

## Über das Vergessen lernen – Alzheimer Demenz im Biologieunterricht

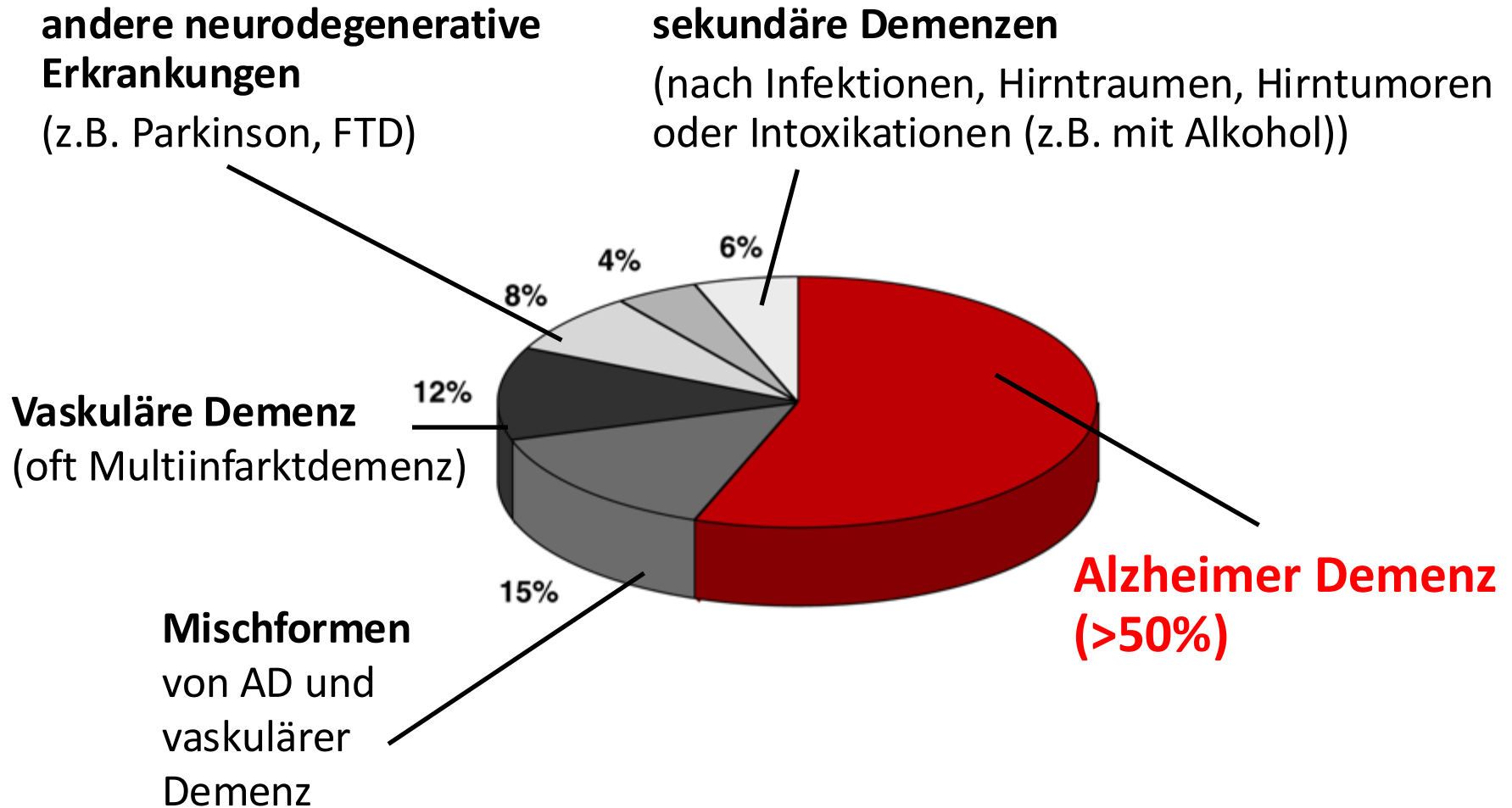


**Prof. Dr. Stefan Kins**  
**TU Kaiserslautern; Abteilung für Humanbiologie**

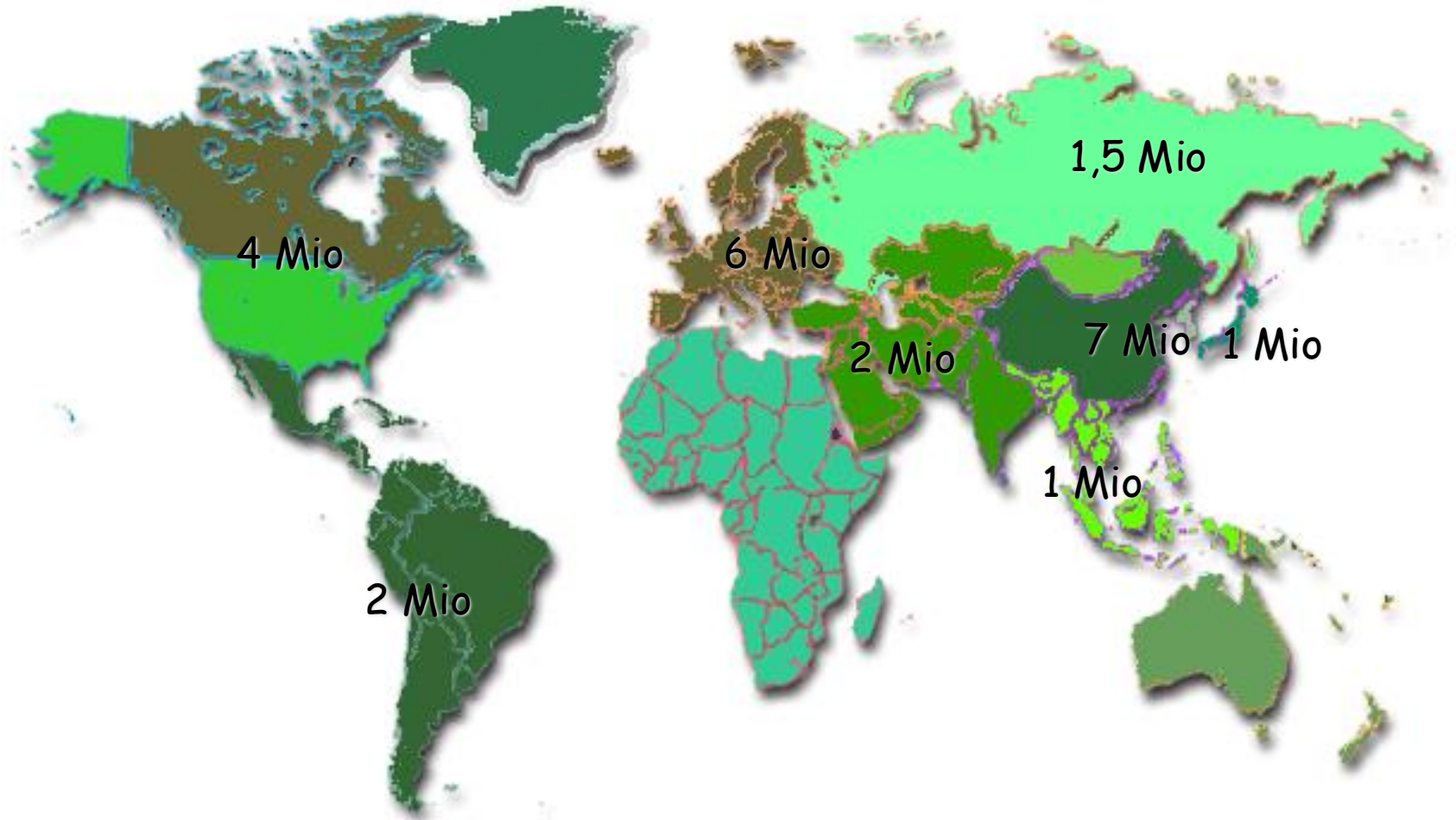


- **Störungen des Lernens**
- **Störungen des Gedächtnisses**
- **Störungen des Urteilsvermögens**
- **Störungen des Antriebs**
- **Konzentrationsstörungen**
- **Orientierungsstörung**
- **Persönlichkeitsstörungen**

## Rel. Häufigkeiten von Demenzen



**2021: >55 Millionen Patienten mit Demenz**



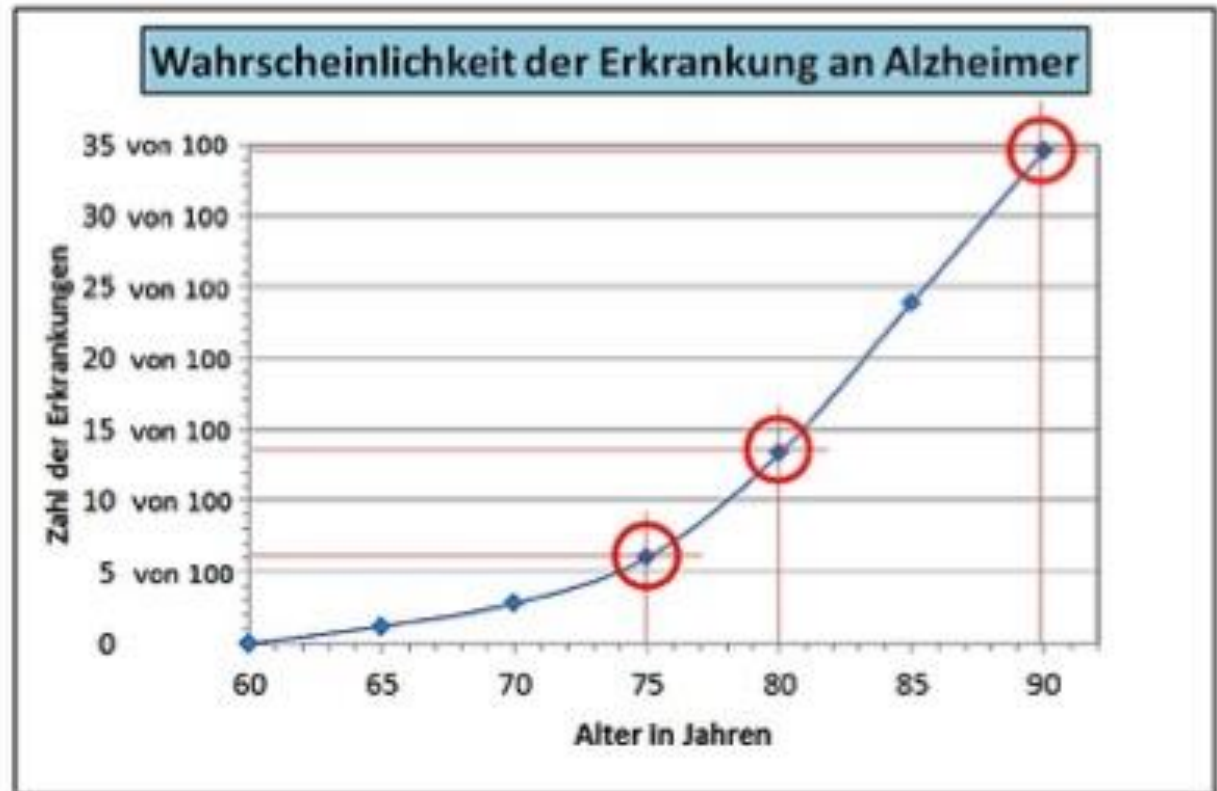
**2021: 1,8 Millionen in Deutschland (DAIzG)**

**Kosten:**

25 Mrd. Euro pro Jahr

**Grippe-Kosten**

5 Mrd. Euro



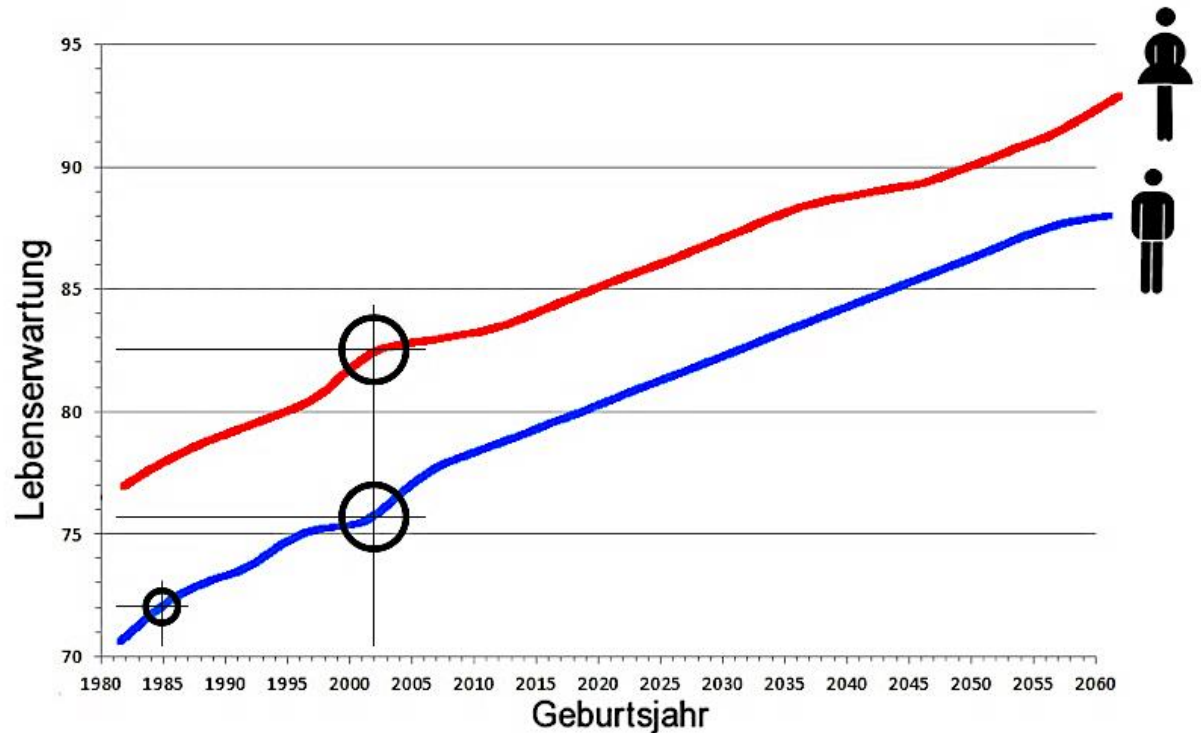
**2021: 1,8 Millionen in Deutschland (DAIzG)**

