

# Update Demenz 2008

Dr. M. Gogol

Klinik für Geriatrie      Coppenbrügge



# Amyloid-Theorie zur Demenzentstehung

- Krankhafte Prozesse der Eiweißverarbeitung
- insbesondere durch das „**amyloid precursor protein**“
- führt zu Bildung und Ansammlung von beta-Amyloid und damit zur
- fortschreitenden Fehlfunktion und Zerstörung von Gehirnzellen

# Amyloid-Theorie zur Demenzentstehung

- **Flurizan**
- Verhindert die Bildung von toxischen beta-Amyloid
- 18-monatige Studie (Phase III) an
- 1.600 Patienten mit leichter Demenz vom Alzheimer-Typ

→ Kein Unterschied zu Placebo

Nature Medicine 2008;14:894

# Amyloid-Theorie zur Demenzentstehung

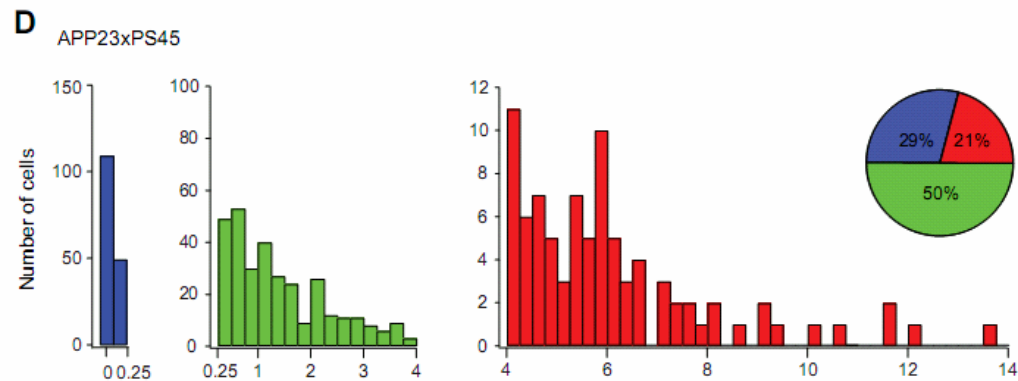
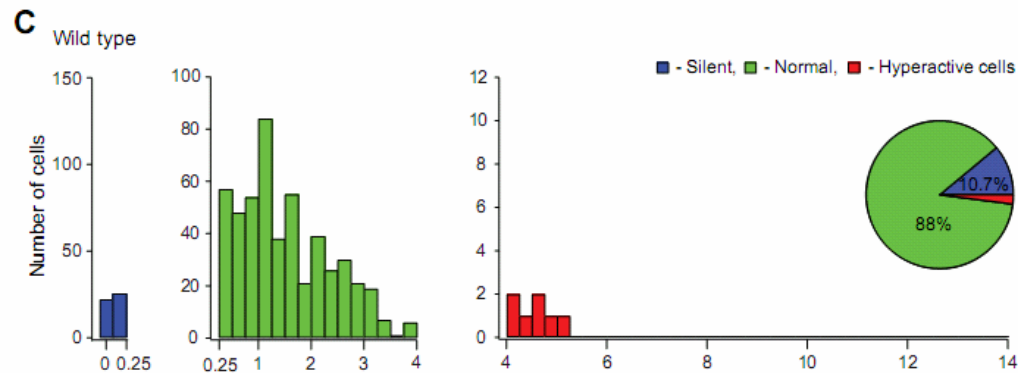
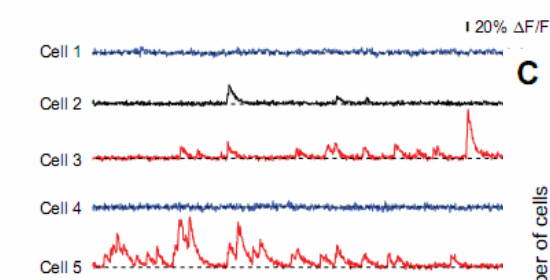
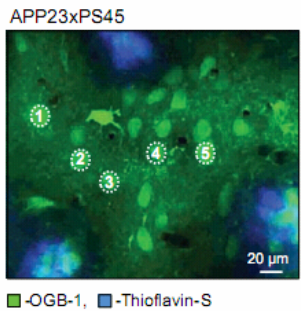
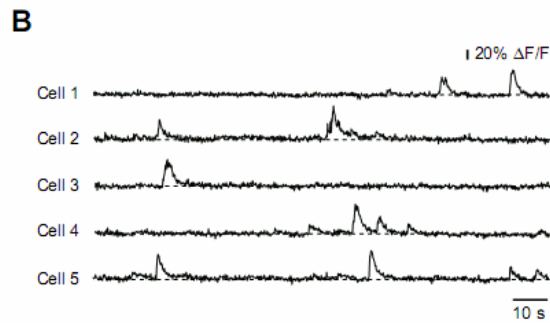
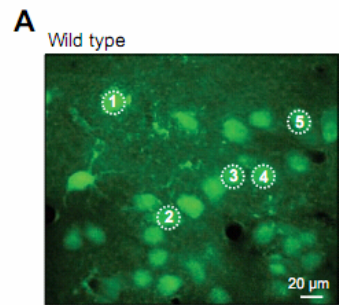
- **Bapineuzumab**
- Monoklonaler Antikörper gegen beta-Amyloid
- Phase II-Studie an 234 Patienten über
- 18 Monate

→ Kein Unterschied zu Placebo

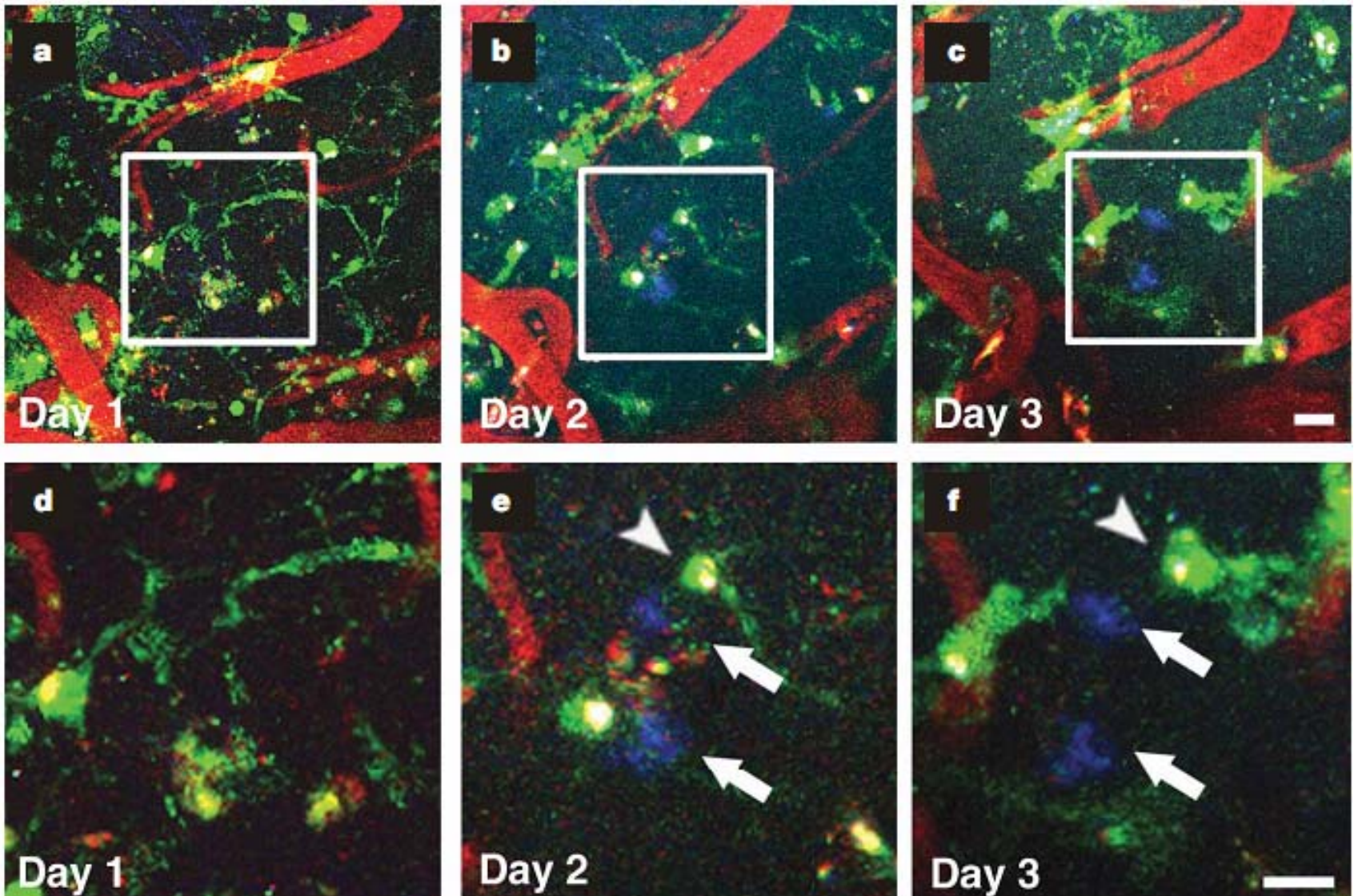
→ **Ausser:** in der Subgruppe, die nicht Träger des ApoE4-Allel waren

