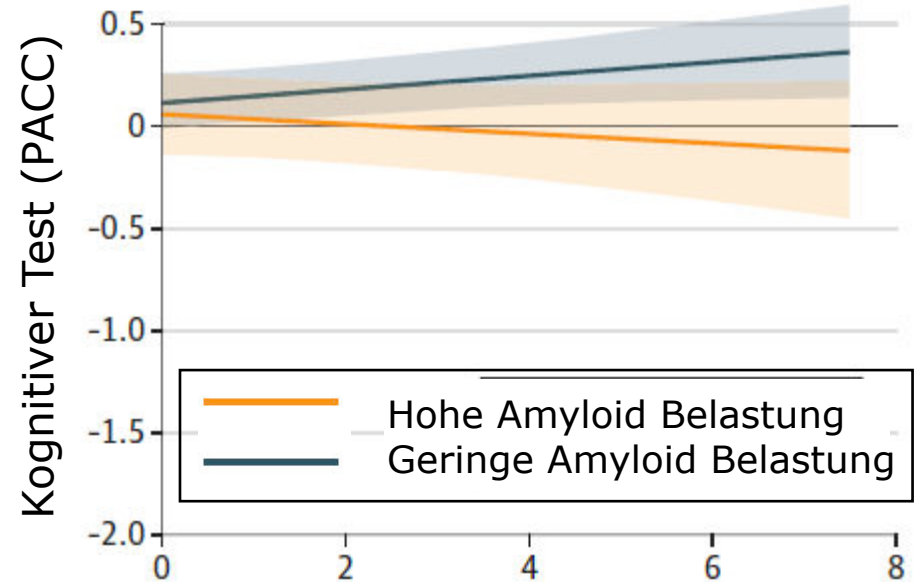
Studienteilnehmer mit Amyloid PET: 182
Alter: 73,4 (\pm 6,2);
Datenerhebung: April 2010 bis Juni 2018



geringe körperliche Aktivität
2900 Schritte/Tag (ca. 1,5km)



höhere körperliche Aktivität
8300 Schritte pro Tag (ca. 4km)