**Kosten:**

25 Mrd. Euro pro Jahr

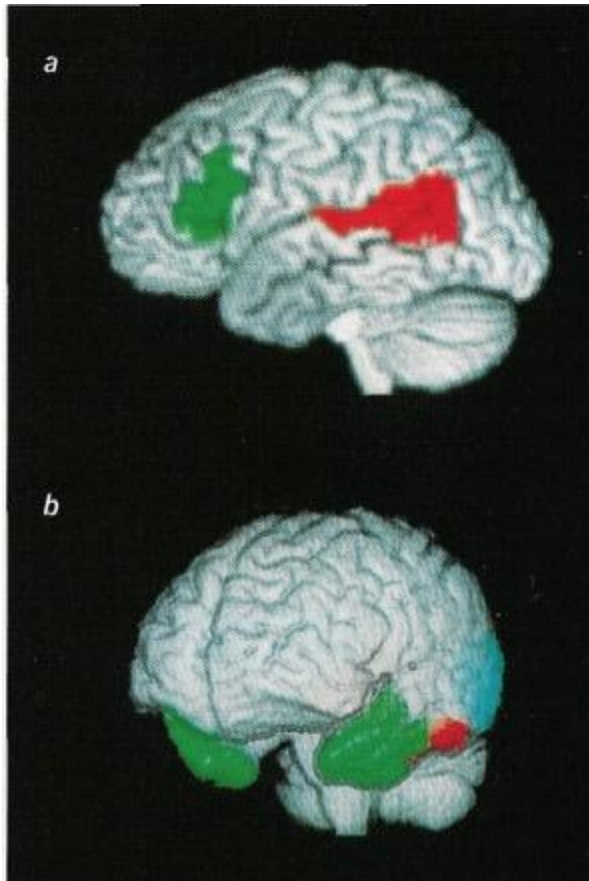
**Grippe-Kosten**

5 Mrd. Euro

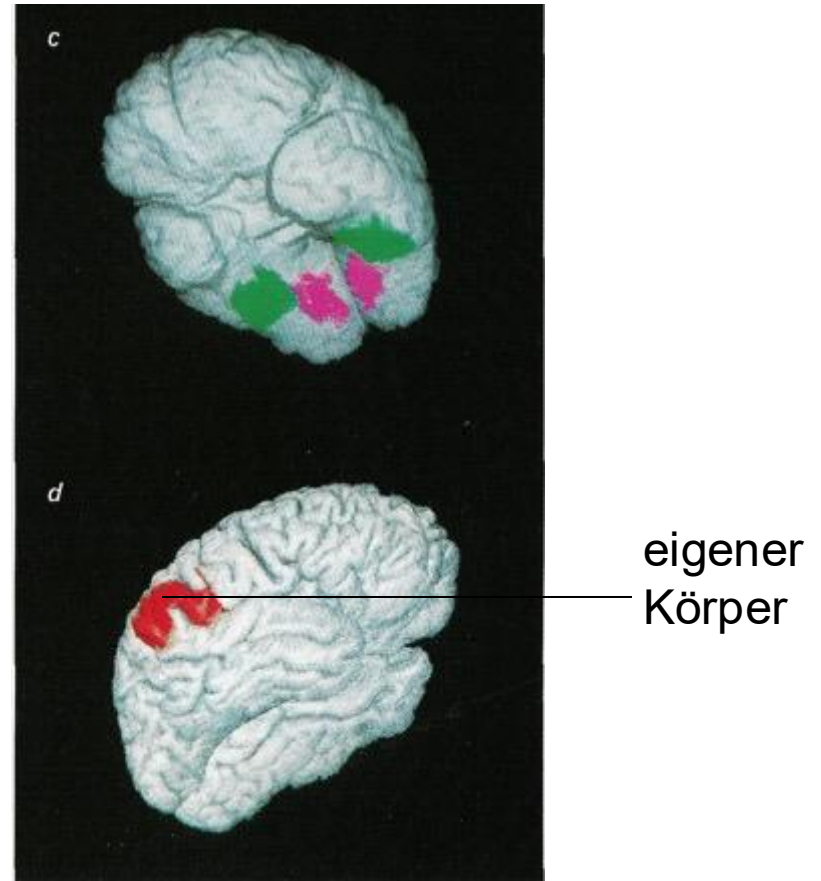


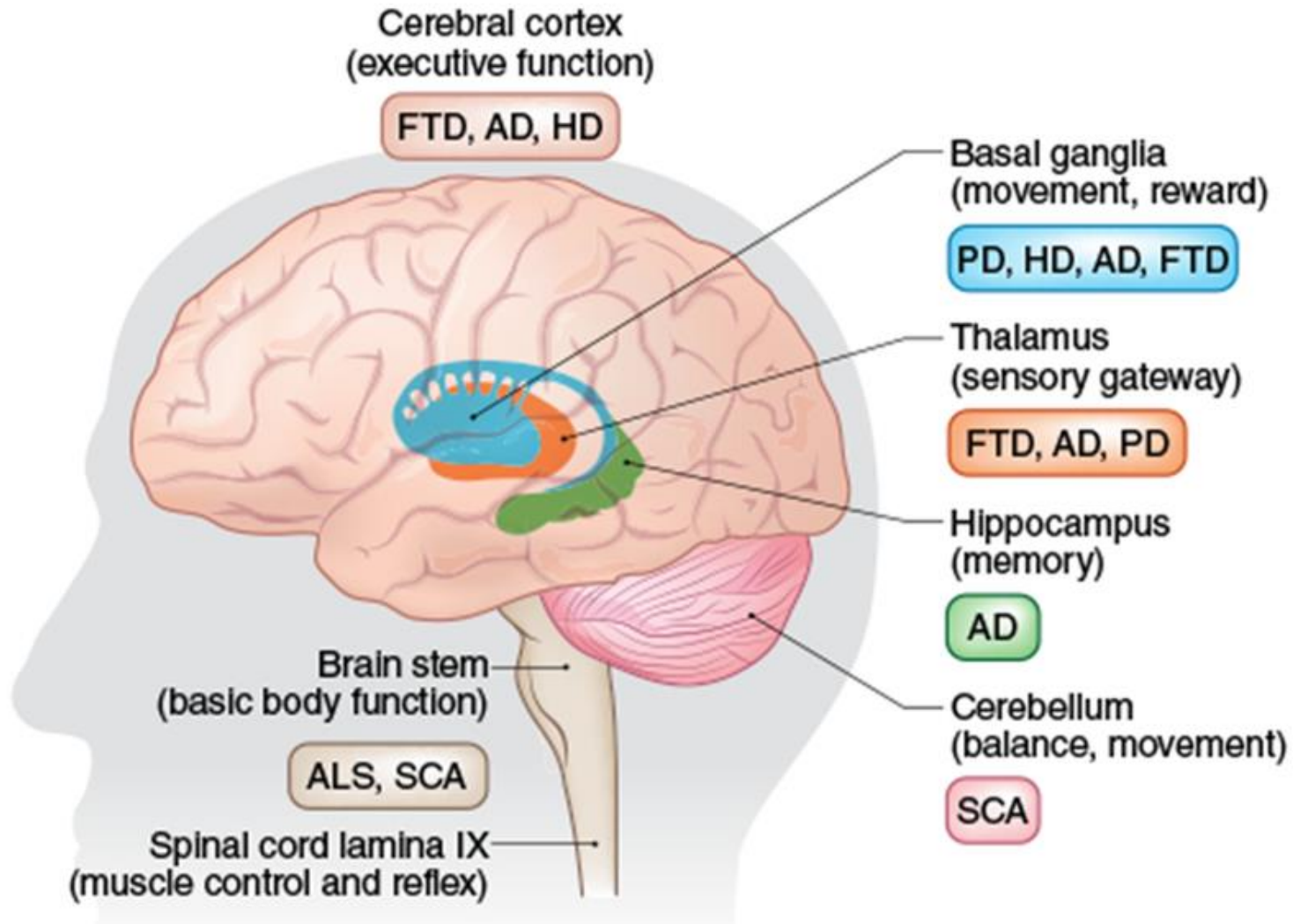


Sprachregionen

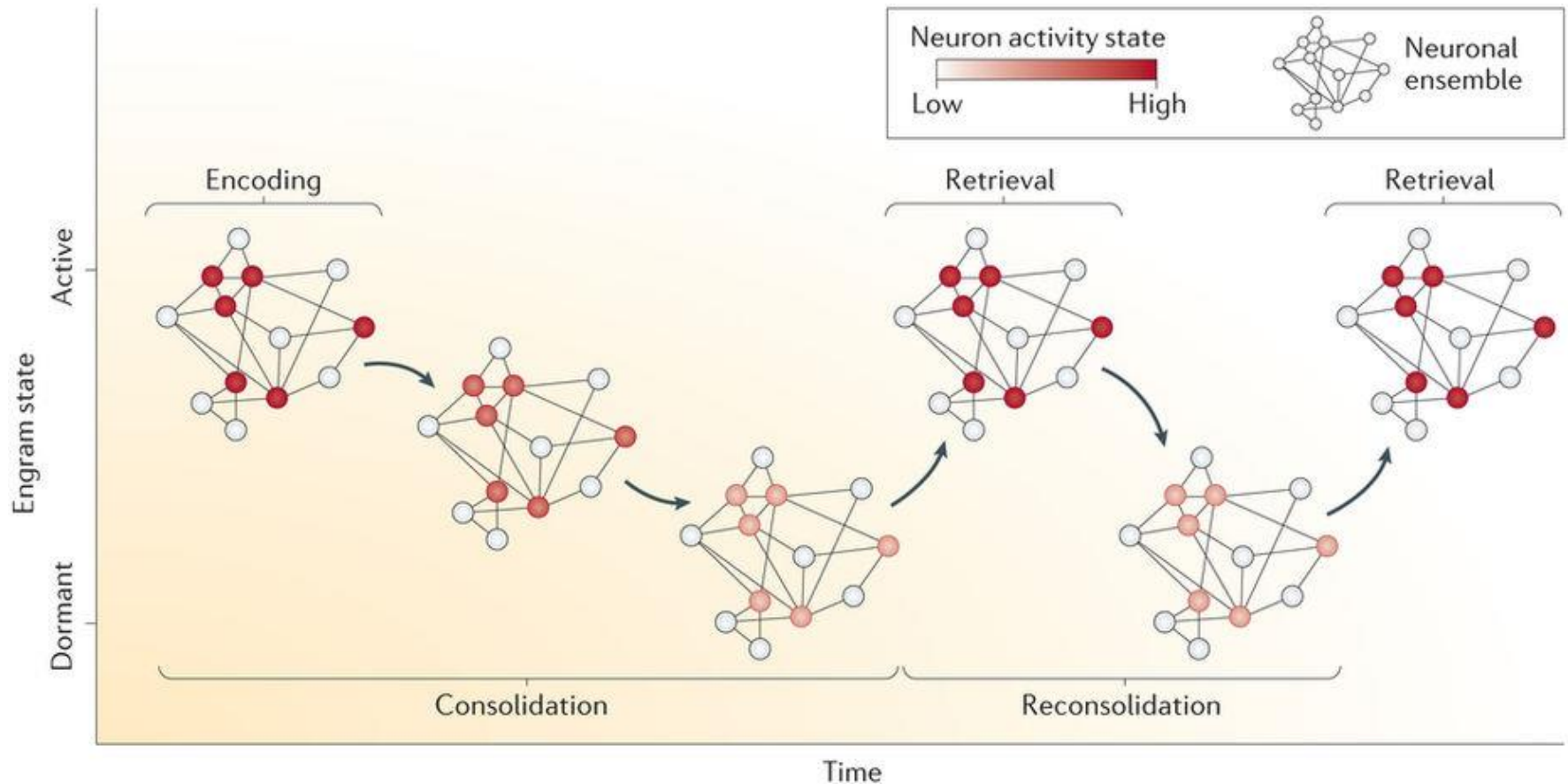


Wahrnehmung

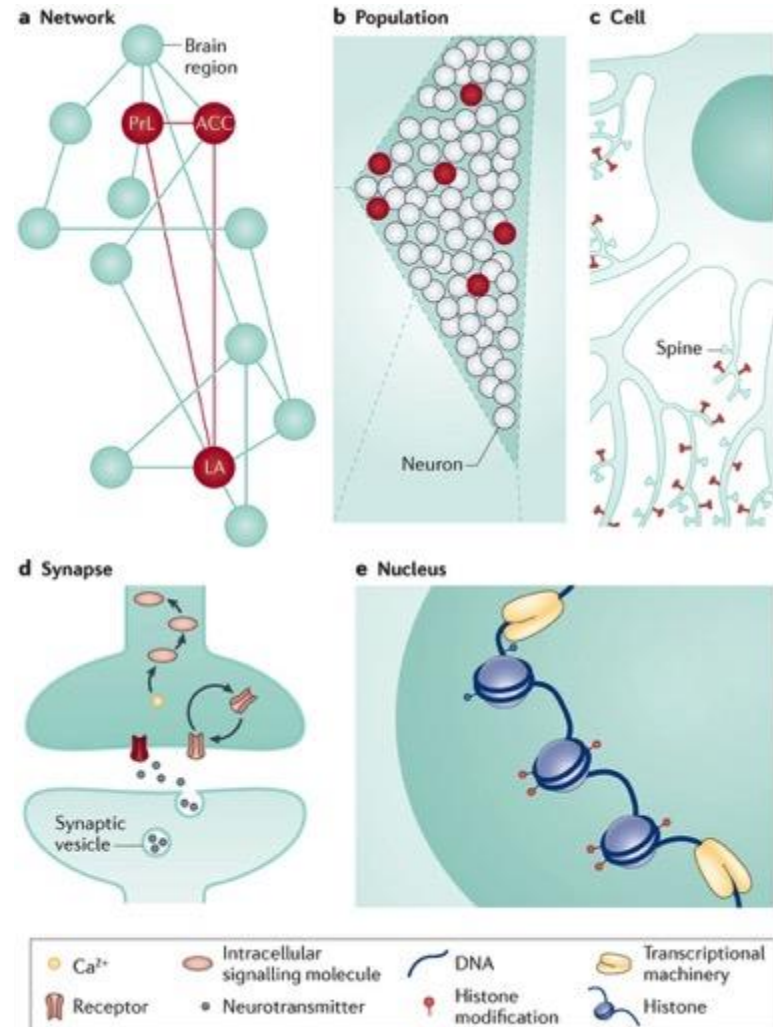


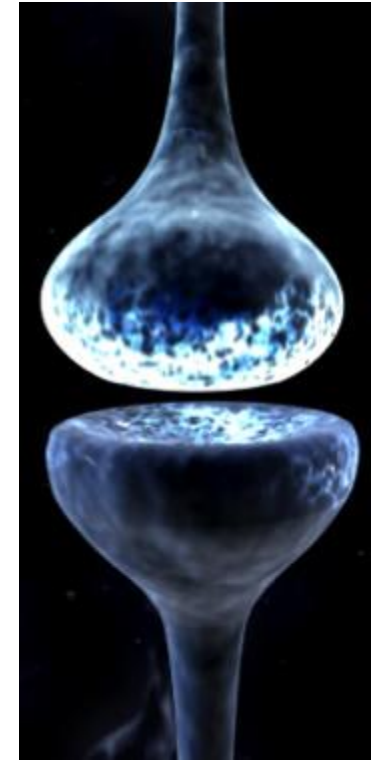
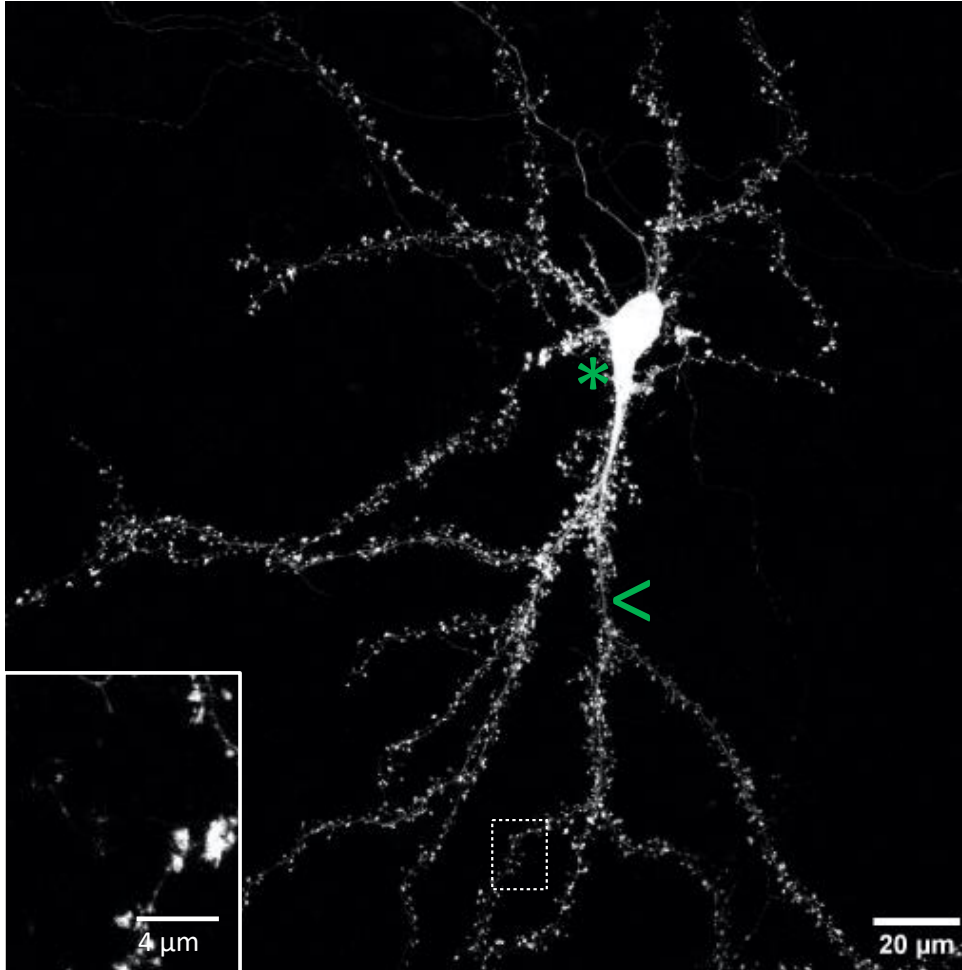


# Information wird in Netzwerken gespeichert (Ensembles, Engrammen)



- Hirnregionen
- Zellpopulationen
- Anzahl / Art synaptischer Verbindung
- Stärke der Synapse
- Veränderungen auf DNA-Ebene

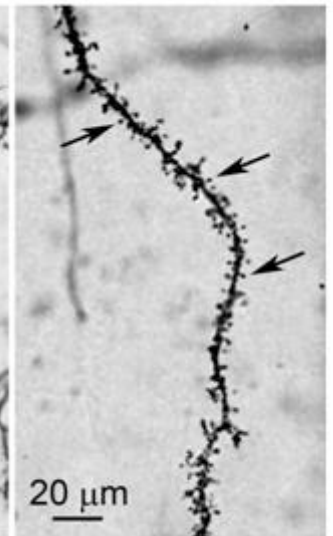
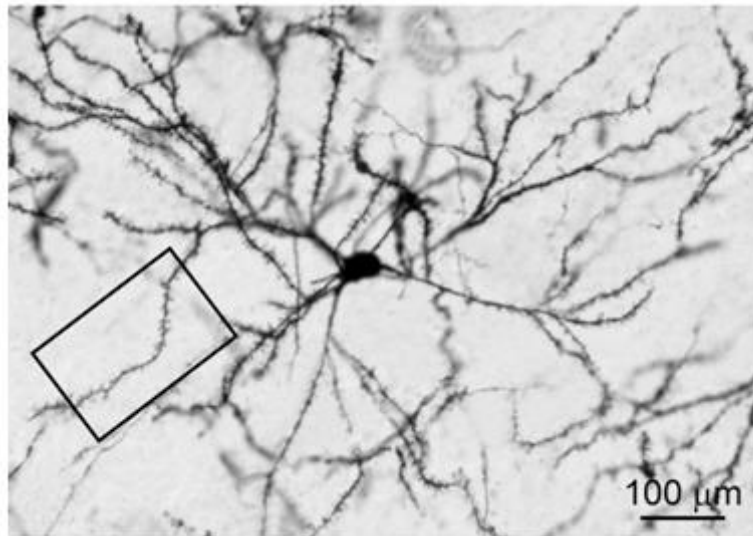
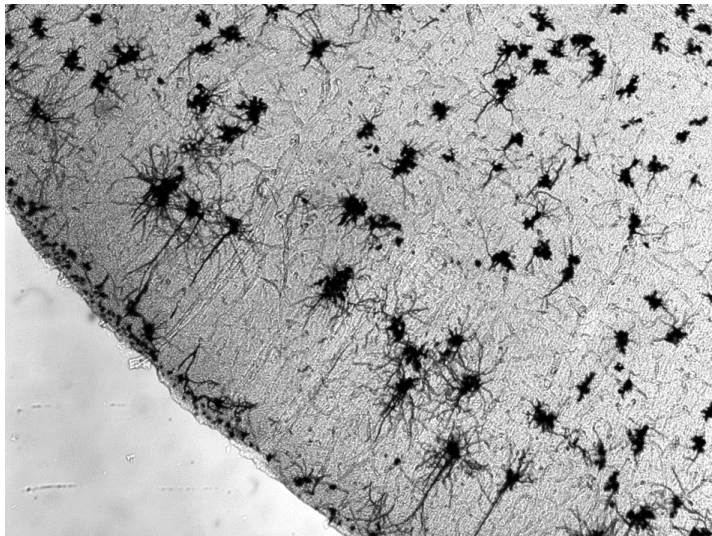


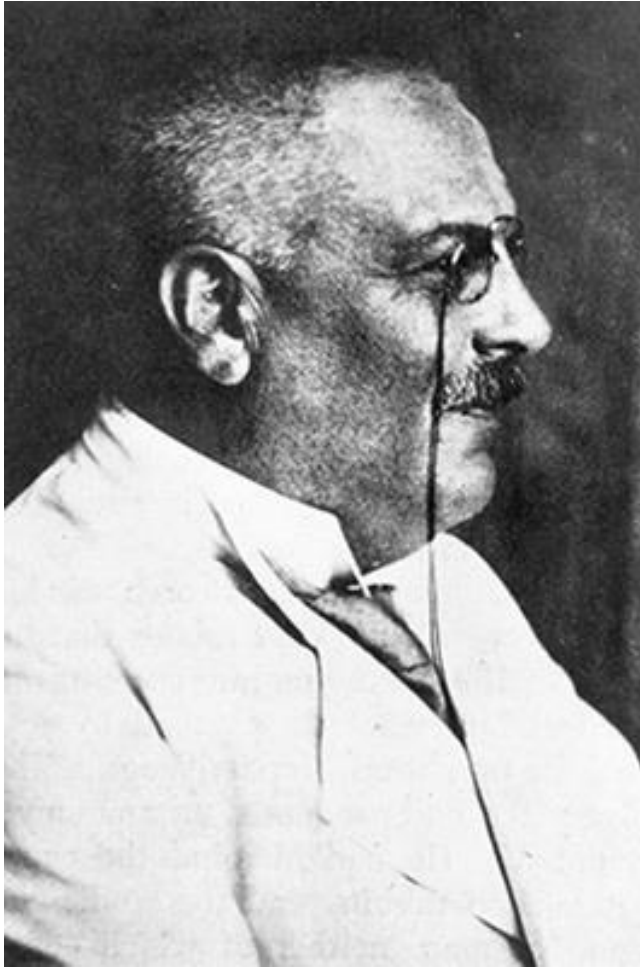


Kedar Ghimire

Spruston N., *Nature Rev Neurosci* 9, 206-221 (2008)

### Bilder von Fertigpräparat aus Alzheimer-Koffer





Alois Alzheimer (*Alzheimer, K. und U. Maurer*)