Nature Medicine 2008;14:894

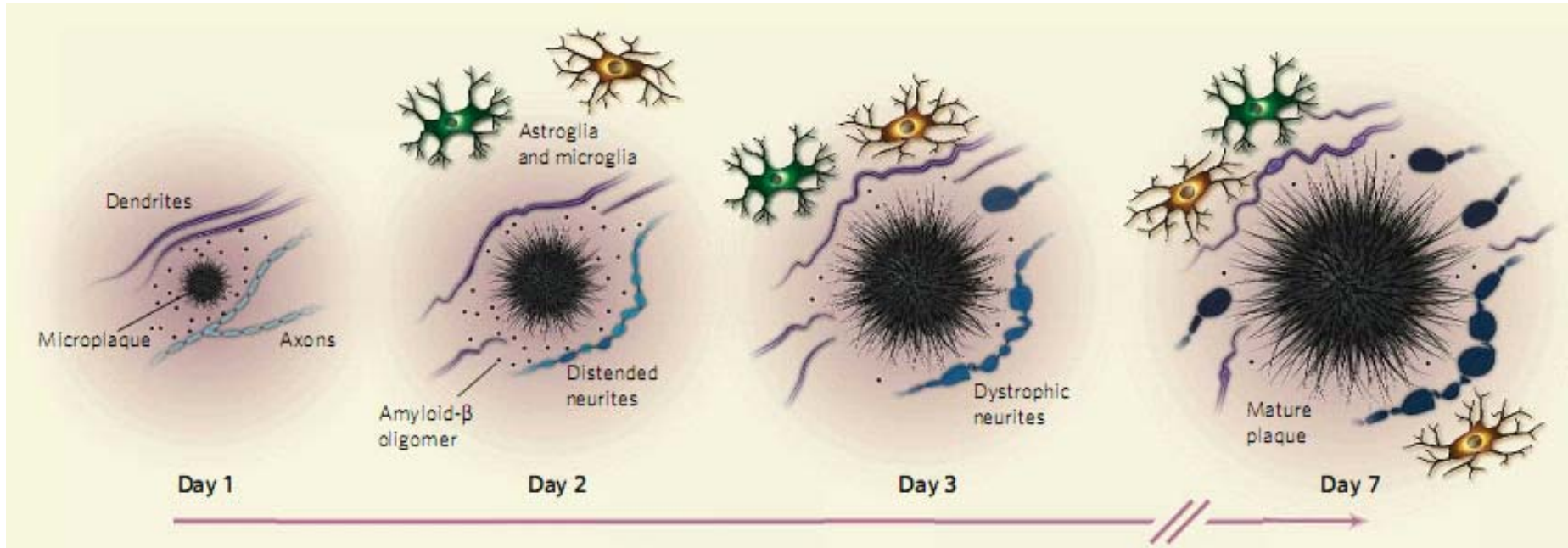
# Neuronen Hyperaktivität



# Alzheimer-Plaques – Entstehung



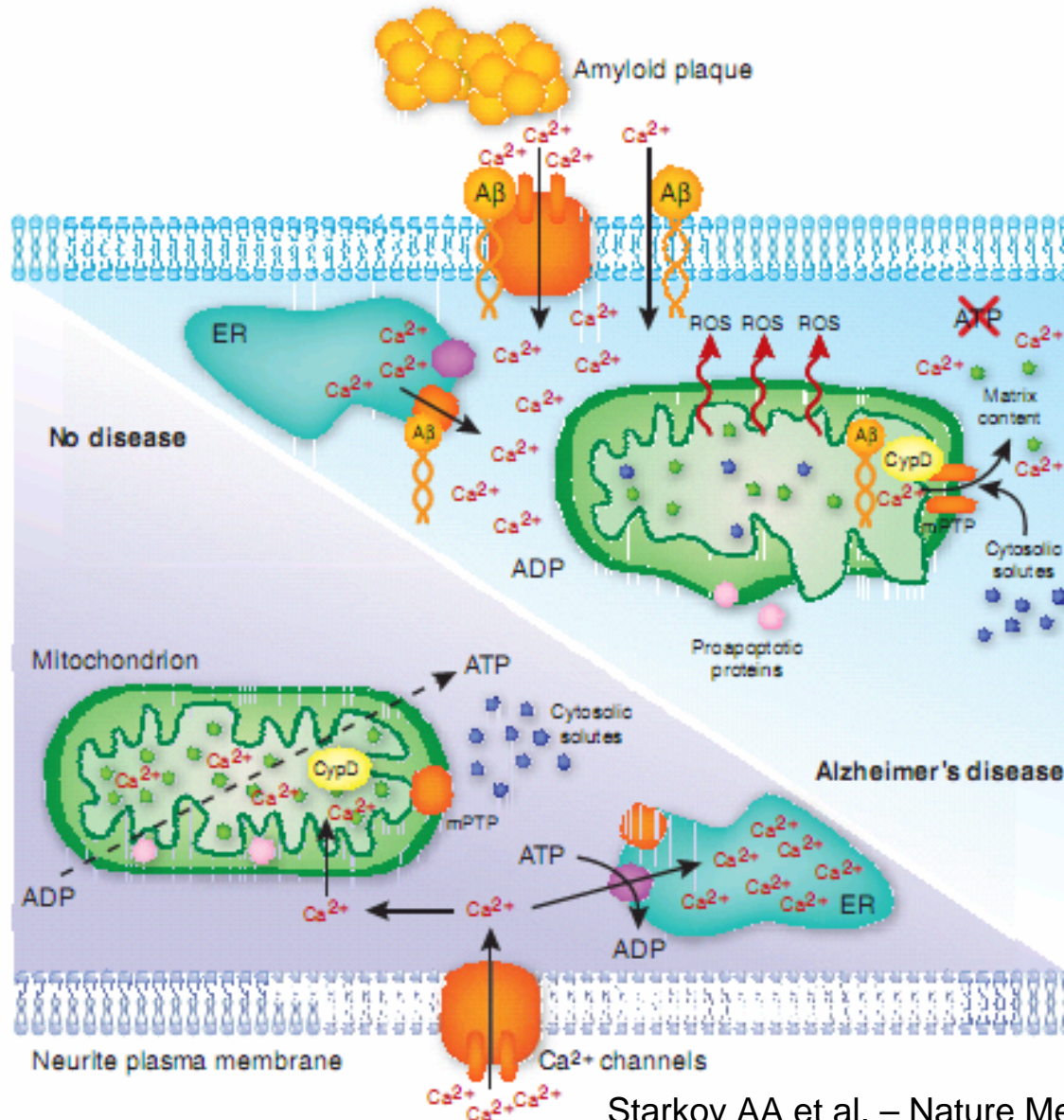
# Alzheimer-Plaques – Entstehung



# Mitochondrien-Schutz

- Nur **Amyloid-Plaques** schädlich ?
- oder auch kleinere, noch nicht als Plaque organisierte **beta-Amyloid-Aggregate** ?
- A $\beta$  → Aktivierung Calcium-Einstrom in die Zelle
  - Cyclophilin (CypD) – Membranpore wird durchlässig
  - Mitochondrien- und Zelluntergang

# Mitochondrien-Schutz



Starkov AA et al. – Nature Medicine 2008;14:1020-1

Du H et al. – Nature Medicine 2008;14:1097-105

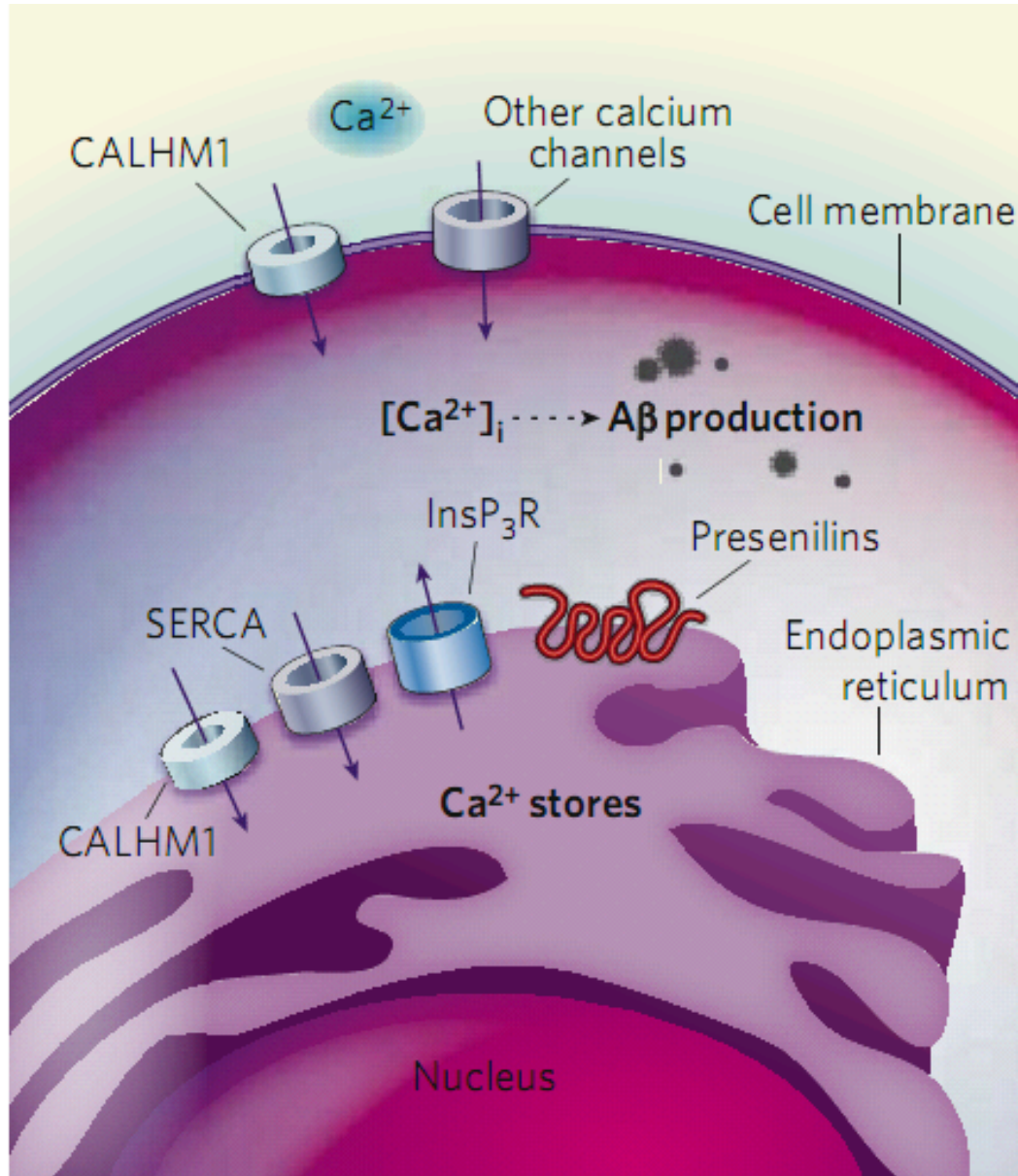
# Calcium - Homöostase

- Neue genetische Veränderung beschrieben, die die Calcium-Homöostase der Zelle beeinträchtigt
  - CALHM1 sitzt auf der Zellmembran und im ER (endoplasmatisches reticulum) und reguliert den Calcium-Einstrom in die Zelle
  - Bei AD-Patienten genetische Variation nachweisbar
- Ca-Einstrom erhöht → Fehlfunktion Amyloid Precursor Protein → Ansammlung von beta-Amyloid