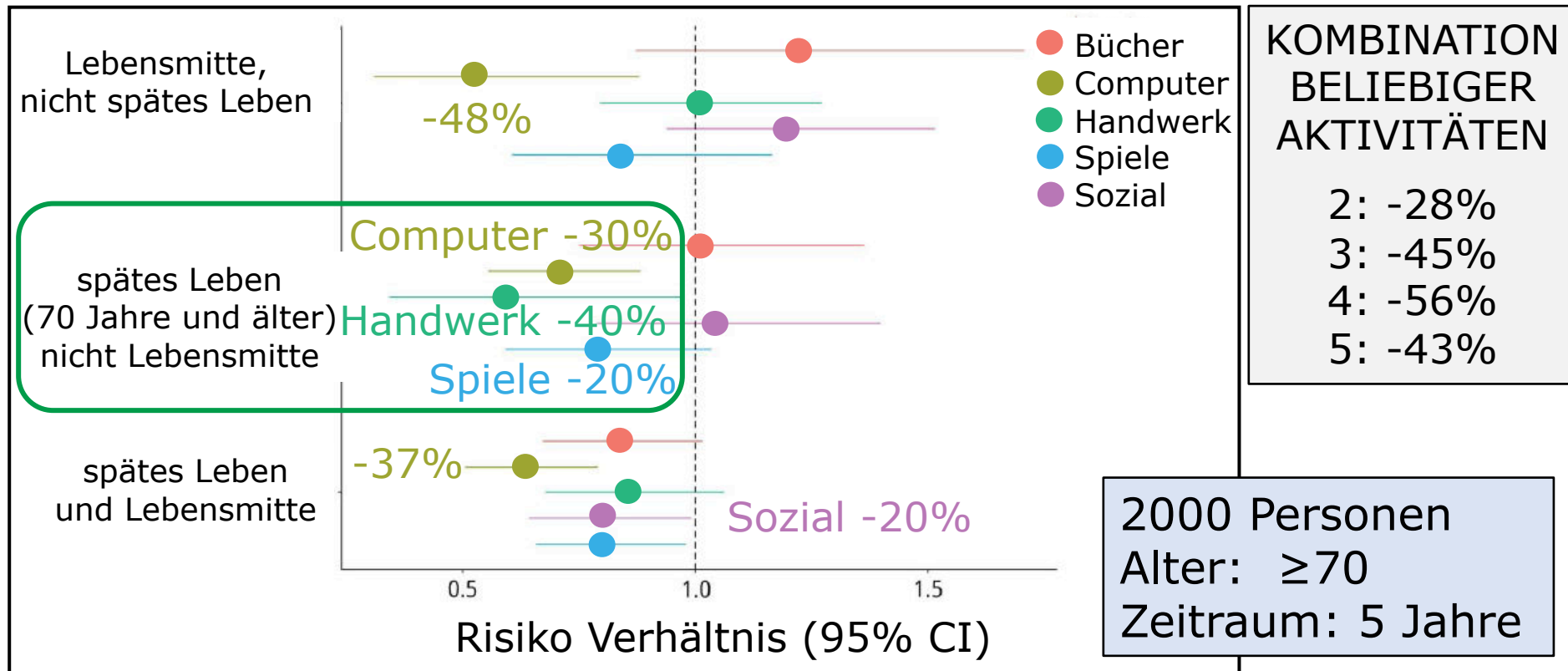


Zeit seit Studienbeginn, Jahre

LERNEN & KOGNITIVE RESERVE



Geistig fordernde Tätigkeiten im Alter verringern das Demenz Risiko Demenz und verlängern die Zeitspanne bis zum Auftreten von Demenz.
(Starker Effekt von Computernutzung und Spielen von Lebensmitte bis Alter)



Krell-Roesch J et al. Quantity and quality of mental activities and the risk of incident mild cognitive impairment. Neurology 2019; 93:e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000007897

Assoziation sozialer Kontakte mit Demenz und Kognition

Ergebnis einer 28jährigen Beobachtungsstudie

(*reverse causation* weniger wahrscheinlich)



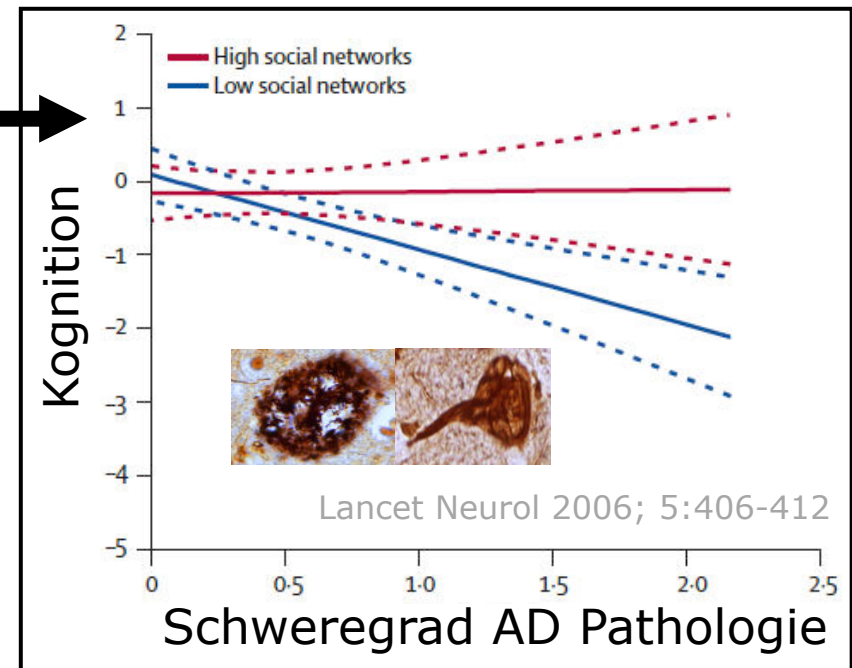
Häufigkeit sozialer Kontakte im Alter mit Freunden – nicht jedoch mit Verwandten – ist mit einem geringeren Risiko verbunden an Demenz zu erkranken:

12% weniger Demenz bei täglichen Treffen mit Freunden.

Geringerer Gedächtnisverlust mit Zunahme der Pathologie

Im Vergleich zu Verwandten sind größere kognitive Anstrengungen erforderlich, um mit Freunden in Kontakt zu bleiben.

Höhere kognitive Reserve toleriert höhere Pathologie.





ALKOHOL & KOGNITION



Im Vergleich zu Nichttrinkern, hatten mittelschwere Trinker

bis 3 Getränke/Tag* für Frauen und Männer ab 65 Jahren
(bis zu 4 Getränke/Tag* für Männer unter 65 Jahren)

signifikant höhere Lebenserwartung ohne kognitive Beeinträchtigung bis zum Alter von 85 Jahren
($p < 0,05$).