- Alois Alzheimer (\*1864)
- Arzt an der „Städtischen Anstalt für Irre und Epileptische“ in Frankfurt
- Direktor der „Königlich Psychiatrischen und Nervenlinik“ in Breslau.
- Patientin Auguste Deter (25. November 1901)



Die erste Alzheimerpatientin Auguste Deter (1906)  
(Alzheimer, K. und U. Maurer)

Alzheimer protokollierte die ersten Daten und Befunde.

Er fragte:

"Wie heißen Sie?" - "Auguste".

"Familiennamen?" - "Auguste".

"Wie heißt ihr Mann?" "Ich glaube ... Auguste".

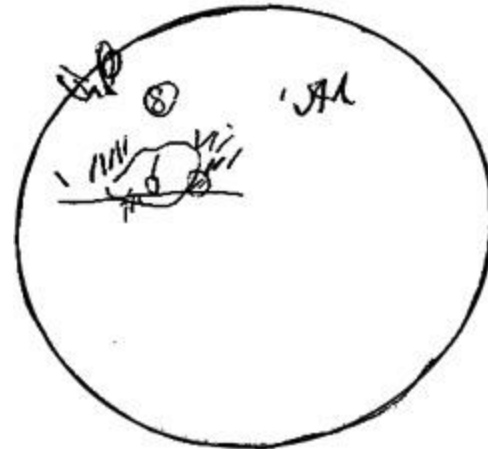
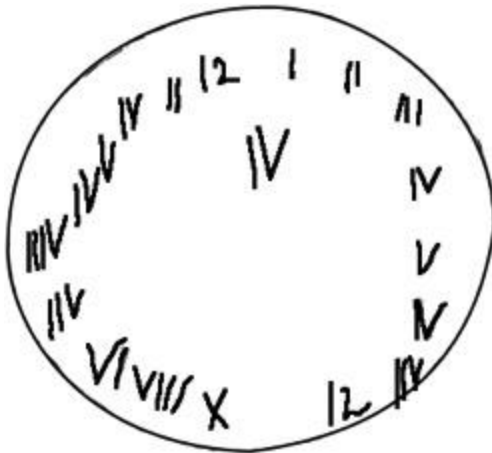
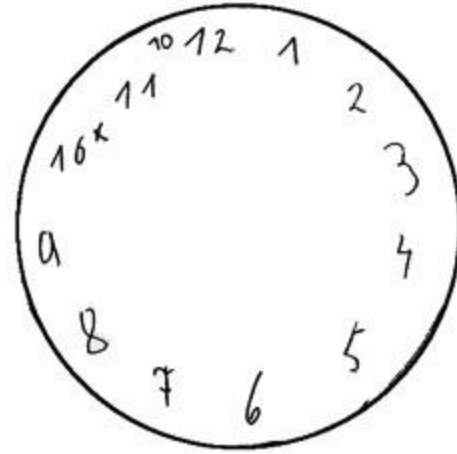
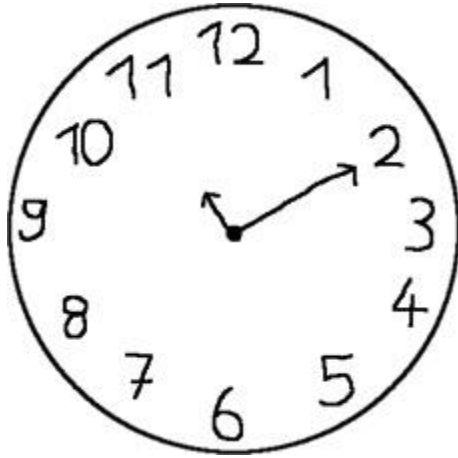
- Erinnerungslücken, Gedächtnisverlust
- Vermindertes Auffassungs- und Urteilsvermögen
- räumliche und zeitliche Orientierungsschwierigkeiten
- Antriebslosigkeit, Depression

Name: „Die Krankheit des Vergessens“.