Tanzi RE et al. – Nature 2008;454:706-8

Dreeses-Werringloser U et a. – Cell 2008;133:1149-61

# Calcium-Homöostase



Tanzi RE et al. – Nature  
2008;454:706-8

# Biomarker

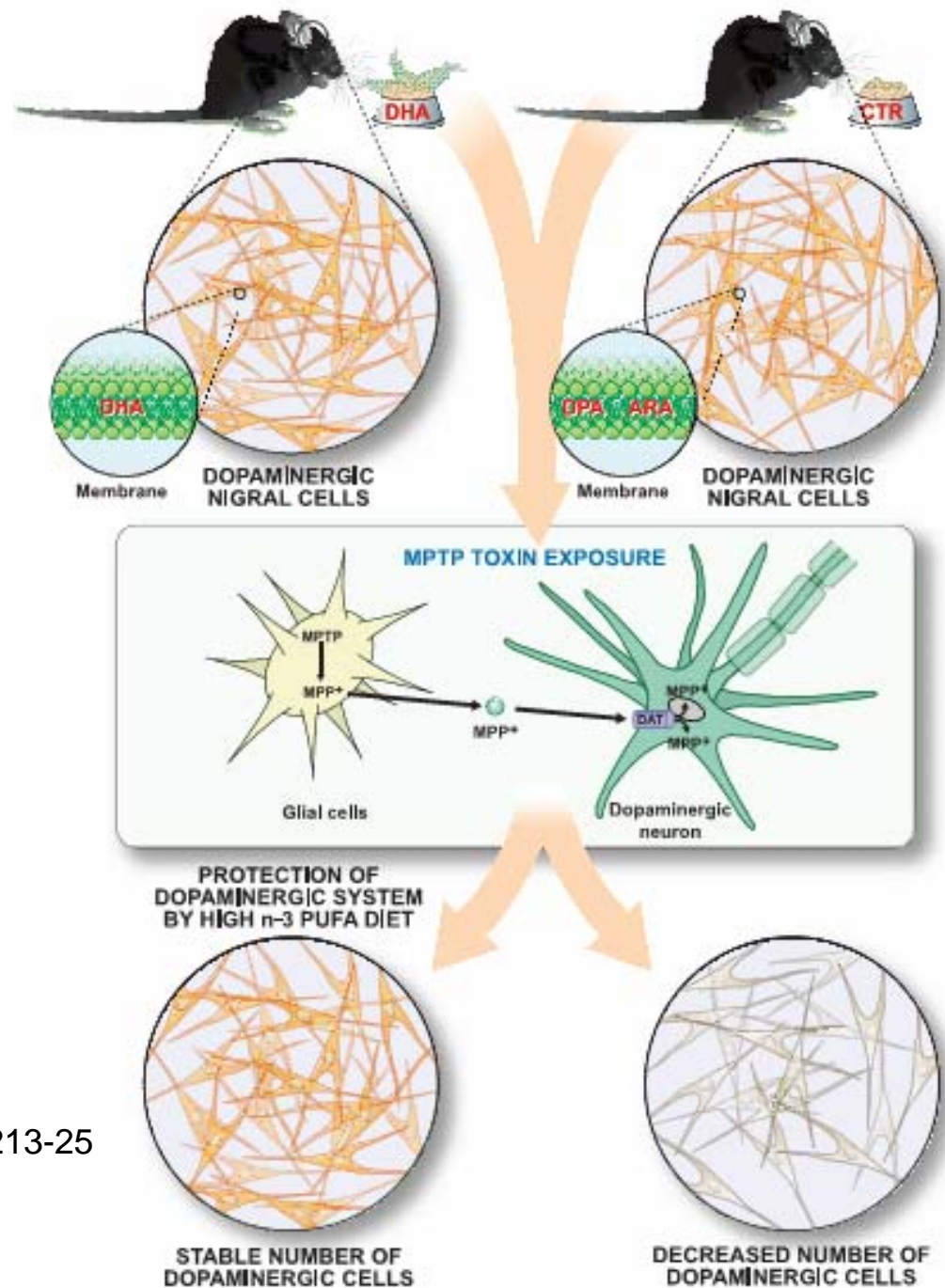
- Amyloid-Spiegel im Blut habe keinen Vorhersage-Wert für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz

## Cardiovascular Health Study

- 274 Patienten,  $79 \pm 3$  Jahre, Follow-up über 4,5 Jahre
- A $\beta$ -40 und A $\beta$ 1-42 ohne Assoziation in der multivariaten Analyse

Lopez OL et al. – Neurology 2008;70:1664-71

# Parkinson'sche Erkrankung



Bousquet M et al. – FASEB J 2008;22:1213-25

# Ernährung

High-fat diet aggravates amyloid-beta and tau pathologies  
in the 3xTg-AD mouse model

Carl Julien<sup>a,b</sup>, Cytia Tremblay<sup>a,b</sup>, Alix Phivilay<sup>a,b</sup>, Line Berthiaume<sup>c</sup>,  
Vincent Émond<sup>a,b</sup>, Pierre Julien<sup>c</sup>, Frédéric Calon<sup>a,b,\*</sup>

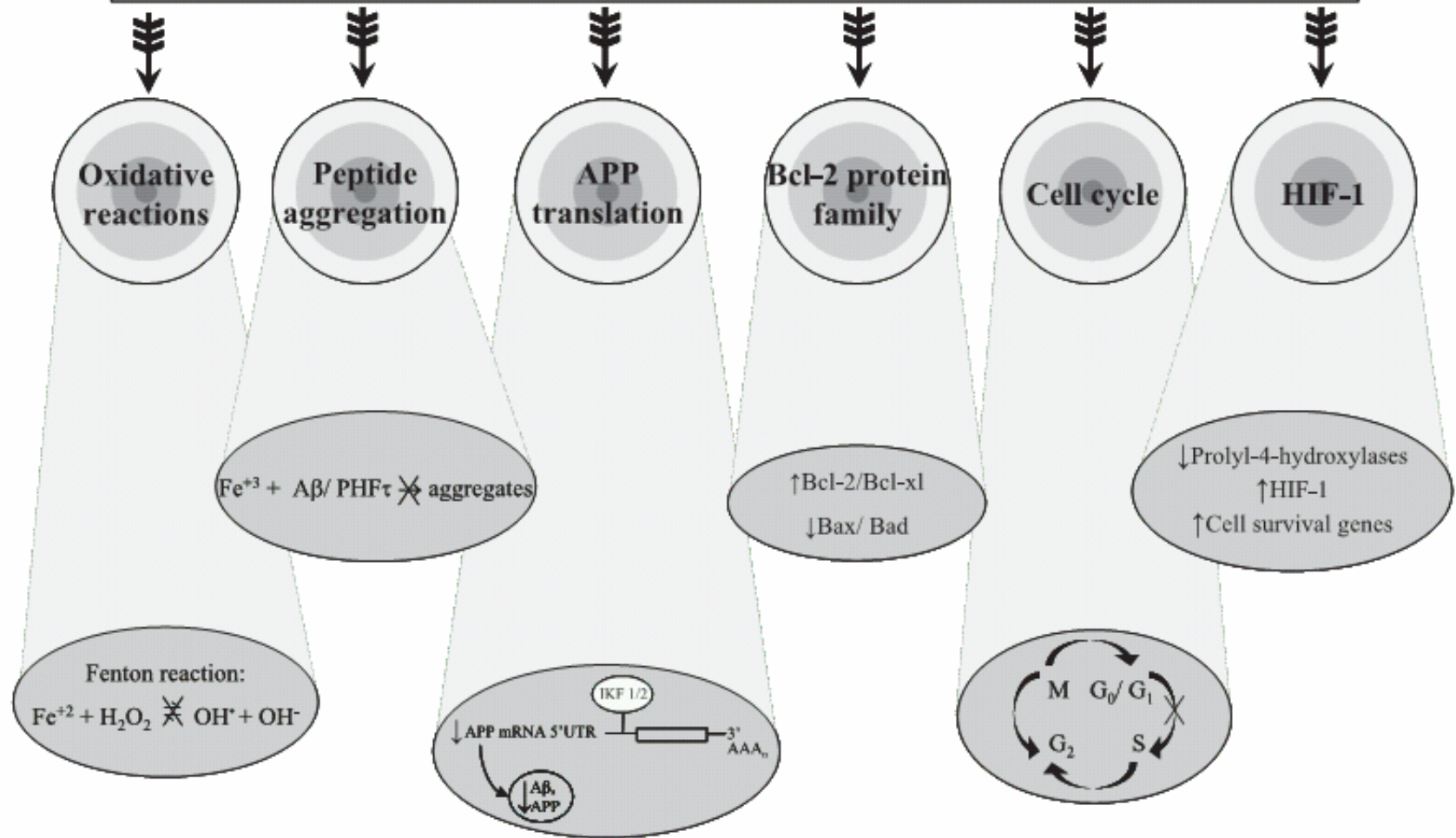
**Hoher Anteil an Nahrungs-Fett kombiniert mit  
niedrigen Anteil von ungesättigten Fettsäuren  
verstärkt im Maus-Modell das Auftreten von neuro-  
pathologischen Veränderungen vom Alzheimer-Typ**

Julien C et al. Neurobiol Aging 2008  
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.022

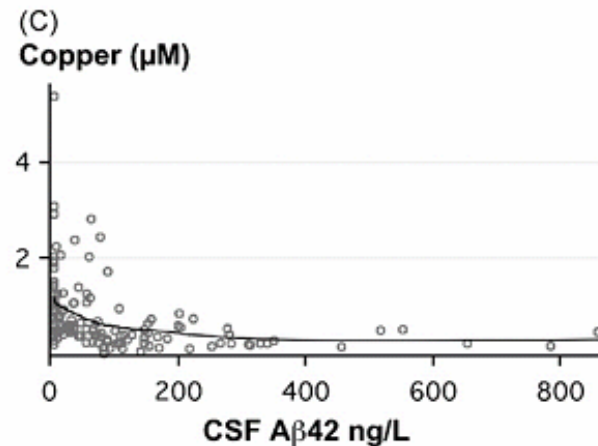
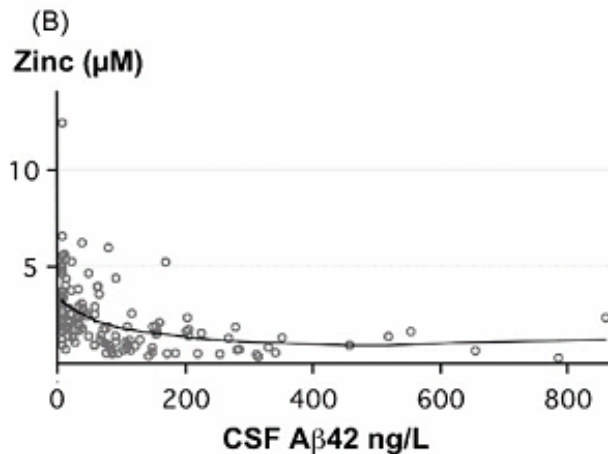
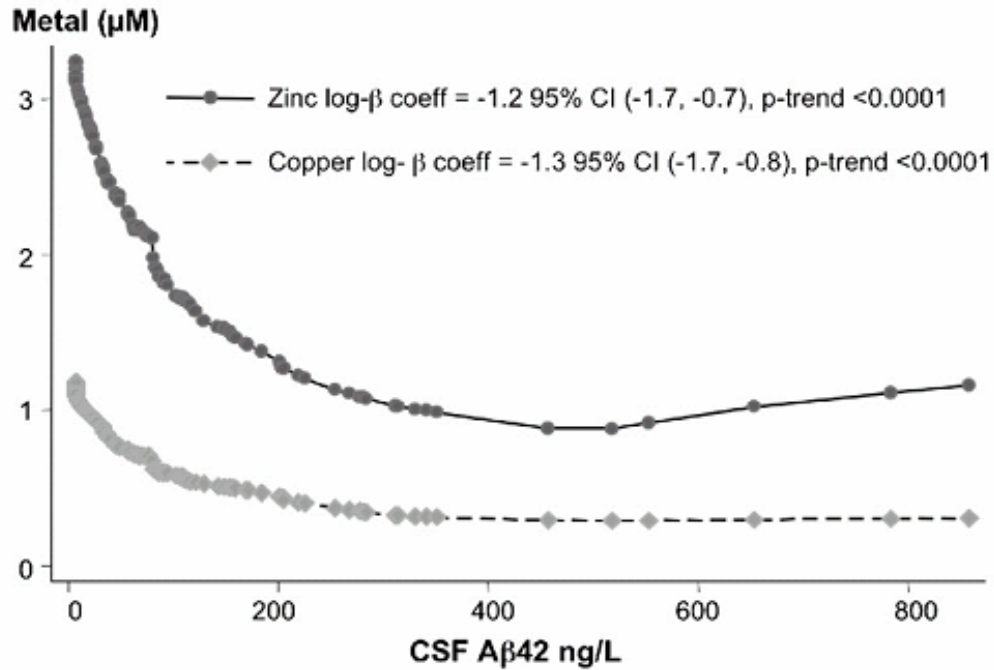