*entsprechend 12,3 Gramm Alkohol pro Getränke-Einheit

Richard EL et al. Alcohol Intake and Cognitively Healthy Longevity in Community-Dwelling Adults: The Rancho Bernardo Study. Journal of Alzheimer's Disease 59 (2017) 803–814 DOI 10.3233/JAD-161153



Lachen verbessert Symptome von Depression, Demenz, Schlaflosigkeit und Herzerkrankungen



Lachen ist dafür bekannt, die Auswirkungen von psychischem Stress abzufedern.

STRESSREDUKTION:

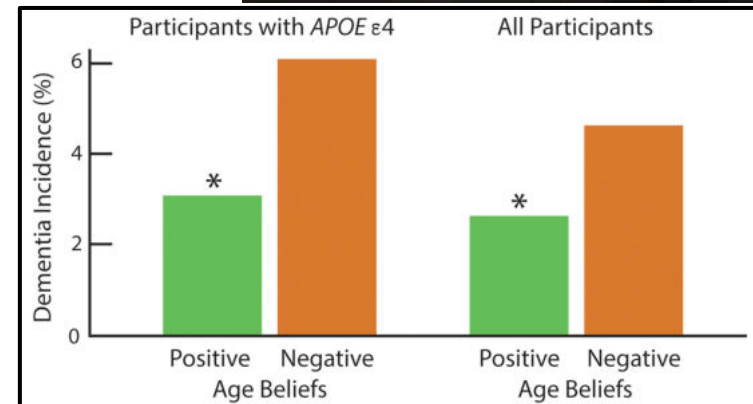
65% geringeres AD Risiko

Hayashi K et al.. J Epidemiol 2016; 26(10):546-552

RESILIENZ



Positive Altersvorstellungen schützen vor Demenz:
40% geringeres Risiko



Levy BR et al. Positive age beliefs protect against dementia even among elders with high-risk gene. PLoS ONE 2018; 13(2): e0191004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191004>



Demenzrisiko bei Schwerhörigkeit im mittleren Lebensalter: 190 Prozent Betroffen sind 31,7 Prozent der 45 bis 65 Jährigen.

Hörgeräte schützen

Livingston G et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet (2017)390, 2673-2734;
Amieva H et al. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. J Am Geriatr Soc (2015) 63, 2099-2104

SEKUNDÄRE PRÄVENTION - FINGER Studie

Erste randomisierte, kontrollierte Studie (Interventionsgruppe und Kontrollgruppe) mit 1.260 Frauen und Männern zwischen 60 und 77.

Einschlusskriterium war ein erhöhtes Demenz-Risiko. Dauer: 2 Jahre

PROGRAMM:

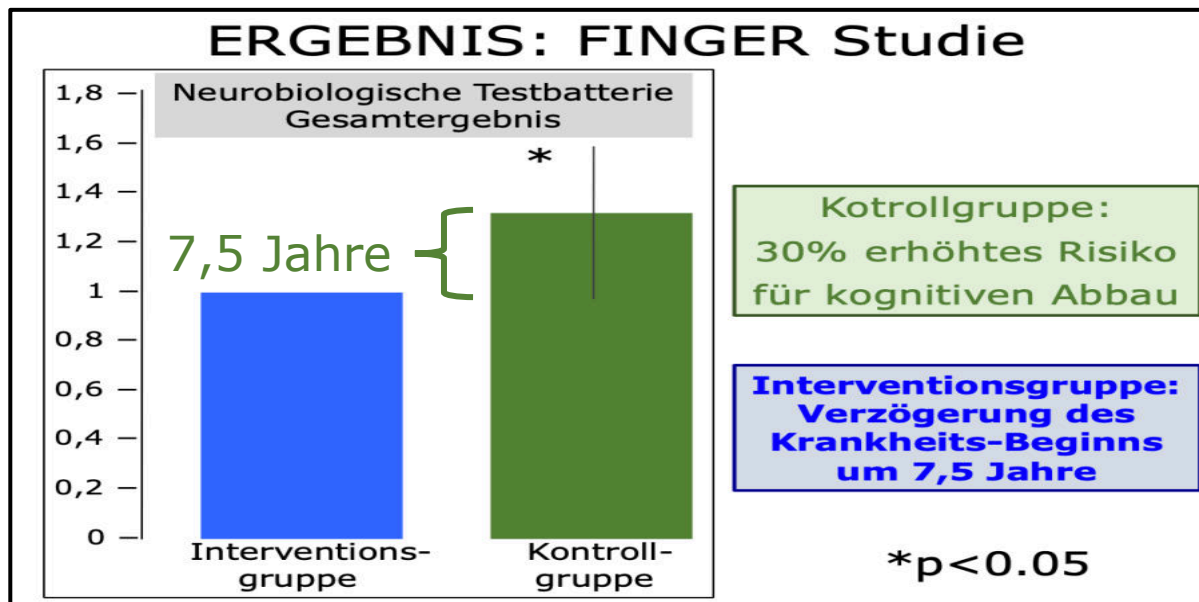
Gesunde Ernährung (\approx *mediterrän*)

Bewegung (3x30 min pro Woche)

Kognitionstraining I (10 Gruppensitzungen à 60-120 Min.)