Die Benennung nach Alois Alzheimer erfolgte durch Emil Kraepelin in seinem Lehrbuch der Psychiatrie von 1911.

- I**            **Unauffällig**  
**Keine Beschwerden**
- II**           **Subjektive Beschwerden**  
**Keine objektivierbaren Auffälligkeiten** (Vergesslichkeit)
- III**          **Erste objektivierbare Beeinträchtigungen in psychometrischen Tests**  
(vergisst Wochentag, wiederholtes Fragen)
- IV**          **Mäßige Beeinträchtigungen in allen psychometrischen Tests**  
(Probleme, Gesprächen zu folgen, Haushalt, Lebenslaulücken)
- V**           **Mittelschwere Beeinträchtigungen**  
(erkennt eigene Adresse nicht, Lebenslauf fragmentarisch, Schlafstörungen)
- VI**          **Schwere Beeinträchtigungen**  
(erkennt Namen nicht, Hilfe im Alltag nötig, Tag-Nacht-Umkehr, Aggressivität)
- VII**        **Sehr schwere Beeinträchtigungen**  
(Sprache auf 1-2 Worte reduziert, Bettlegerichkeit, Ernährung stark beeinträchtigt)





## Diagnose

| <u>Auswertung Uhrentest</u>                                            | <u>Punkte</u> | <u>erreicht</u> |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|
| Sind die Zahlen 1 - 12 im Kreis eingetragen?                           | 1             |                 |
| Ist die Zahl «12» oben?                                                | 2             |                 |
| Sind zwei unterscheidbare Zeiger vorhanden?<br>(z.B. Dicke oder Länge) | 2             |                 |
| Stimmt die gezeichnete Zeit mit der vorgegebenen überein?              | 2             |                 |

**Gesamtpunktzahl:** \_\_\_\_\_

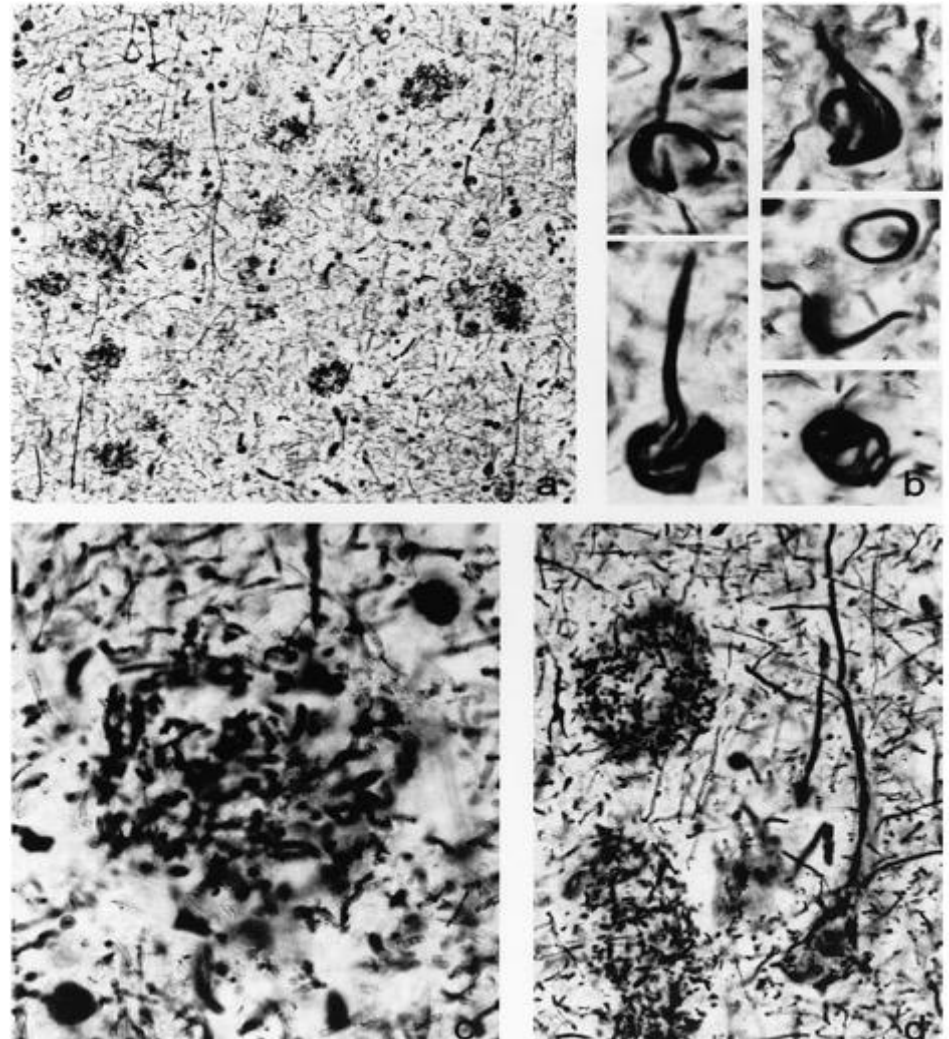
Auswertung: Bei fünf Punkten oder weniger liegt ein Verdacht auf Demenz vor und es sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

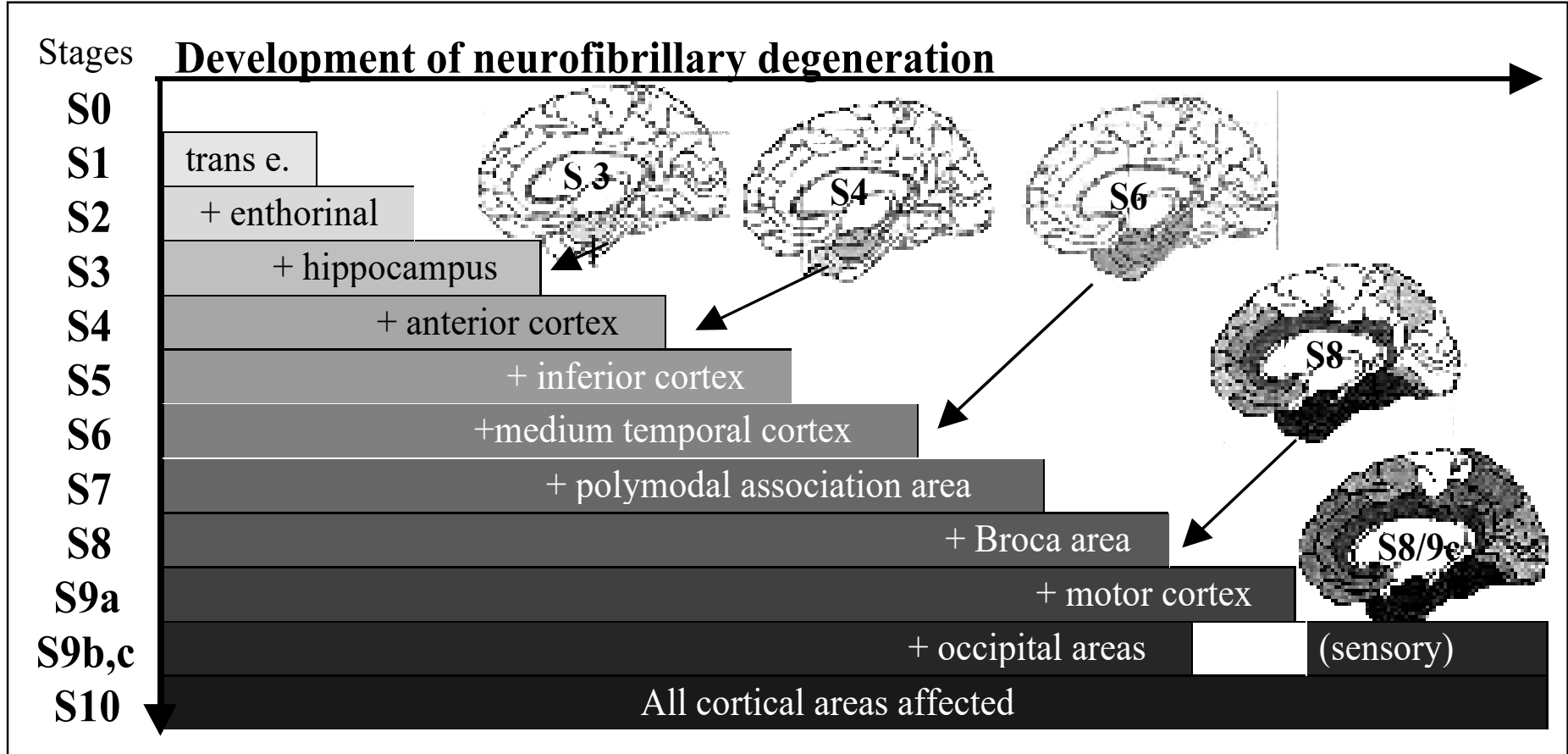
| Aufgabenbereich Reagieren  |                                                                                                                                                  |                                                                                    |           |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 28                         | Der Patient bekommt ein Blatt mit der Aufschrift:<br>„Schließen Sie die Augen.“ Lesen Sie dies laut vor und führen Sie es aus.                   | <i>Frau J. liest vor und schaut verständnislos und legt das Blatt wieder hin.</i>  | (0)       |
| Aufgabenbereich Schreiben  |                                                                                                                                                  |                                                                                    |           |
| 29                         | Schreiben Sie hier bitte einen vollständigen Satz.                                                                                               | <i>Frau J. schreibt: „Emma J.“</i>                                                 | (0)       |
| Aufgabenbereich Abzeichnen |                                                                                                                                                  |                                                                                    |           |
| 30                         | Zeichnen Sie bitte diese Figur ab. Es muss nicht schön sein, aber es muss stimmen. (Es müssen zwei Fünfecke sein, die an zwei Ecken überlappen.) |  | (0)       |
| Gesamtpunktzahl            |                                                                                                                                                  |                                                                                    | <u>18</u> |

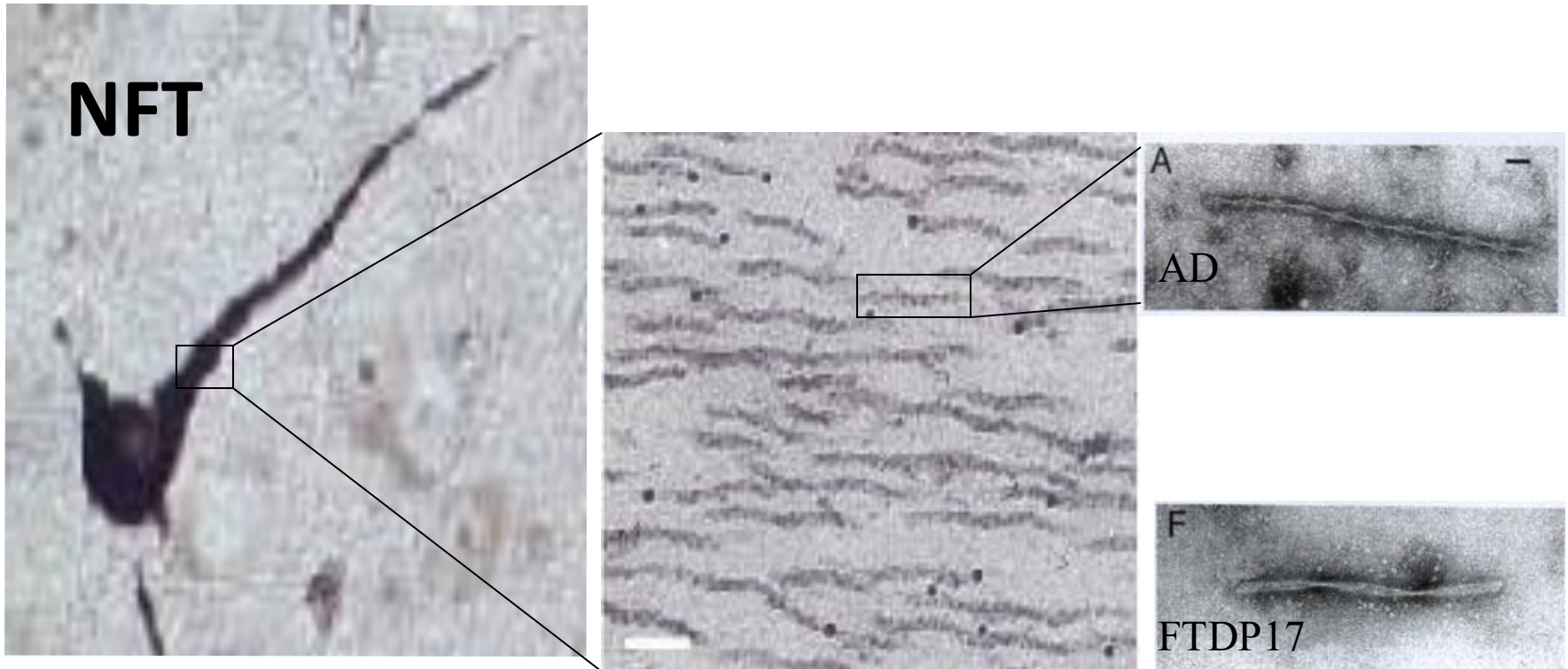
|                                                                                      |          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <i>Herr D. nimmt das Blatt, liest vor und legt es wieder auf den Tisch.</i>          | (0)      |
| <i>Herr D. schreibt: „Christian“</i>                                                 | (0)      |
|  | (0)      |
| Gesamtpunktzahl                                                                      | <u>7</u> |