# Eisen-Bindung ?

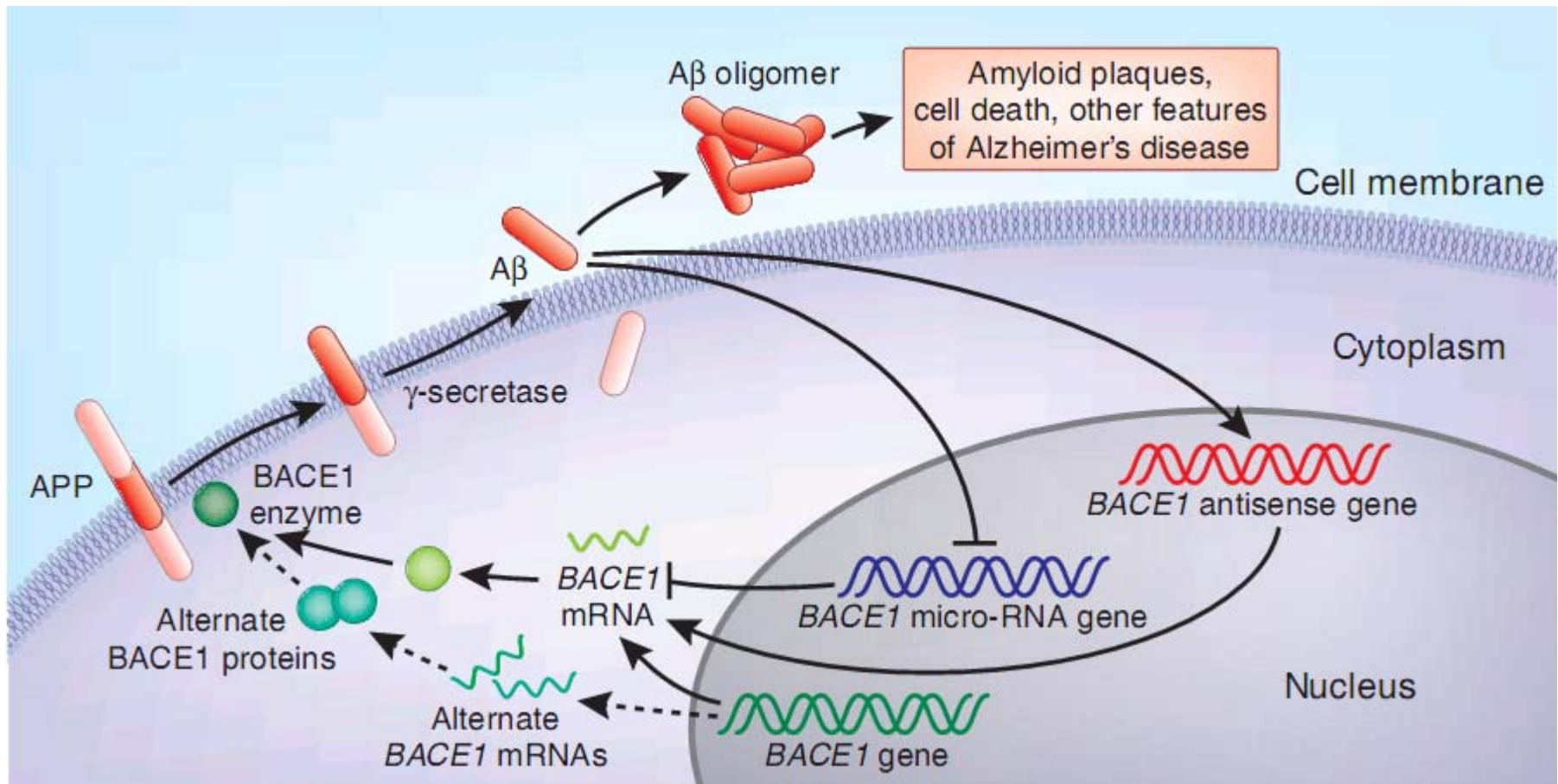
## Targets for iron chelating drugs in AD



# Zink- und Kupfer-Einfluß auf A $\beta$ 42



# Genetische Mechanismen



**BACE1 (β-site amyloid precursor protein (APP)-cleaving enzyme)**  
 → zusammen mit  $\gamma$ -secretase  
 → vermehrter beta-Amyloid – Produktion → **Circulus vitiosus ?**

George-Hyslop PSt et al. – Nature Medicine 2008;14:711-2  
 Faghihi MA et al. – Nature Medicine 2008;14:723-30

# Genetische Mechanismen

- Weitgehend unbekannt bisher
- Verlust eines Allels (**p73<sup>+/-</sup> statt p73<sup>+/+</sup>**) führt im Tierversuch (Maus) zu einer starken Zunahme von von Tau-Filamenten (P-tau) im Gehirn
- Mangel an oder Verlust von genetischer Information kann eine mögliche Ursache für neurogenerative Erkrankungen sein

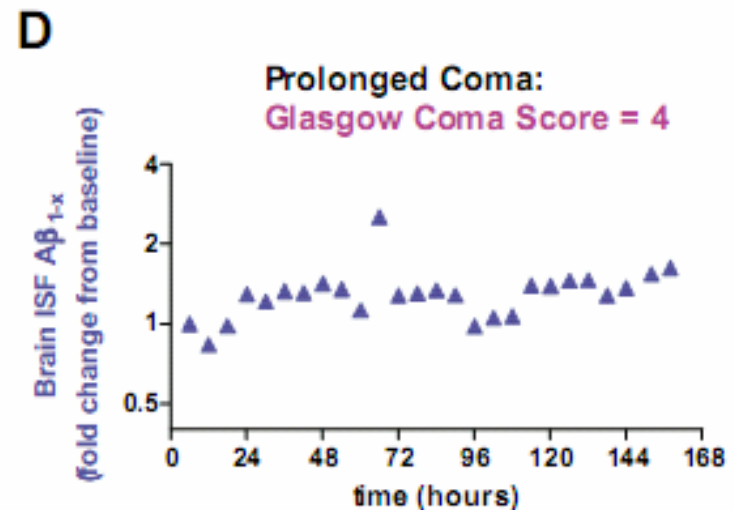
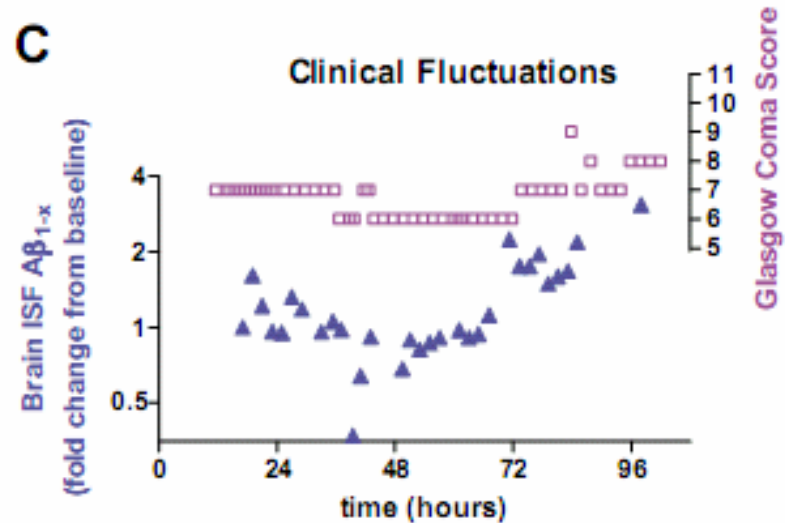
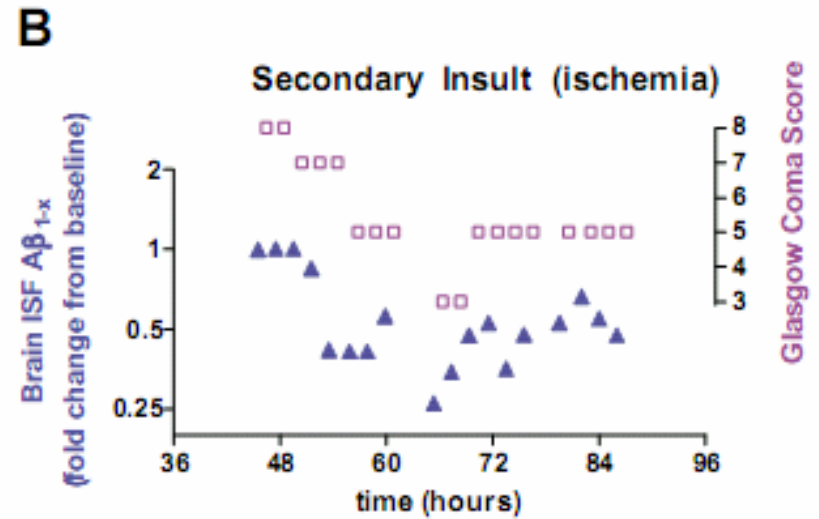
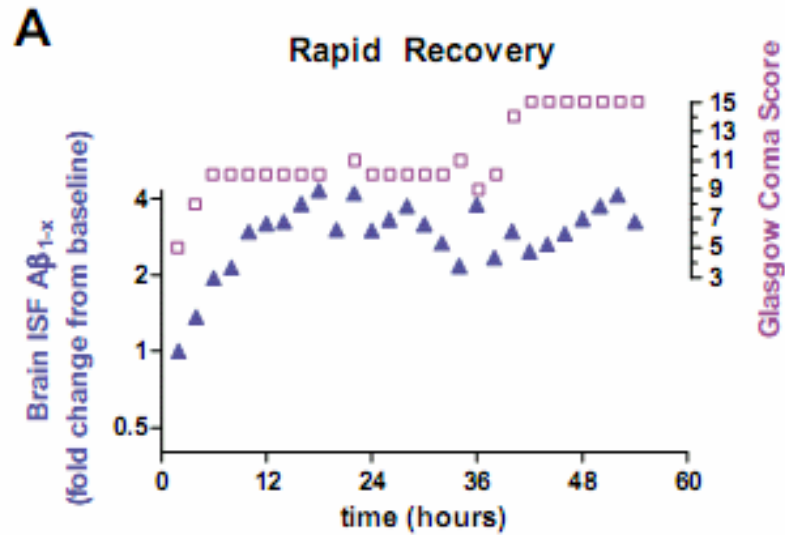
Wetzel MK et al. – Neuron 2008;59:708-21

# Enzym - Blockade

- **Thiamet-G**
- Blockiert enzymatisch die Protein-Verklumpung („tangling“)
- Verhindert am Tau-Protein den Einbau von Phosphatgruppen, die für die Unterhaltung bzw. Fortschreiten des „tangling“ verantwortlich sind