Kognitives Training II: (3 Mal pro Woche à 10-15 Min. in 72 Einzelsitzungen)

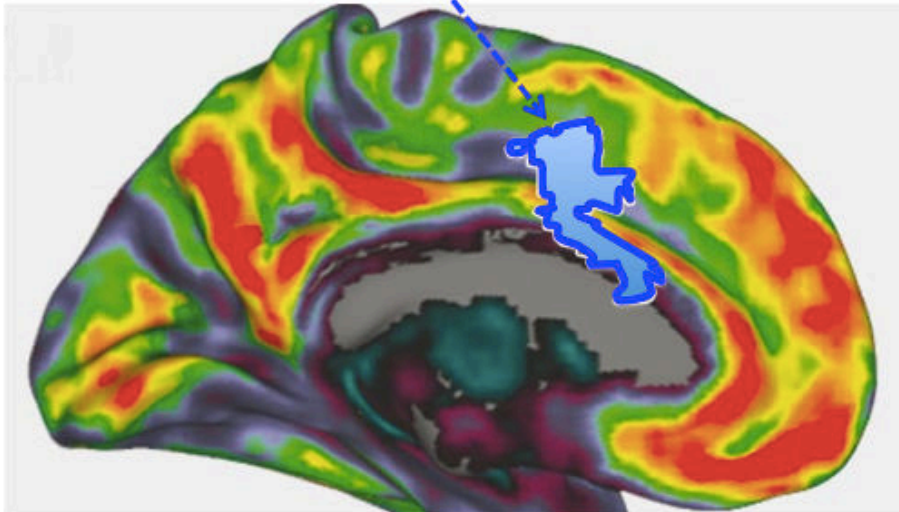
Überwachung vaskulärer Risiken





INTAKTES MUSIKGEDÄCHTNIS BEI ALZHEIMER PATIENTEN FÜR BILDUNG NEUER NERVENZELLKONTAKTE NÜTZEN

Im Vergleich zu anderen Teilen des Gedächtnisses bleibt auch das **Langzeit-Musikgedächtnis** während der fortschreitenden Degeneration des Gehirns bei Alzheimer-Patienten (rot) weitgehend erhalten.



Jacobsen J-H et al. , BRAIN 2015: 138; 2438-2450

WELCHE
MUSIK
IST
GESPEI-
CHERT

?