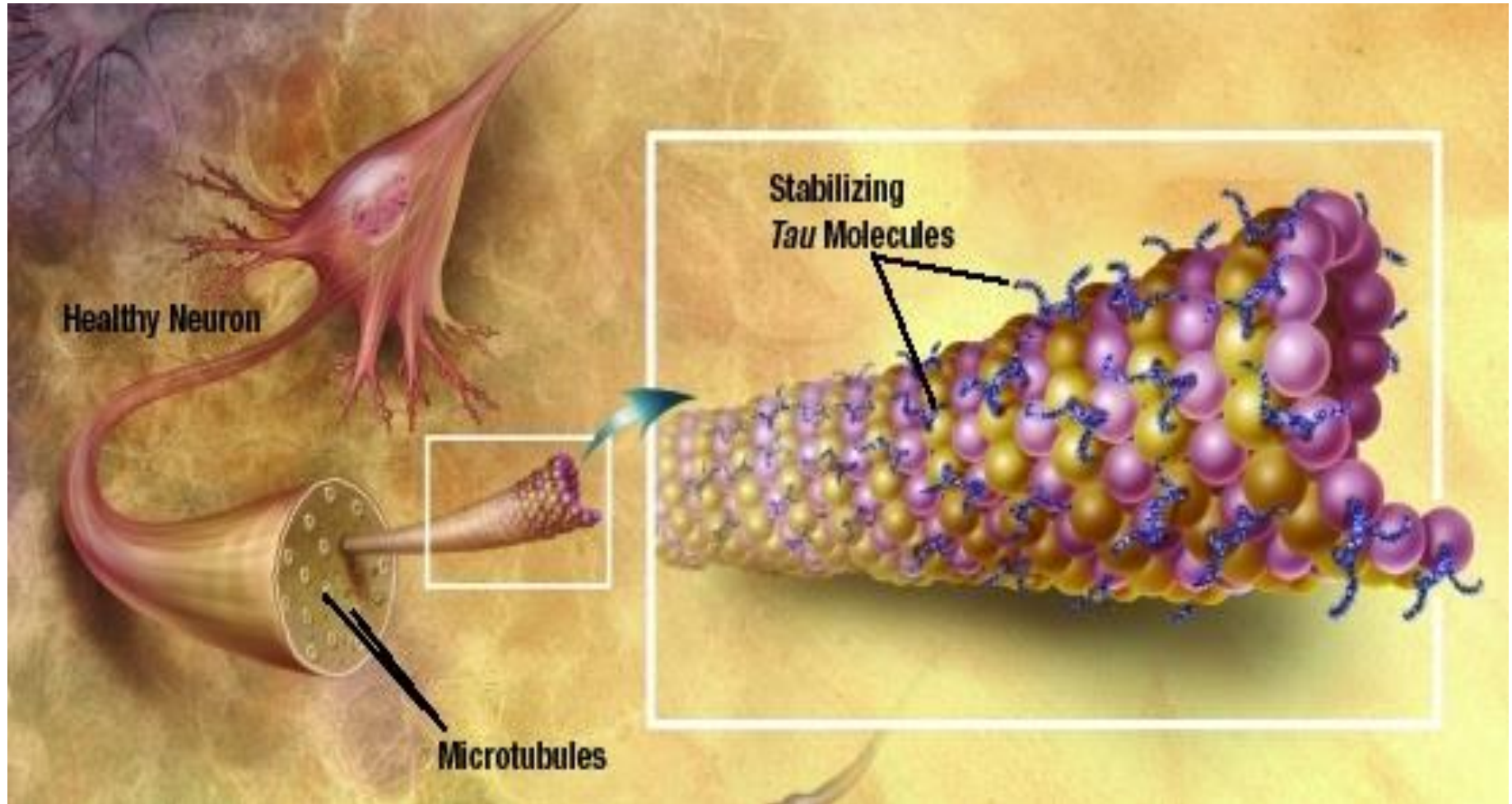
Die erste Alzheimerpatientin Auguste Deter (1906)  
(Alzheimer, K. und U. Maurer)

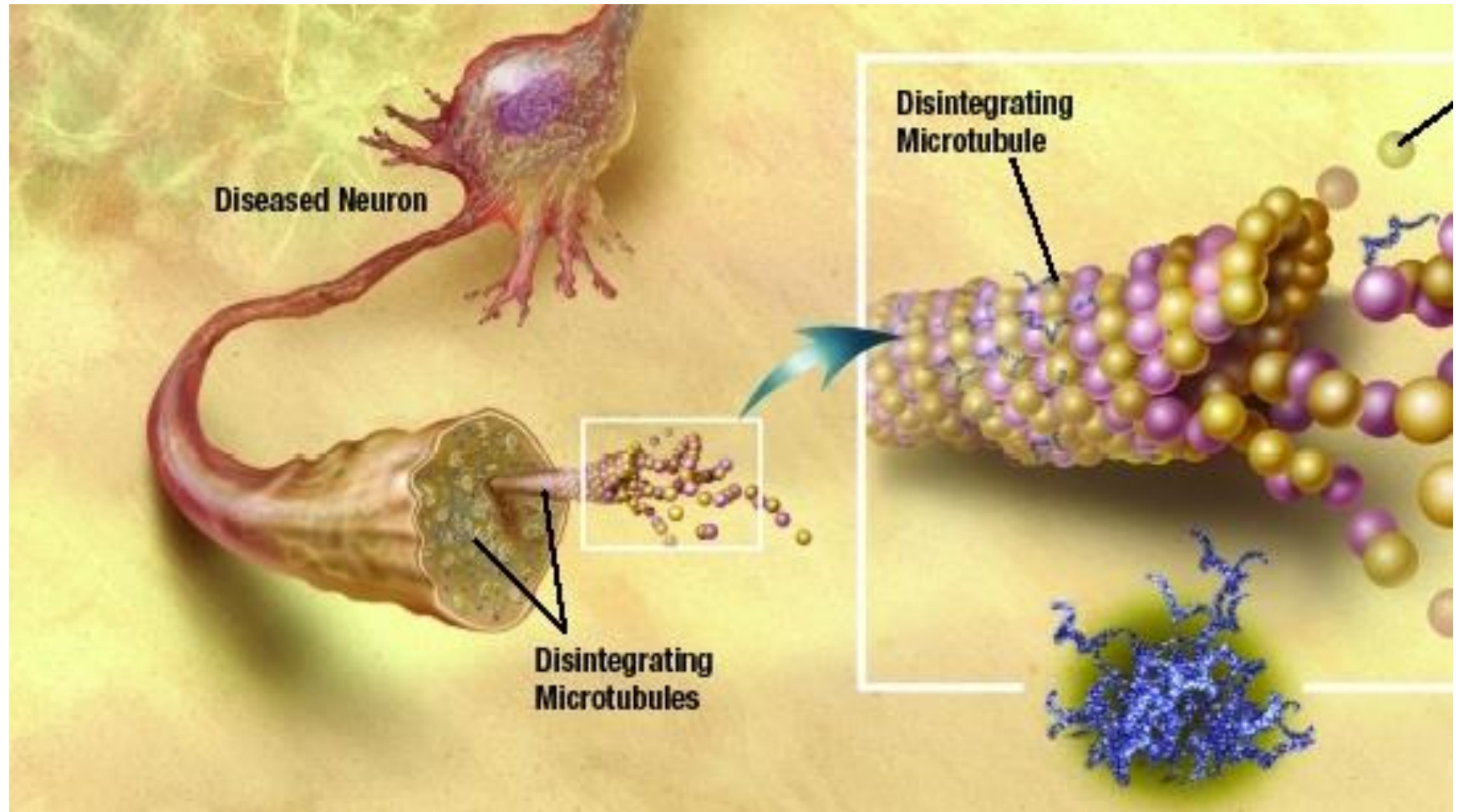


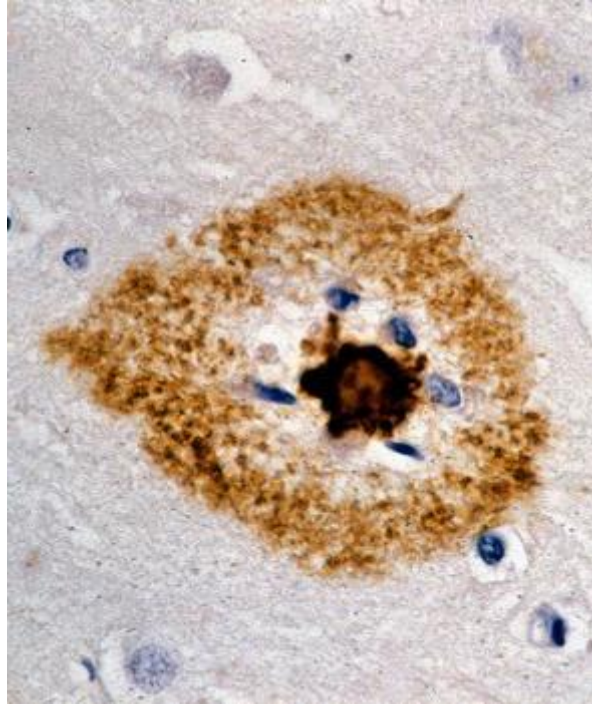
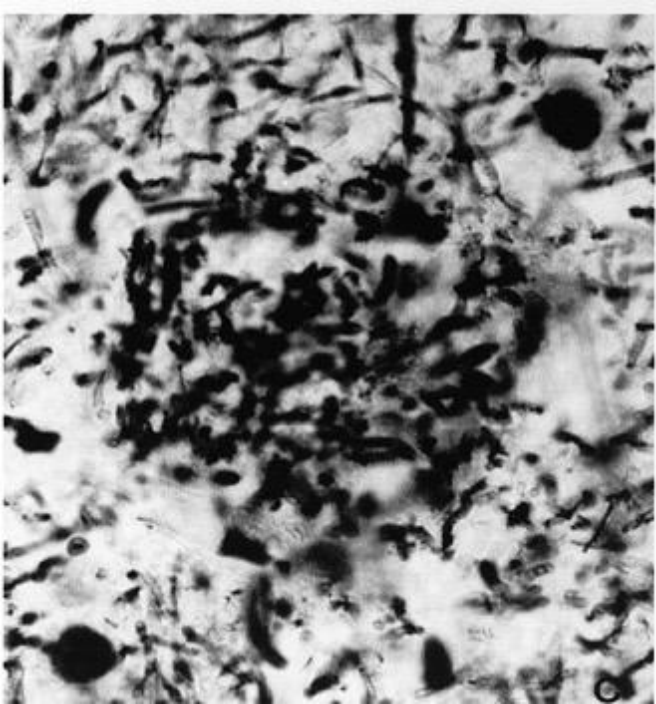