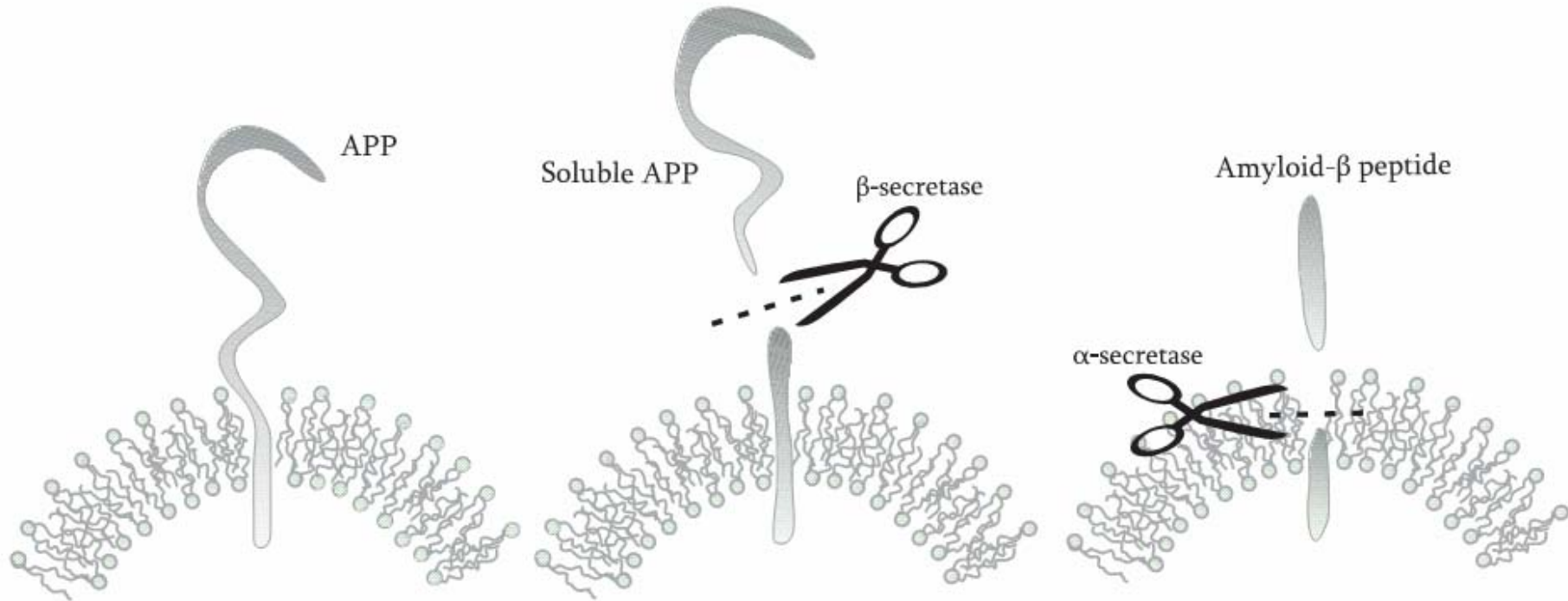
Yuzwa SA et al. – Nature Chem Biol 2008;4:483-90

# Beta-Amyloid im Liquor bei Hirnverletzung



Brody DL et al. – Science 2008; 321:1221-4

# Protein misfolding



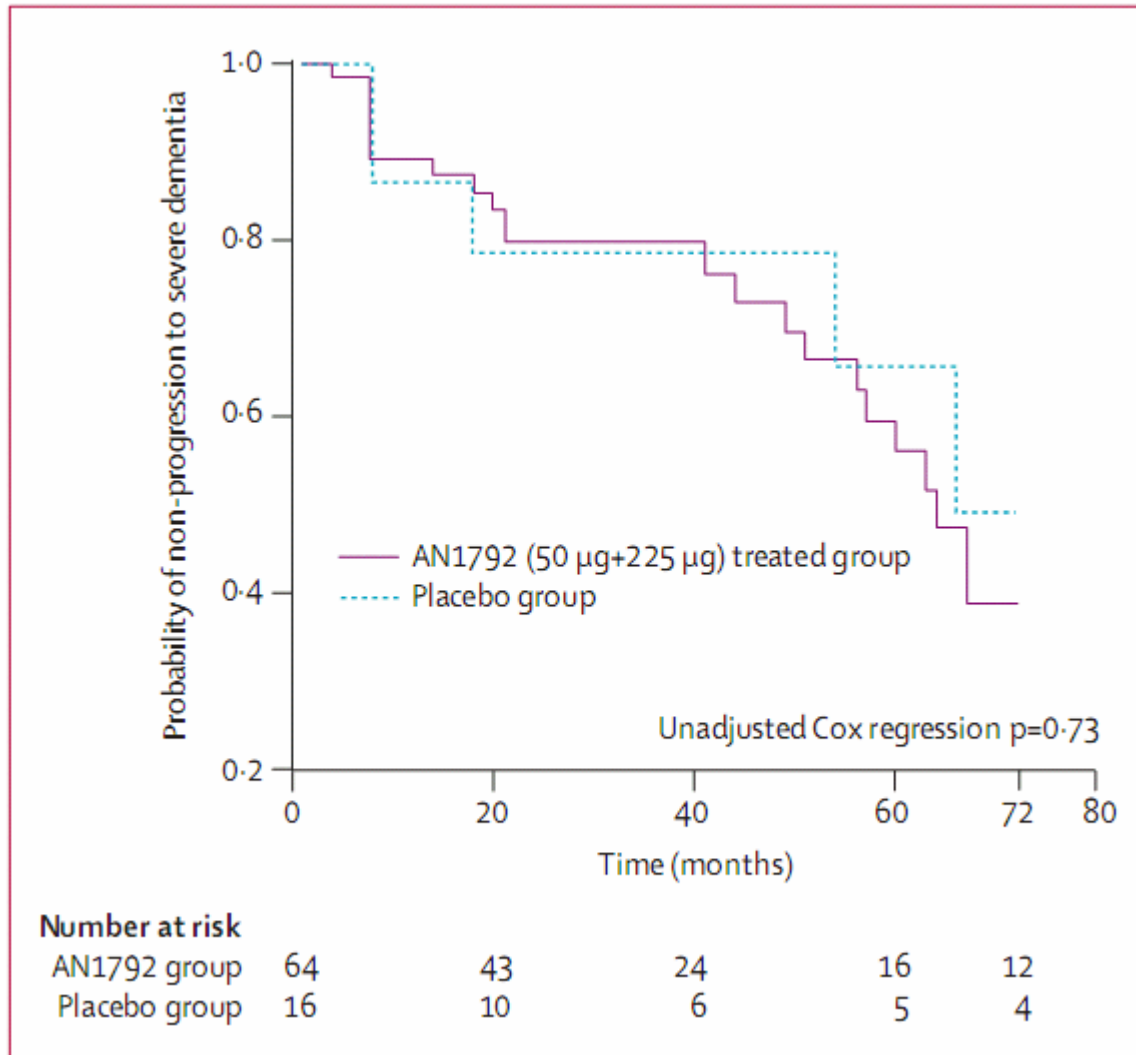
Herczenik E et al. – Faseb J 2008;22:2115-33

# Neue Creutzfeldt-Jakob-Form ?

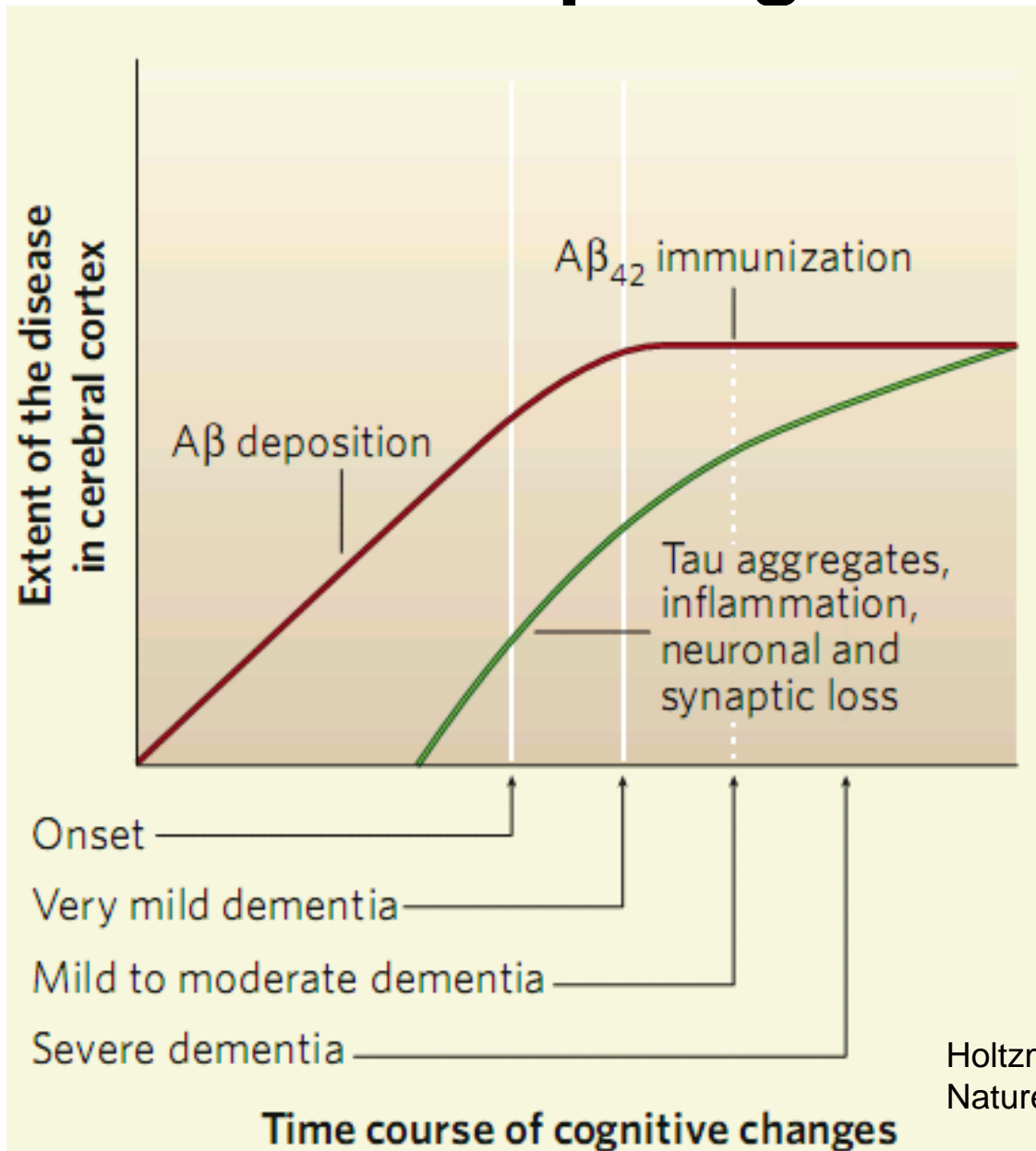
- 11 Patienten
- Mittl. Alter 62 Jahre
- Schneller Verlauf (im Mittel 20 Monate)
- Spezifische histo- und immunpathologische Eigenschaften, u.a. Proteasen-sensitiv