SCHUTZFAKTOR SCHLAF

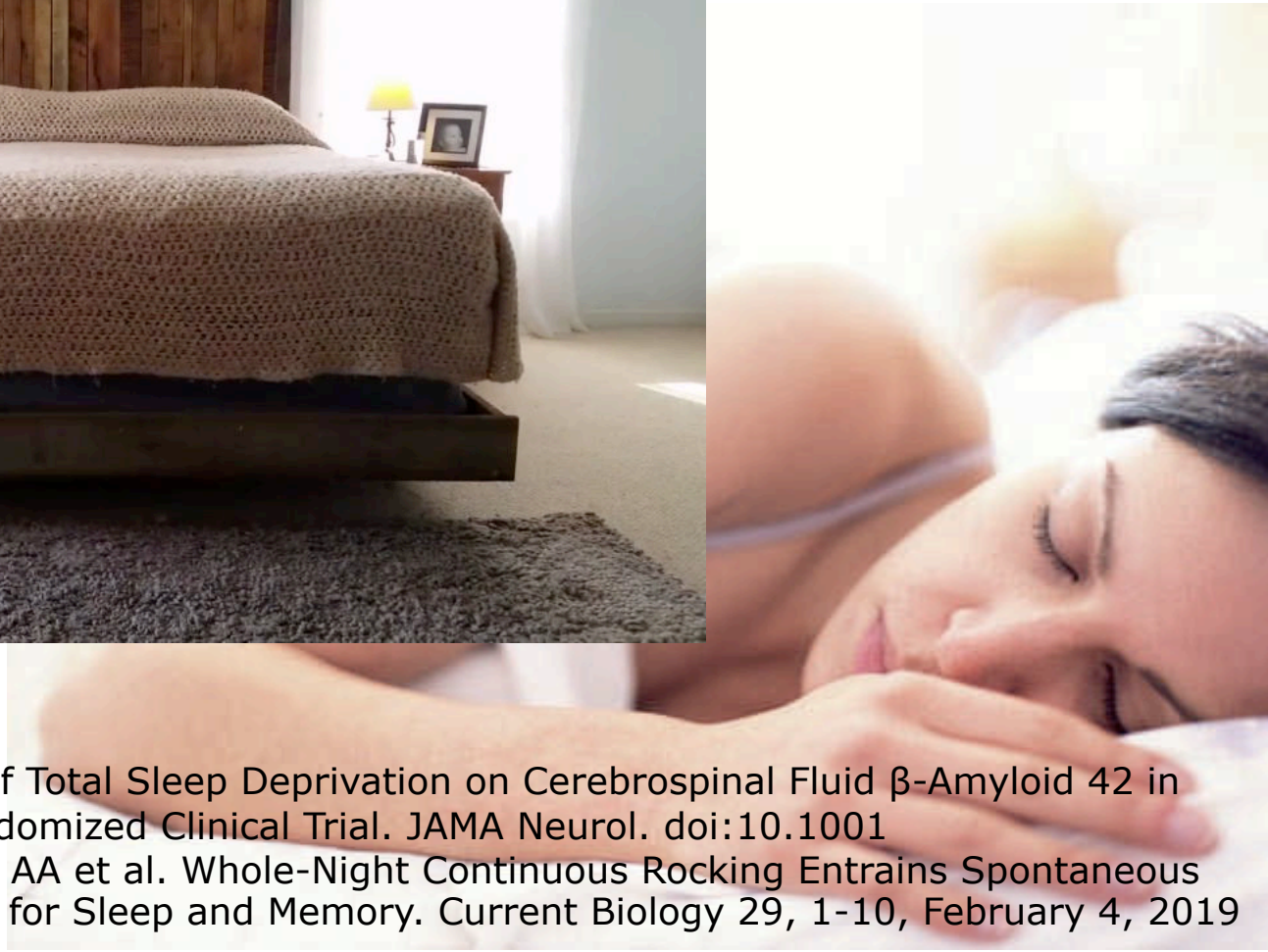
45% der AD Patienten mit Schlafstörungen:

ungesunde Schlafmuster, kürzere Schlafdauer,
fragmentierten Schlaf, veränderte
Tag-Nacht Ruhe und Schlafmuster,
erhöhte Rate schlafgestörter Atmung

Schlafstörungen: 1,68-fach höheres Risiko für
kognitive Beeinträchtigungen und AD.

Ungefähr 15% der AD in der Bevölkerung können
auf Schlafprobleme zurückgeführt werden.

Tiefschlaf (non-REM, N3) reduziert das Alzheimer Risiko.
20% mehr Tiefschlaf durch sanftes Wiegen.



Ooms S et al. Effect of 1 Night of Total Sleep Deprivation on Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 in Healthy Middle-Aged Men A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1173; Perrault AA et al. Whole-Night Continuous Rocking Entrain Spontaneous Neural Oscillations with Benefits for Sleep and Memory. Current Biology 29, 1-10, February 4, 2019

DEMENZEN IM RÜCKWÄRTSGANG!



MACHEN WIR HEUTE
SCHON PRÄVENTION
?

Ein Viertel weniger Demenz Neuerkrankungen

Demenz Neuerkrankungs-Studien bestätigen
einen $\approx 25\%$ igen Rückgang in England, USA,
Schweden, Niederlande und Kanada



Mögliche Ursachen

Erhöhte Fitness
Erhöhtes Bildungsniveau
Rückgang von
Risikofaktoren für Herz-
und Gefäßkrankheiten





Primär und Sekundärprävention
 Risikofaktoren minimieren – Erhöhung
 kognitiver Reserve und kardiovaskulärer
 Fitness - *Alzheimer davon laufen*
 Entzündungs-Hemmung - Stressreduktion



Verlangsamung der Amyloid Pathogenese
 Passive Immunisierung mit anti-Plaque Antikörpern
Aktive Immunisierung im jugendlichen Altern

LEBENSKUNST DES ALTERNS

LEBENSSATT-WERDEN

1. Mose Kapitel 25:8, Tod Abrahams
Lutherbibel 1912

„Und er nahm ab und starb in einem ruhigen
Alter, da er alt und **lebenssatt** war, und ward zu
seinem Volk gesammelt.“