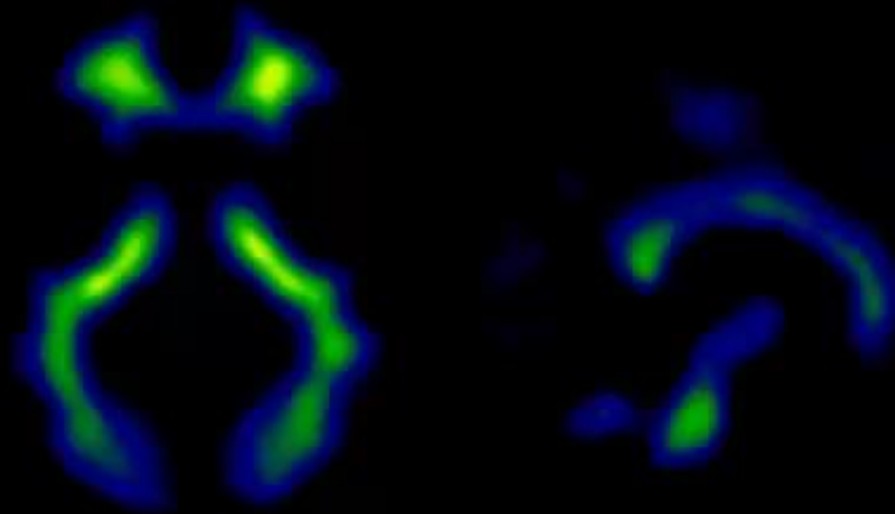
J. Götz et al., 2001



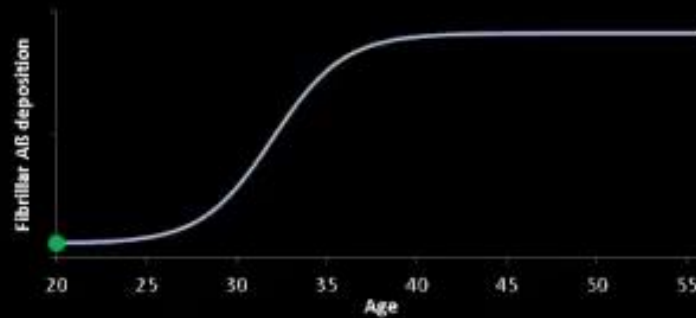


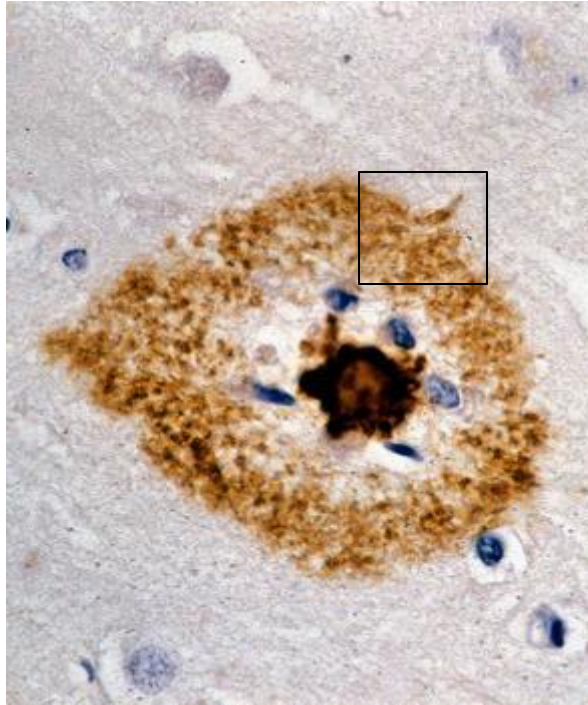
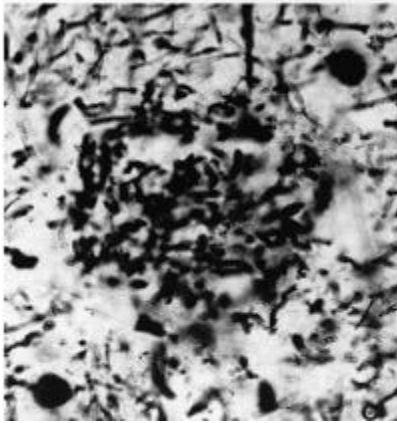


Jucker, M. , Nature Genetics,; IDW, 2007



25 years before kindred's median age at clinical onset  
mutation carriers, healthy





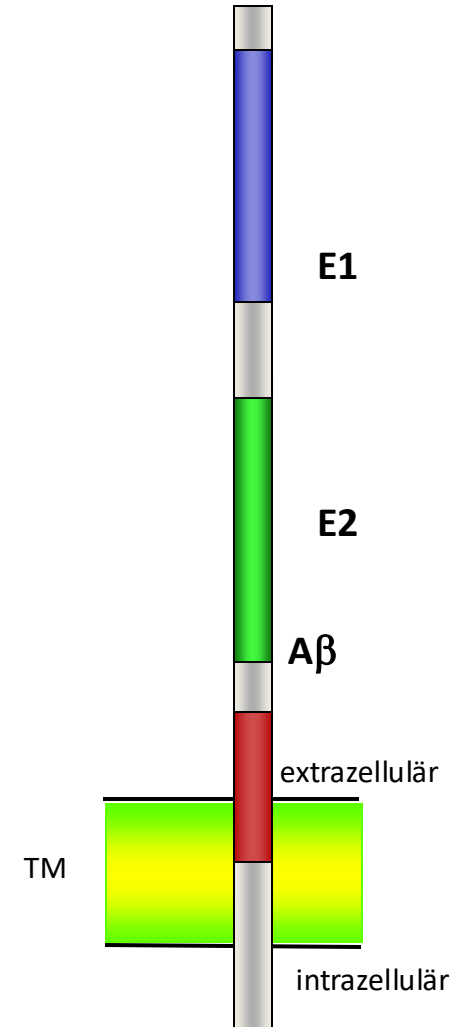
Jucker, M. , Nature Genetics,; IDW, 2007

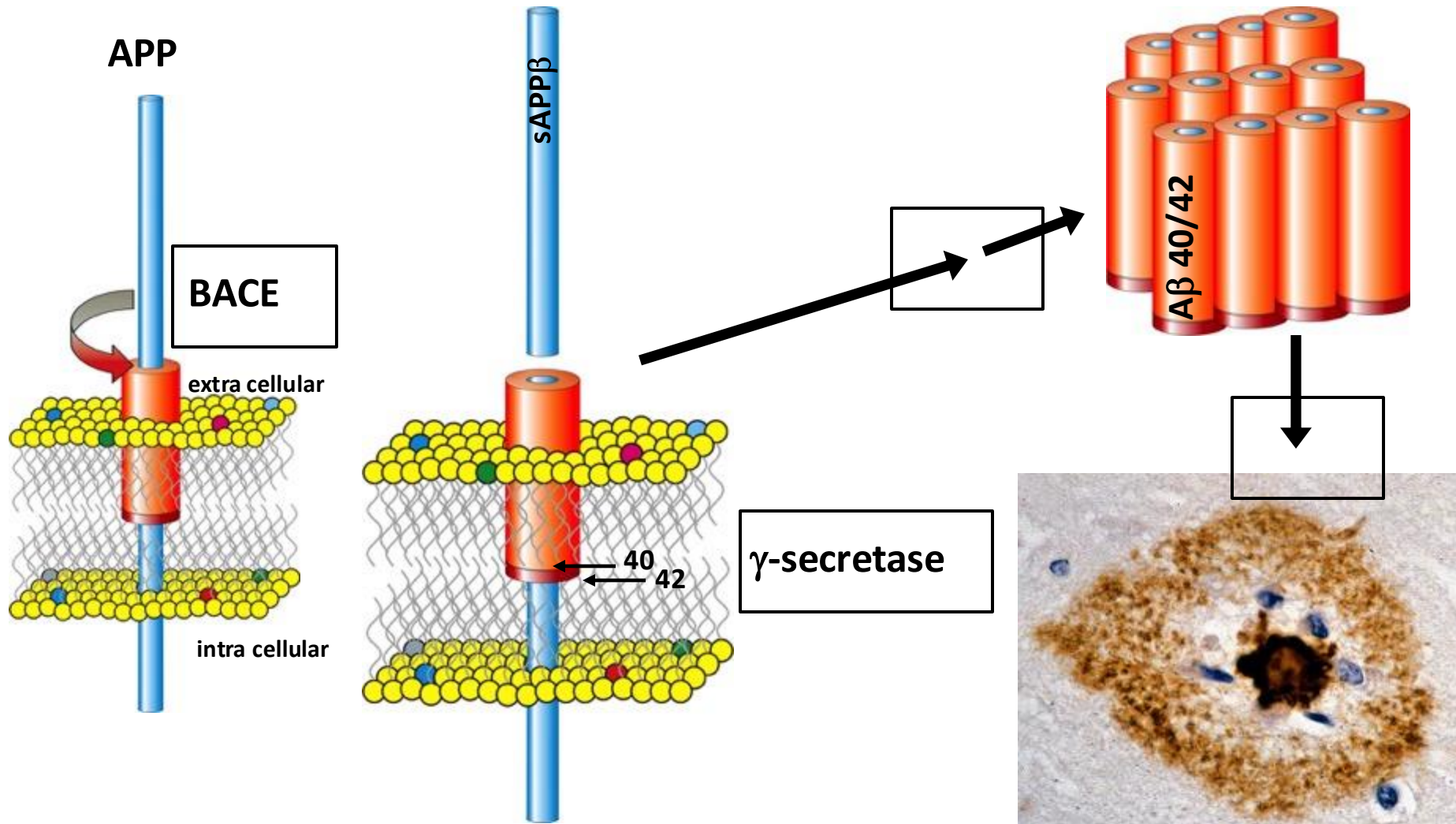
40-42 AS

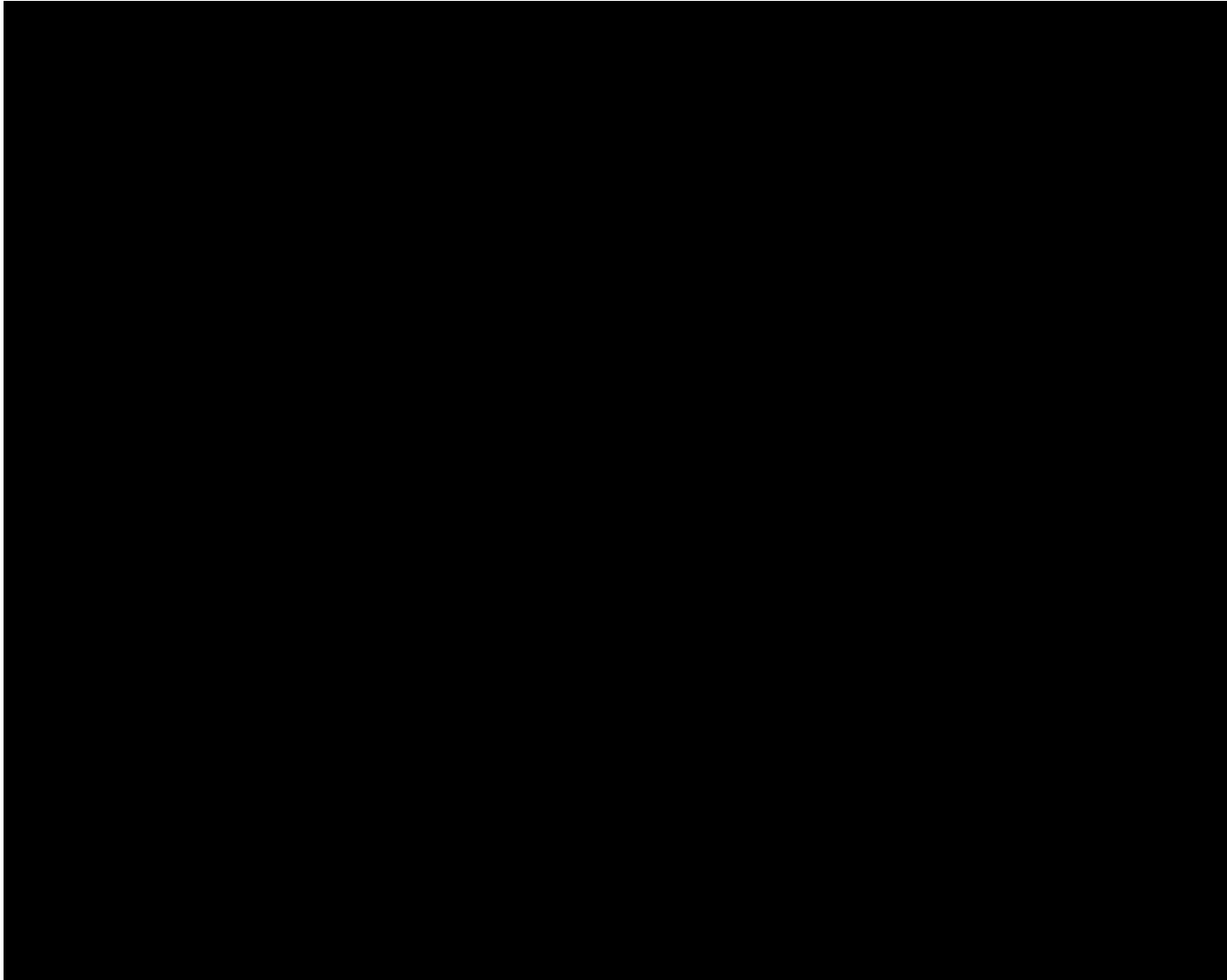


A $\beta$

DAEFRHDSGY  
EVHHQKLVFF  
AEDVGSNKG  
A  
IIGLMVGGVV  
IA







### **Kann Alzheimer's Demenz vererbt werden ?**

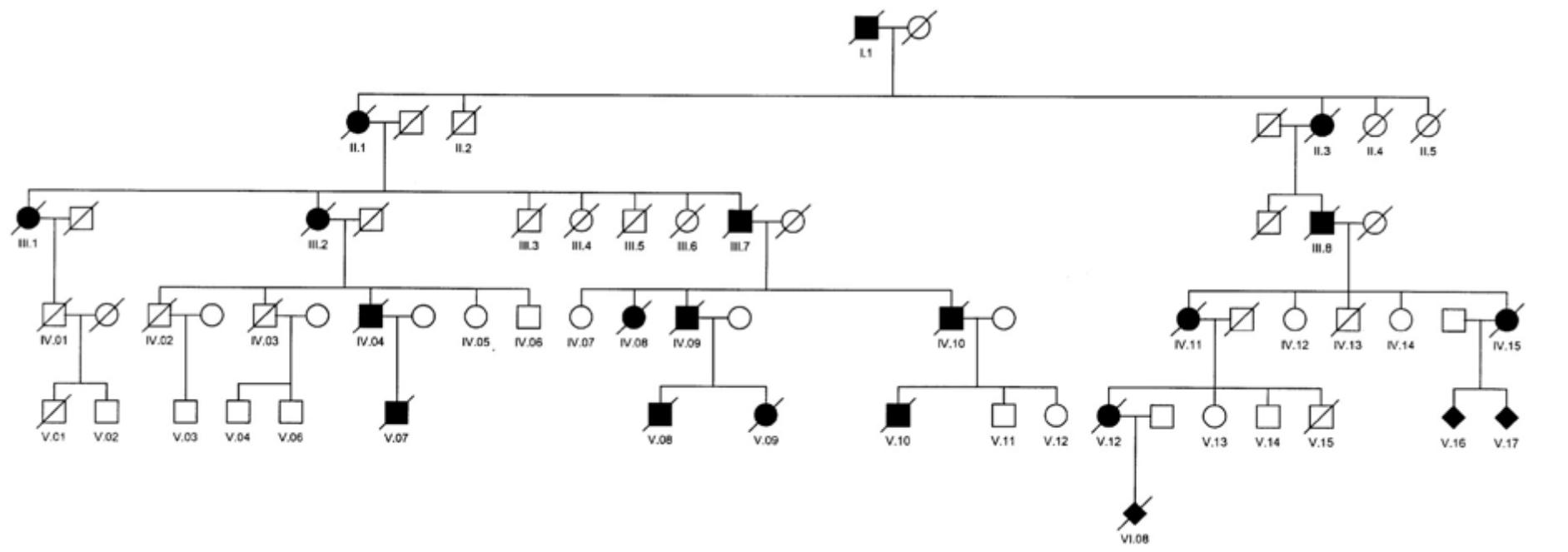
#### **sporadische Form von AD:**

- spätes Auftreten von AD (>65 Jahre)