→ „protease-sensitive prionopathy“

# Schutzimpfung



# Schutzimpfung

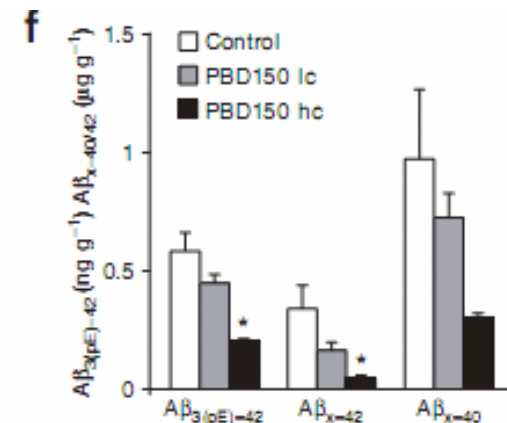
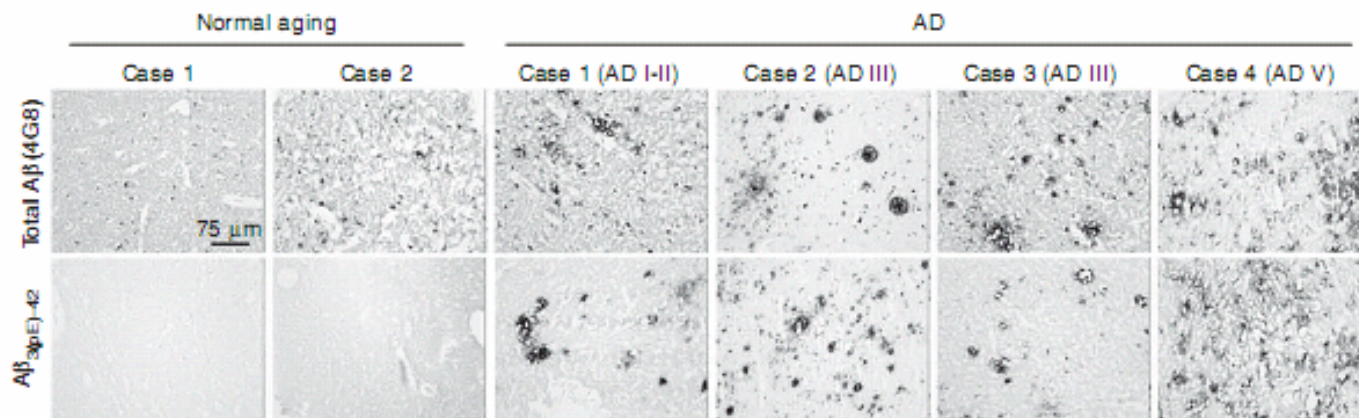


Holtzman DM –  
Nature 2008;454:418-20



# Glutaminyl cyclase

- Enzym, welches mit der Höhe der beta-Amyloid – Akkumulation assoziiert ist
- Blockierung dieses Enzyms führt zur Abnahme von Amyloid-Bildung



# Meldung 1

## Efficient Inhibition of the Alzheimer's Disease $\beta$ -Secretase by Membrane Targeting

Lawrence Rajendran,<sup>1</sup> Anja Schneider,<sup>2</sup> Georg Schlechtingen,<sup>3,4</sup> Sebastian Weidlich,<sup>4</sup> Jonas Ries,<sup>5</sup> Tobias Braxmeier,<sup>3,4</sup> Petra Schwille,<sup>5</sup> Jörg B. Schulz,<sup>6</sup> Cornelia Schroeder,<sup>4</sup> Mikael Simons,<sup>2</sup> Gary Jennings,<sup>3</sup> Hans-Joachim Knölker,<sup>3,4</sup> Kai Simons<sup>1\*</sup>

Science 2008;320:520-3

# Meldung 2

- C. Wischik et al.
- Methylenblau als spezifisches Medikament
- Blockiert das Tau-Protein  
→ „Rember“
- 321 Patienten
- 30, **60**, 100 mg oder Placebo
- Nach 6 Monaten bis 1 Jahr *wesentliche (?)*  
Verlangsamung der Erkrankung

Nature Medicine 2008;14:894 und [www](http://www.nature.com)

# Dimebon

- Anti-Histaminikum
- Antagonist der Acetylcholinesterase und blockiert die NMDA-Rezeptoren im Gehirn
- 183 Patienten, 68 Jahre, ca. 60 % Frauen
- Leichte bis mittel-schwere Demenz (MMSE 10-24)
- 3 x 20 mg **Dimebon** vs. Placebo
- Laufzeit 26 (52) Wochen
- n = 134 eingeschlossen nach 26 Wochen

Doody RS et al. – Lancet 2008;372:207-15

# Dimebon II

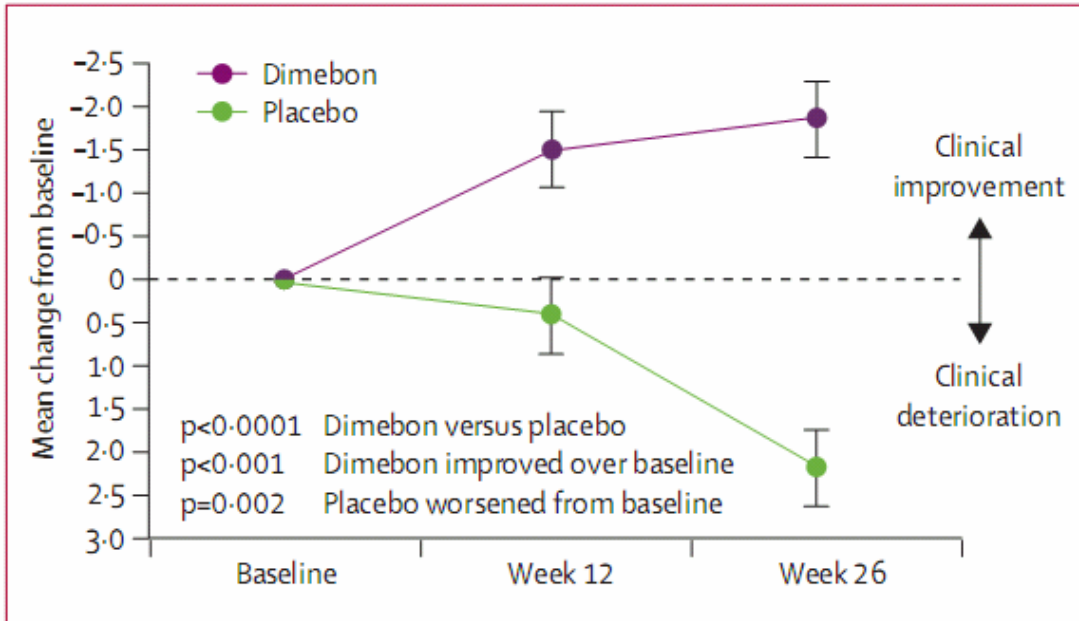


Figure 2: Mean change in the ADAS-cog scale from baseline to week 26

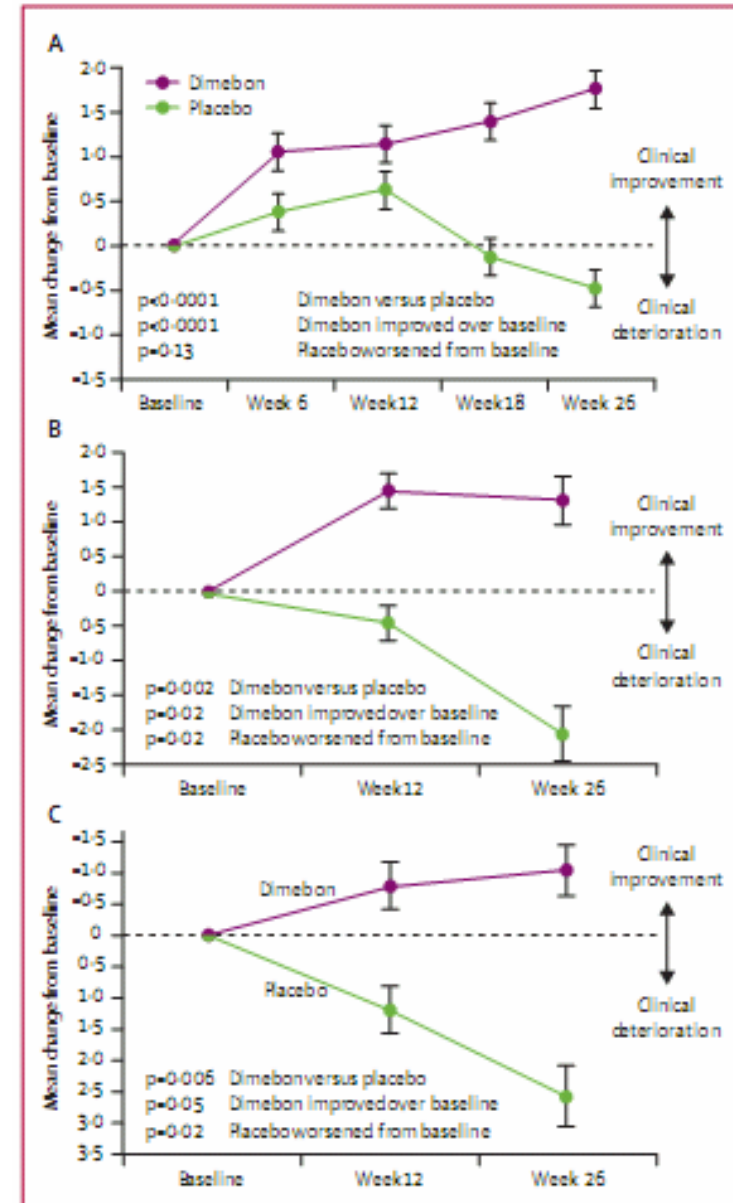


Figure 3: Mean change in the MMSE (A), ADCS-ADL (B), and NPI (C) from baseline to week 26

Doody RS et al. – Lancet 2008;372:207-15

# Dimebon III

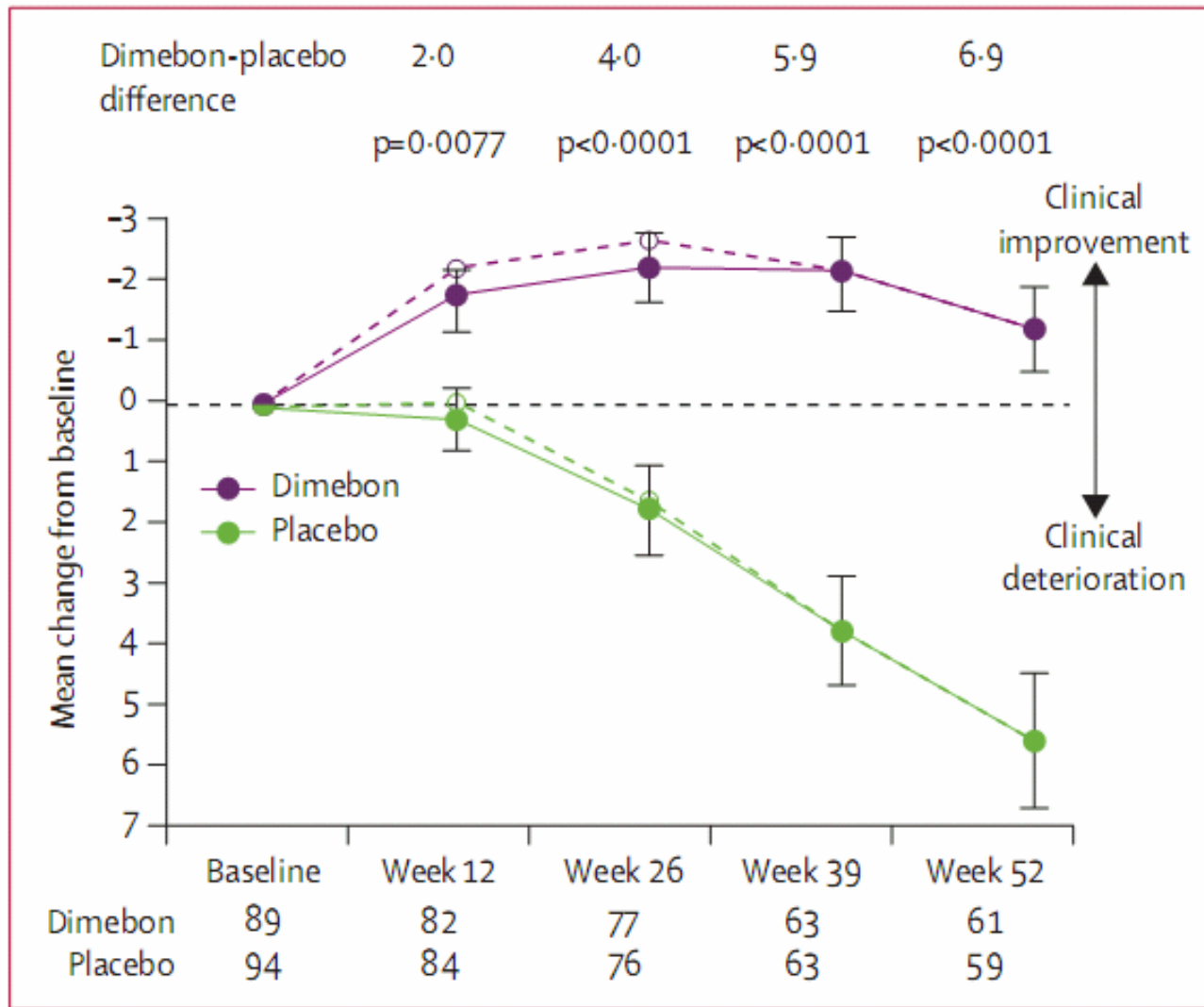


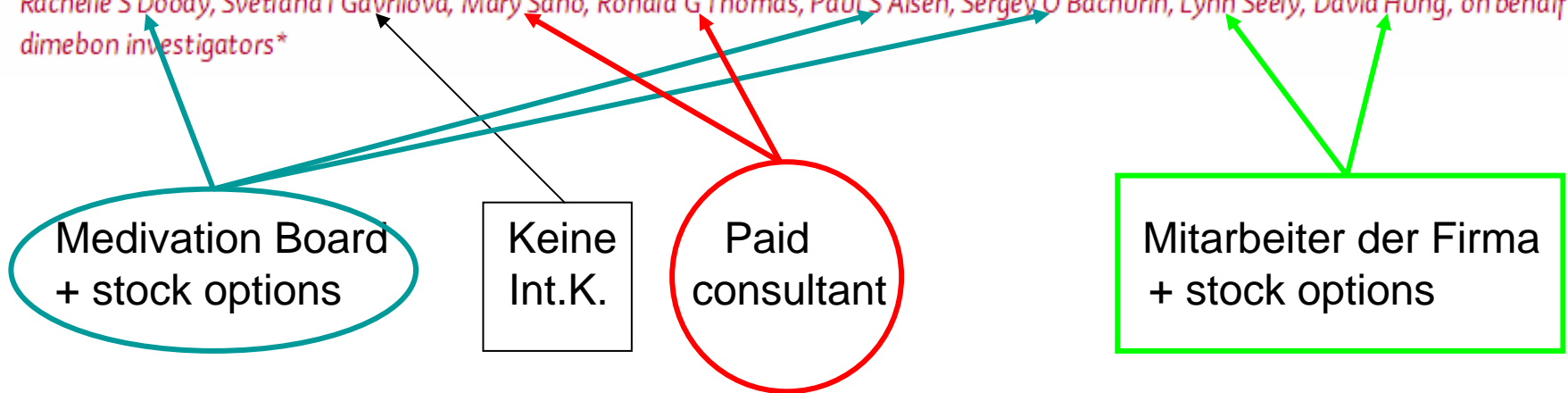
Figure 5: The mean change in the ADAS-cog from baseline to week 52, with



# Dimebon IV

Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study

*Rachelle S Doody, Svetlana I Gavrilova, Mary Sano, Ronald G Thomas, Paul S Aisen, Sergey O Bachurin, Lynn Seely, David Hung, on behalf of the dimebon investigators\**



Doody RS et al. – Lancet 2008;372:207-15

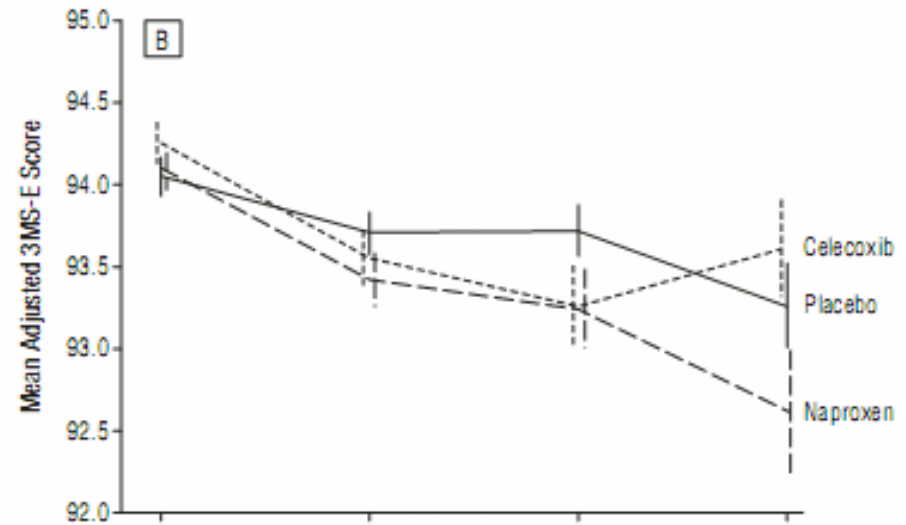
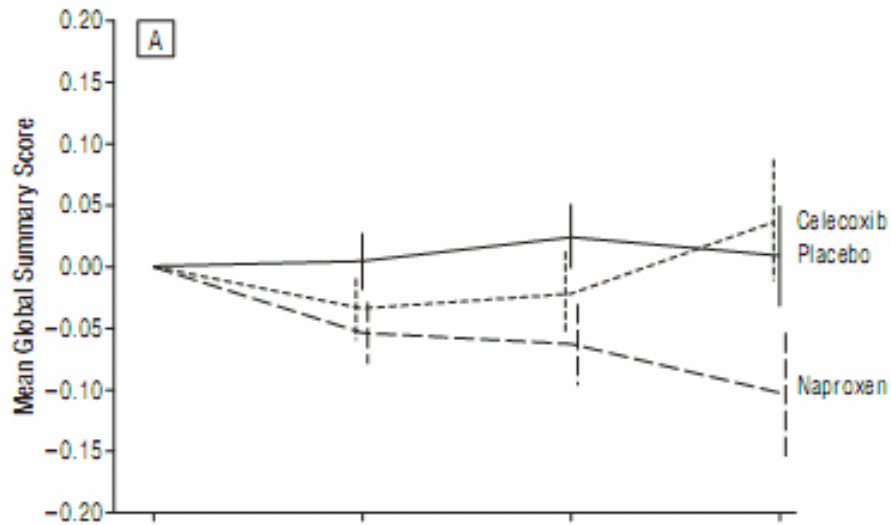
# Antirheumatika I

- ADAPT-Studie

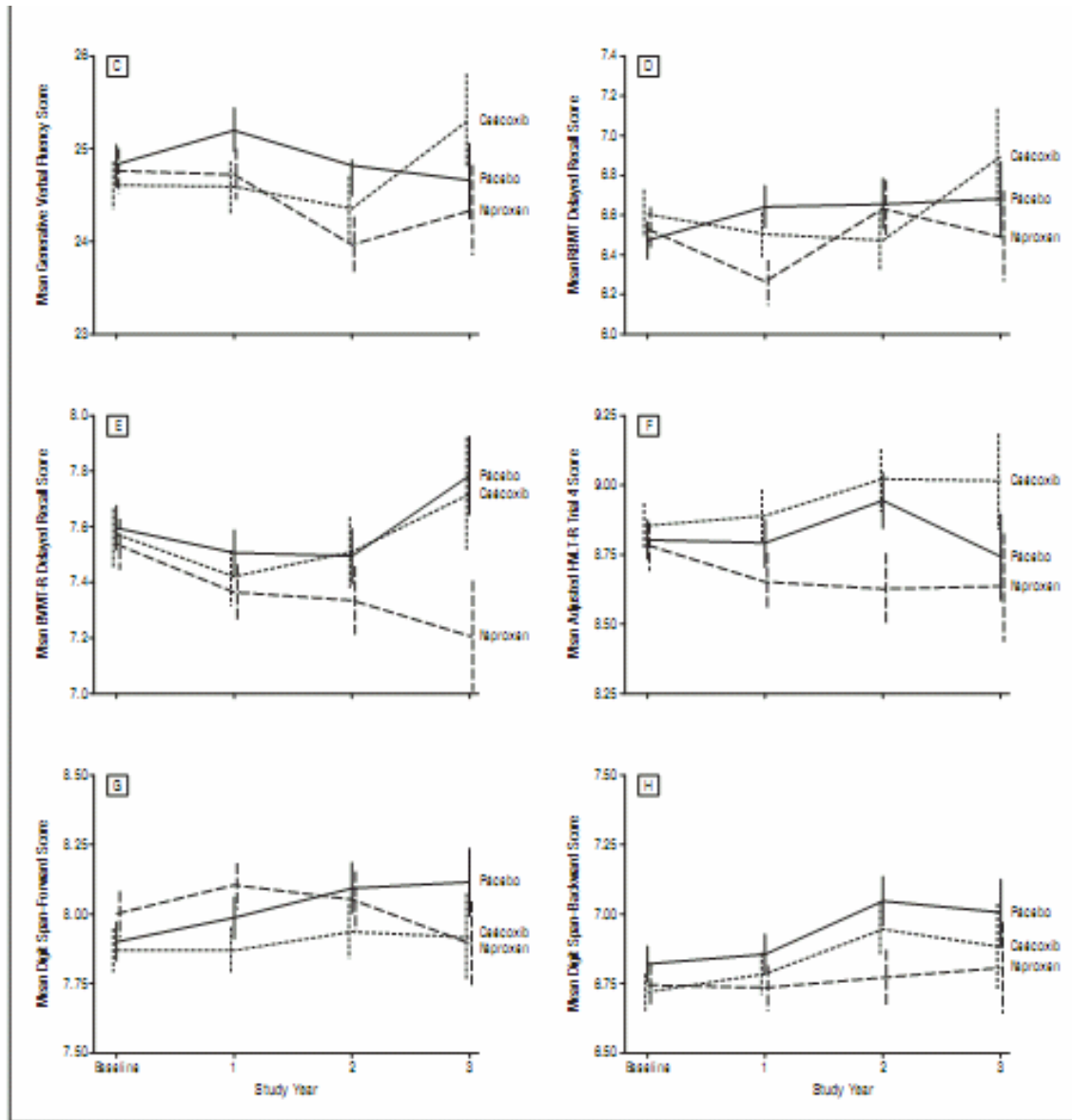
*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*

- 2.528 Patienten eingeschlossen, 2.117 mit Follow-up
- Familien-Anamnese einer AD
- Alter 74 Jahre, 46 % Frauen
- Laufzeit 3 Jahre
- 2 x 200 mg **Celecoxib** vs. 2 x 220 mg **Naproxen** vs. **Placebo**