#### **vererbbare Form von AD:**

- 1-5% aller AD-Patienten
- frühes Auftreten von AD (<65 Jahre) ; 15 Jahre

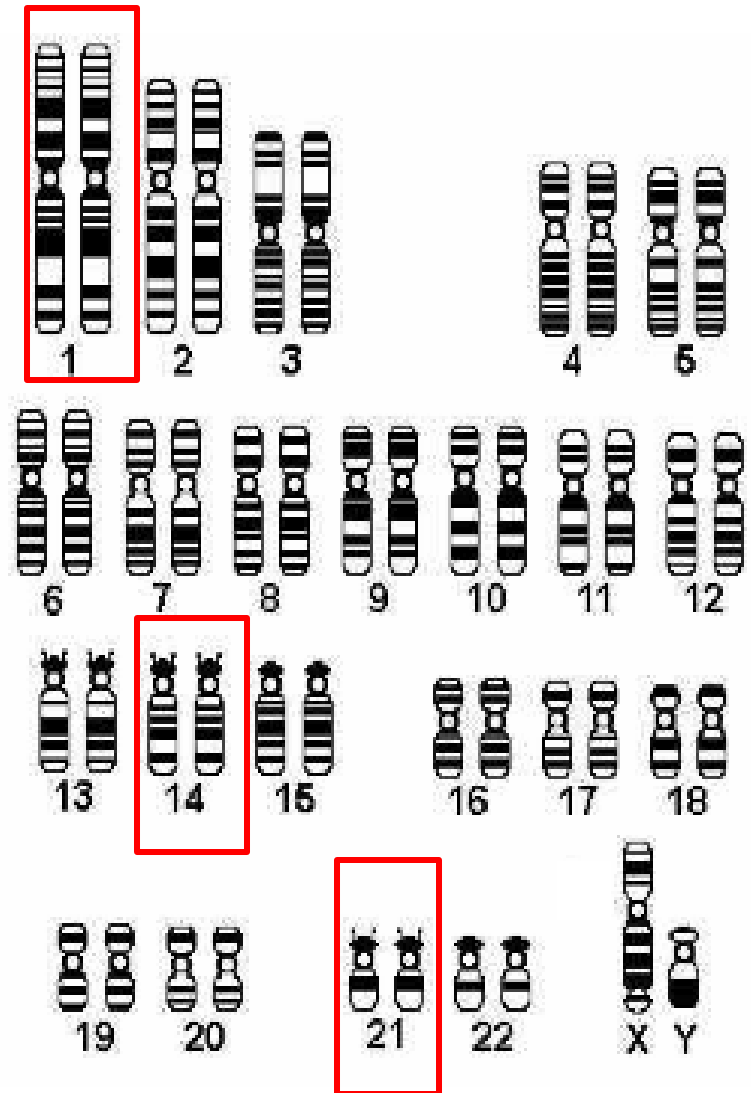
## Stammbaumanalysen von Familien mit einer vererbbaaren Form von Alzheimer's Demenz



Rossor et al., 2000, Brain, 894-907

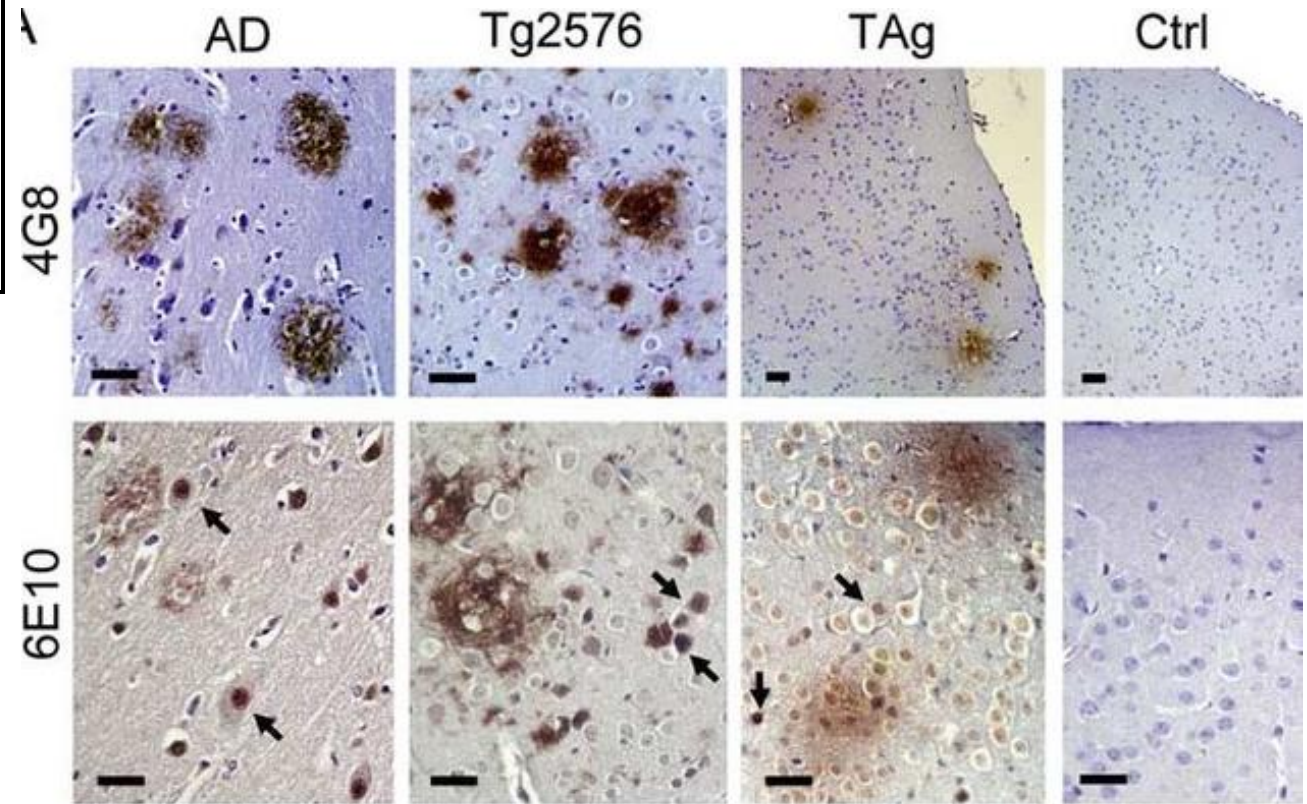
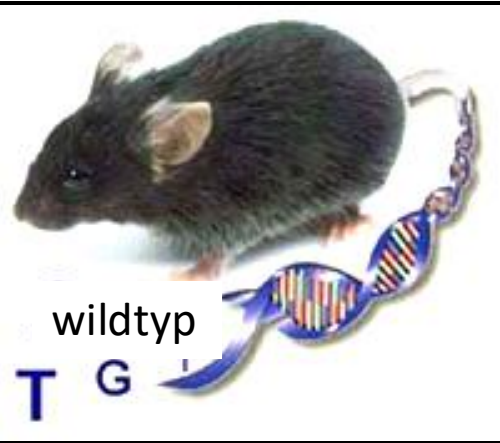
## Gen-Zuordnung:

- APP (21)
- PSEN1 (presenilin 1) (14)
- PSEN2 (presenilin 2) (1)