# Antirheumatika II



# Antirheumatika III



ADPT Research Group –  
Arch Neurol 2008;65:896-905



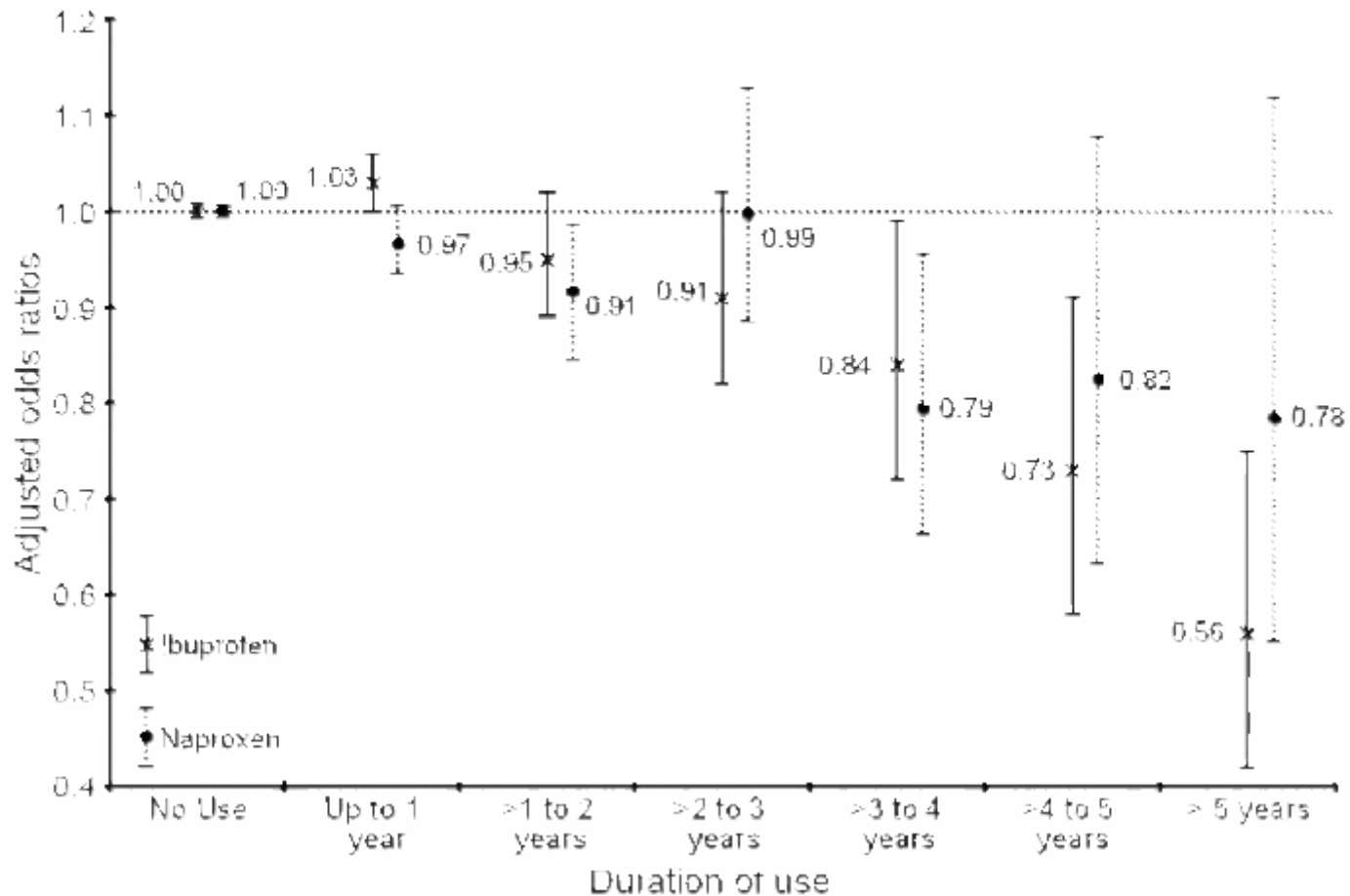
# Antirheumatika

- US Veterans Affairs Health Care system
- 49.349 Fälle einer AD verglichen mit 196.850 Kontrollen
- > 55 Jahre, mittl. Alter 74 Jahre, 97 % Männer, 65 % kaukasische Rasse
- NSAR-Einnahme über 7 Zeitperioden von jeweils einem Jahr (< 1 a, 1-2 a, 2-3 a etc.)

Vlad SC et al. – Neurology 2008;70:1672-7

# Antirheumatika

**Figure 2** Adjusted odds ratios of Alzheimer disease for ibuprofen and naproxen



# Therapie

## Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline

Parminder Raina, PhD; Pasqualina Santaguida, PhD; Afisi Ismaila, MSc; Christopher Patterson, MD; David Cowan, MD; Mitchell Levine, MD; Lynda Booker, BSc; and Mark Oremus, PhD

**Background:** The effectiveness of the 5 U.S. Food and Drug Administration–approved pharmacologic therapies for dementias in achieving clinically relevant improvements is unclear.

memantine had consistent effects in the domains of cognition and global assessment, but summary estimates showed small effect sizes. Outcomes in the domains of behavior and quality of life were

**Conclusions:** Treatment of dementia with cholinesterase inhibitors and memantine can result in statistically significant but clinically marginal improvement in measures of cognition and global assessment of dementia.

**Study Selection:** English-language randomized, controlled trials were included in the review if they evaluated pharmacologic agents for adults with a diagnosis of dementia, did not use a crossover design, and had a quality score of at least 3 on the Jadad scale.

**Data Extraction:** Data were extracted on study characteristics and outcomes, including adverse events. Effect sizes were calculated and data were combined when appropriate.

outcomes, and limited direct comparison of different treatments.

**Conclusions:** Treatment of dementia with cholinesterase inhibitors and memantine can result in statistically significant but clinically marginal improvement in measures of cognition and global assessment of dementia.

# Therapie

## Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians

Am  
Pau  
Pas  
Phy

De  
Acc

the available evidence on current pharmacologic treatment of de-  
mentia.

**Methods:** The targeted to the effectiveness of approved pharmacolog the domains of cognit quality of life/activities

**Recommendation 1:** C a trial of therapy with individualized assessme ate-quality evidence.)

**Recommendation 1:** Clinicians should base the decision to initiate a trial of therapy with a cholinesterase inhibitor or memantine on individualized assessment. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence.)

Jr., MD;  
AD, MPA;  
of Family

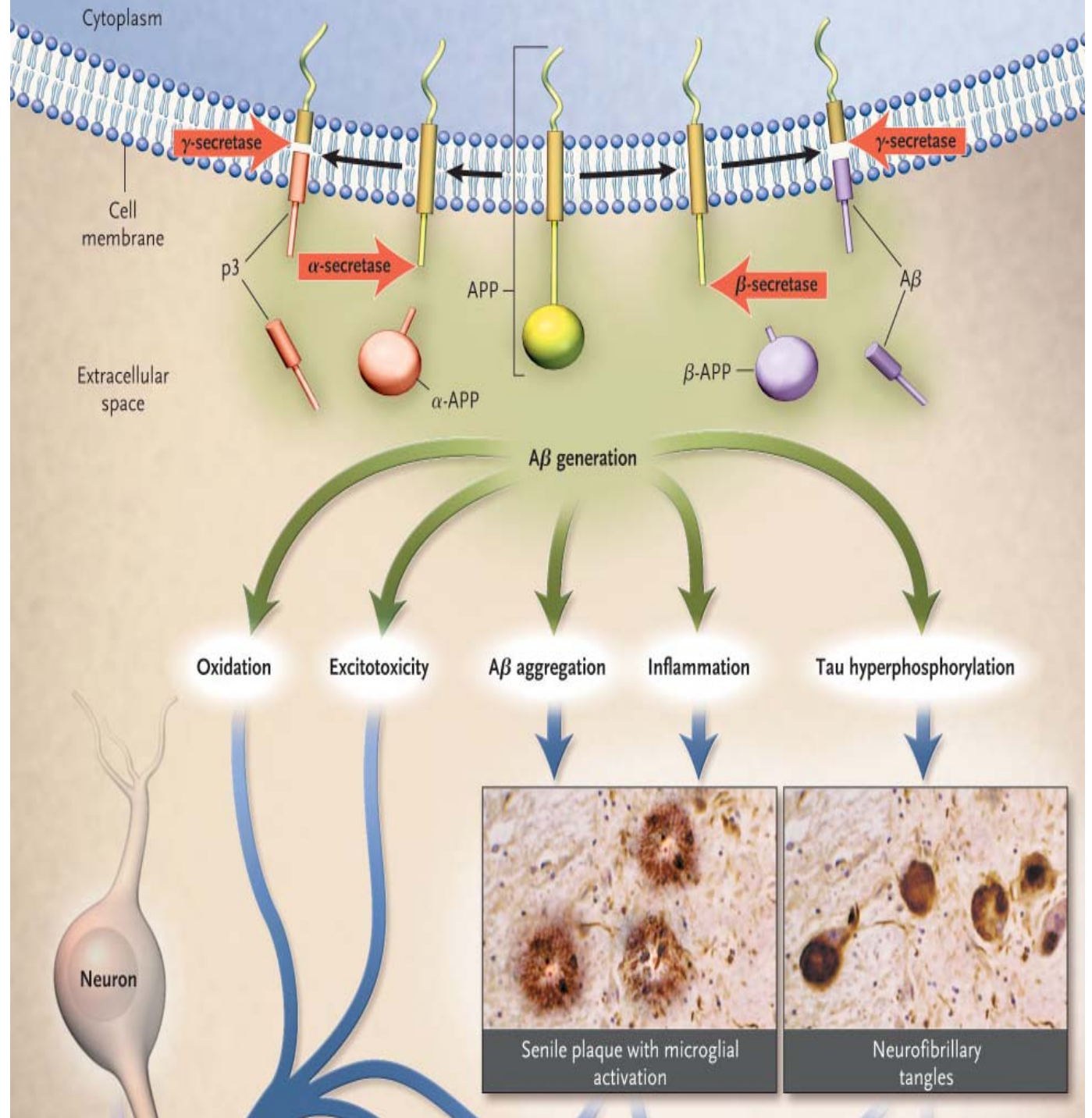
oice of pharma-  
ile, ease of use,

**Recommendation 2:** Clinicians should base the choice of pharmacologic agents on tolerability, adverse effect profile, ease of use, and cost of medication. The evidence is insufficient to compare the effectiveness of different pharmacologic agents for the treatment of dementia. (Grade: weak recommendation, low-quality evidence.)

**Recommendation 3:** There is an urgent need for further research on the clinical effectiveness of pharmacologic management of dementia.

# Kanadische Leitlinie 2008

- Analyse von 954 Forschungsberichten →
- 48 verschiedenen Empfehlungen
- ***Kognitives Training / Kognitive Rehabilitation ?***
- ***Intervention für Umgebungsfaktoren ?***
- ***Individuell adaptiertes körperliches Training / Aktivität !***
  
- Therapie medikamentös ja, ABER “the impact for most patients would be modest and temporary“
- Wenn Therapie, dann AChe, nicht Memantine, nicht andere Stoffe
- ABER „the medications ... are only modestly effective“



JL Cummings –  
 N Engl J Med  
 2004;351:56