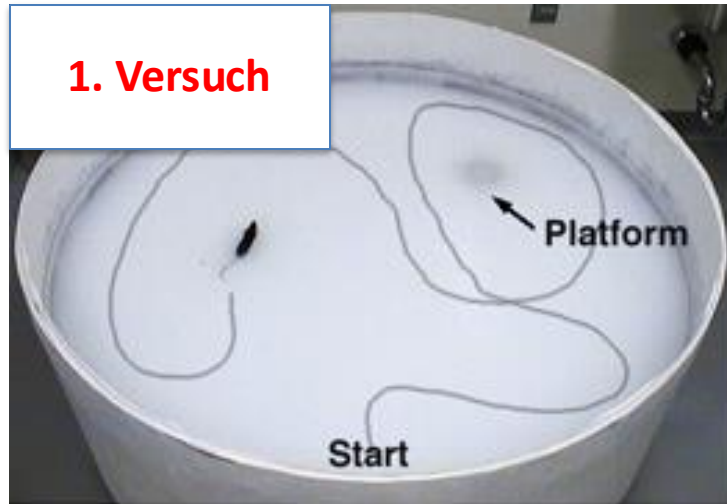
## Risikofaktoren



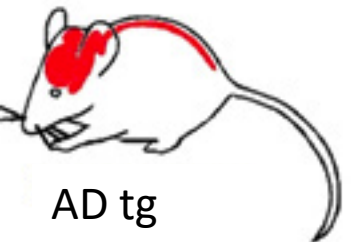




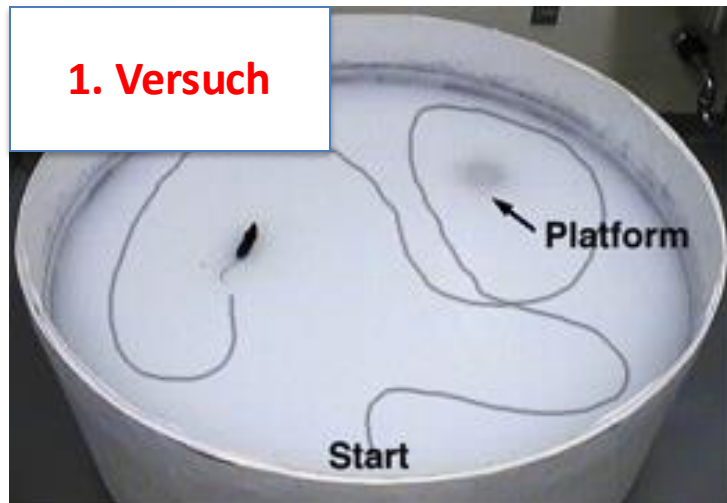
**1. Versuch**



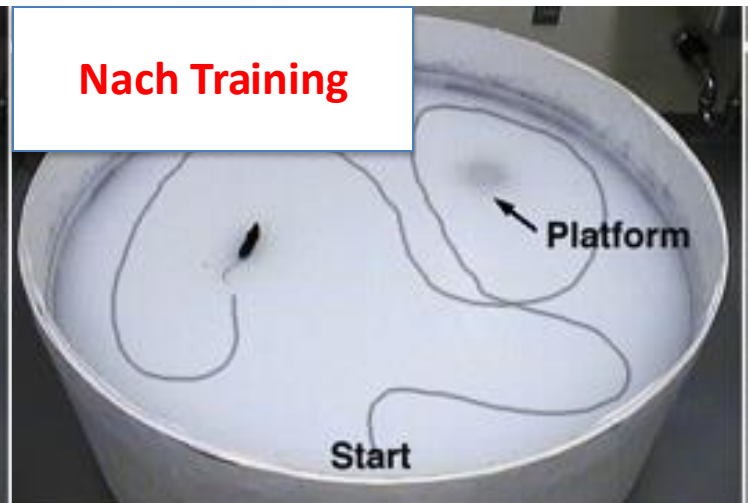
**Nach Training**

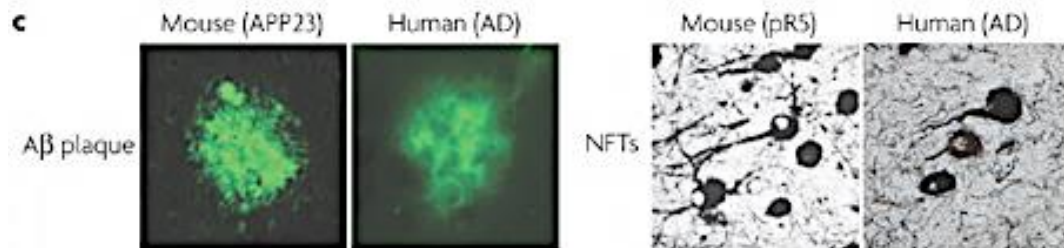
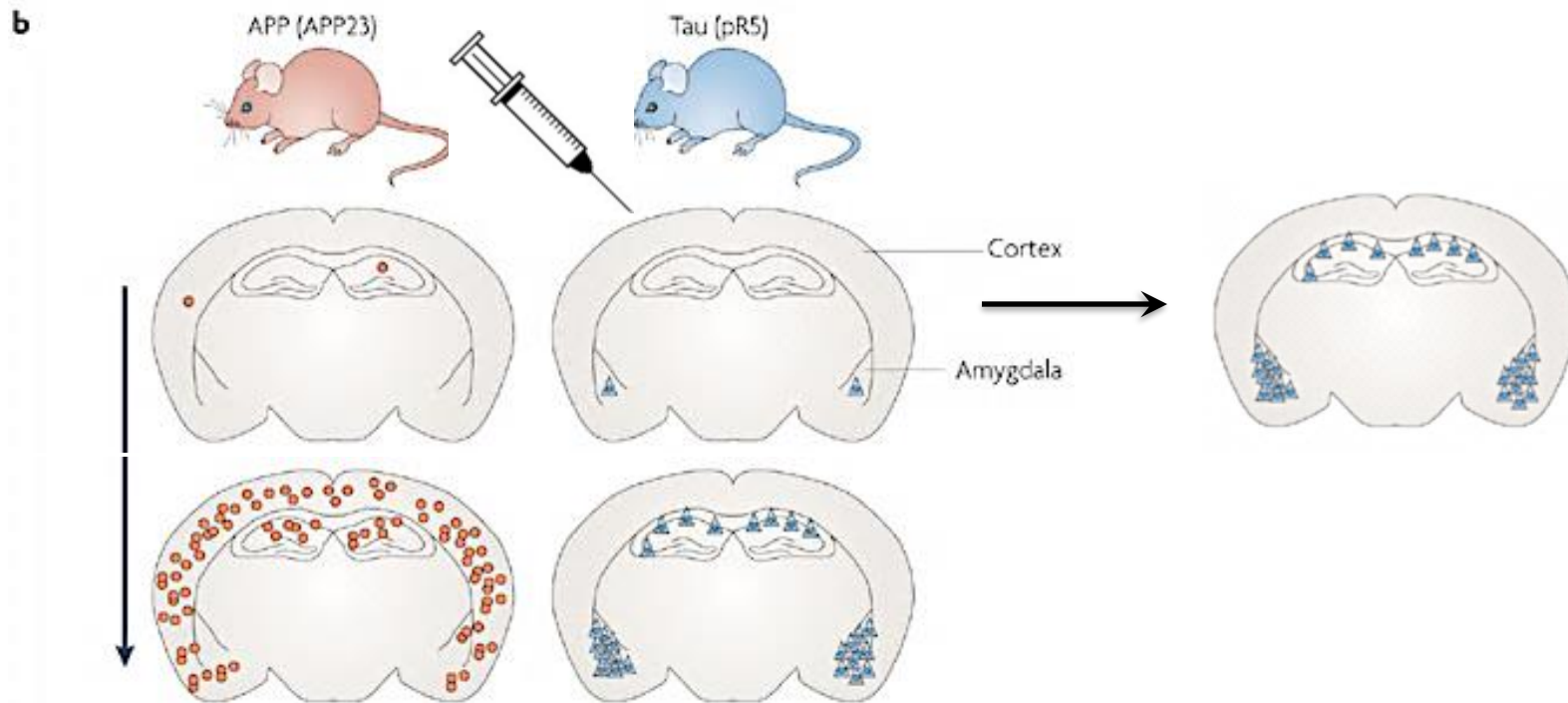


**1. Versuch**

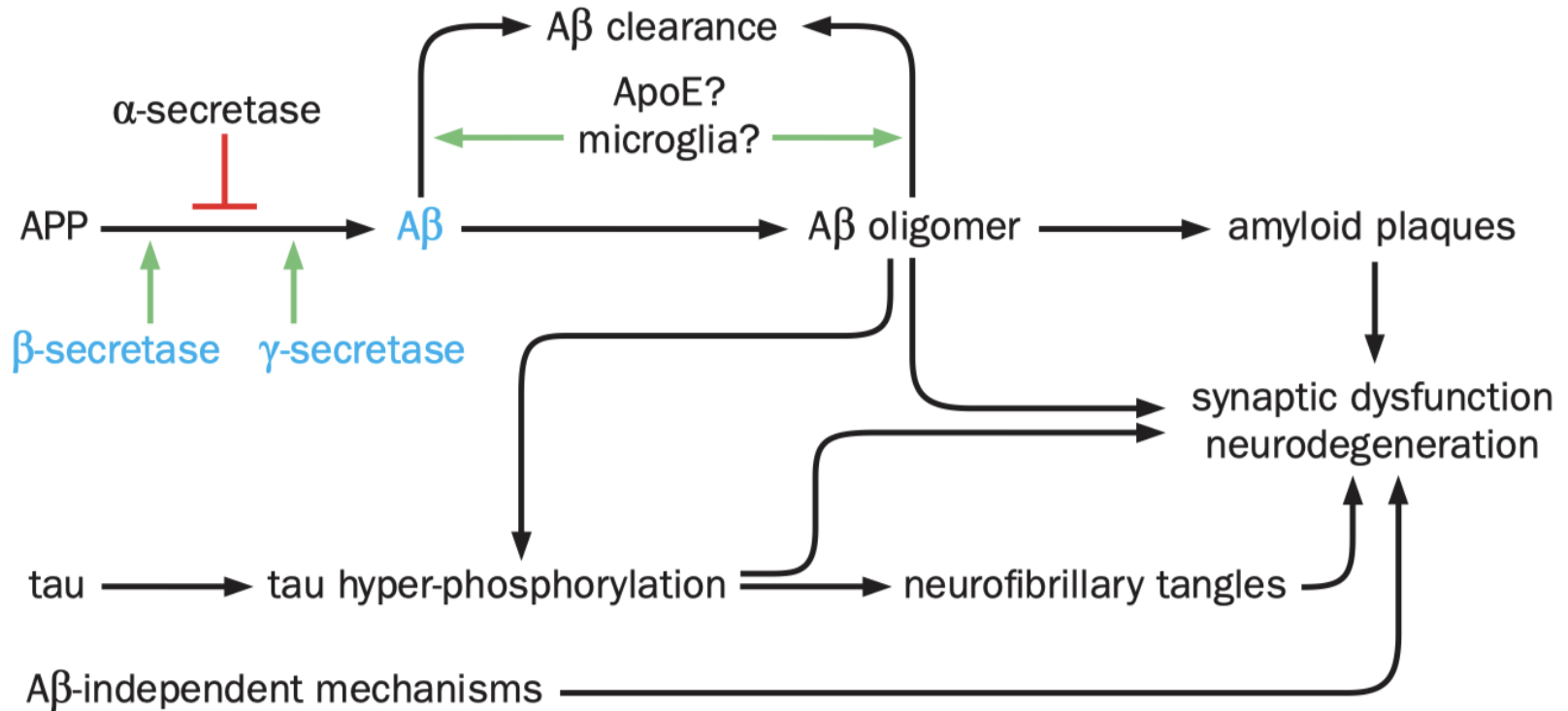


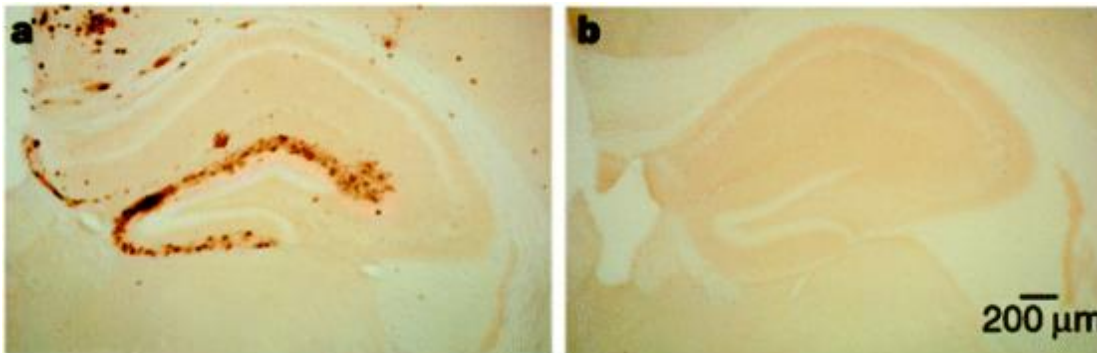
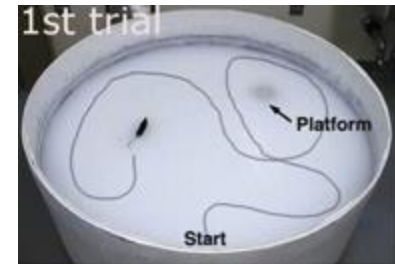
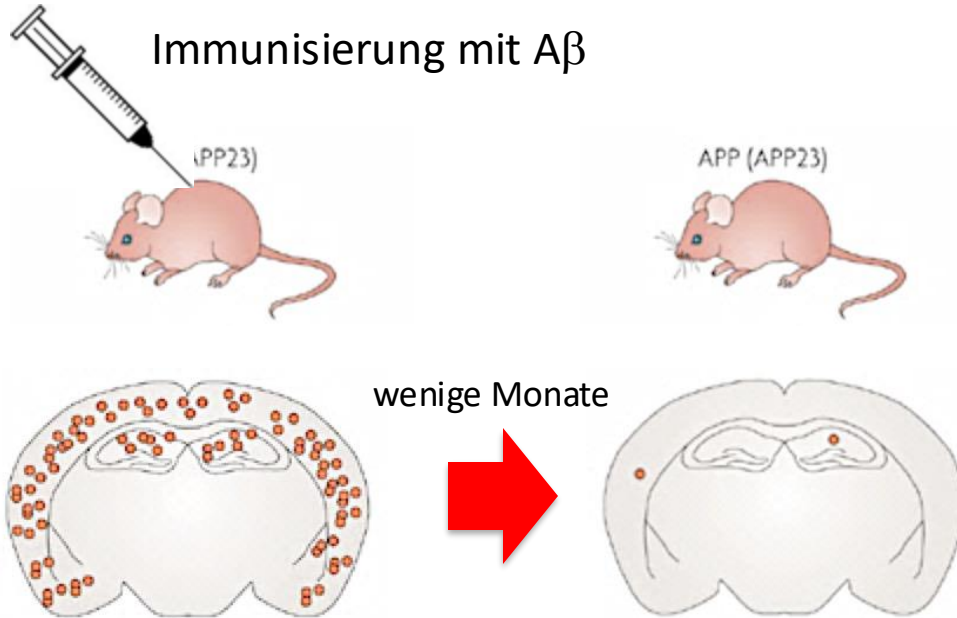
**Nach Training**

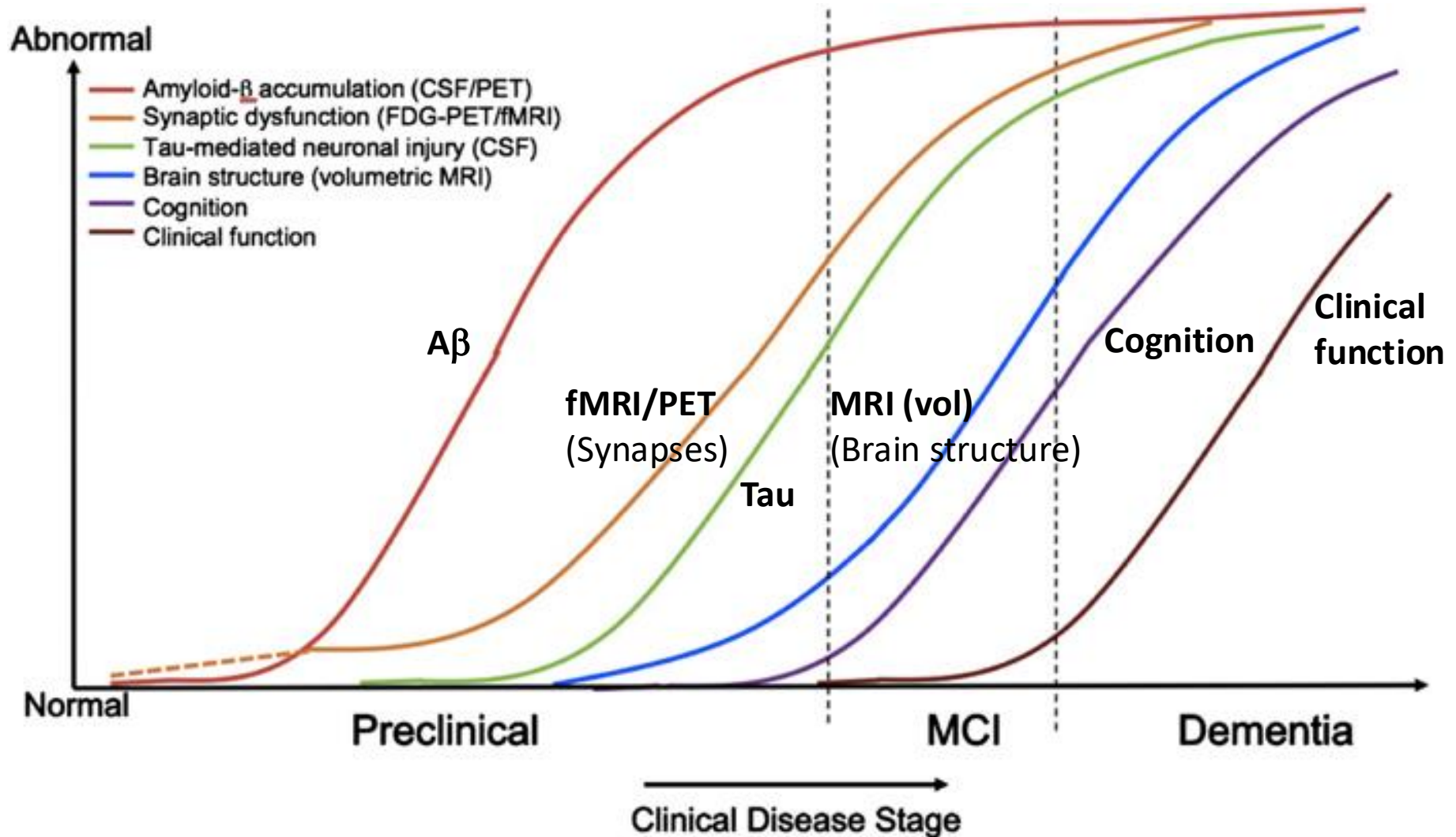




(B)





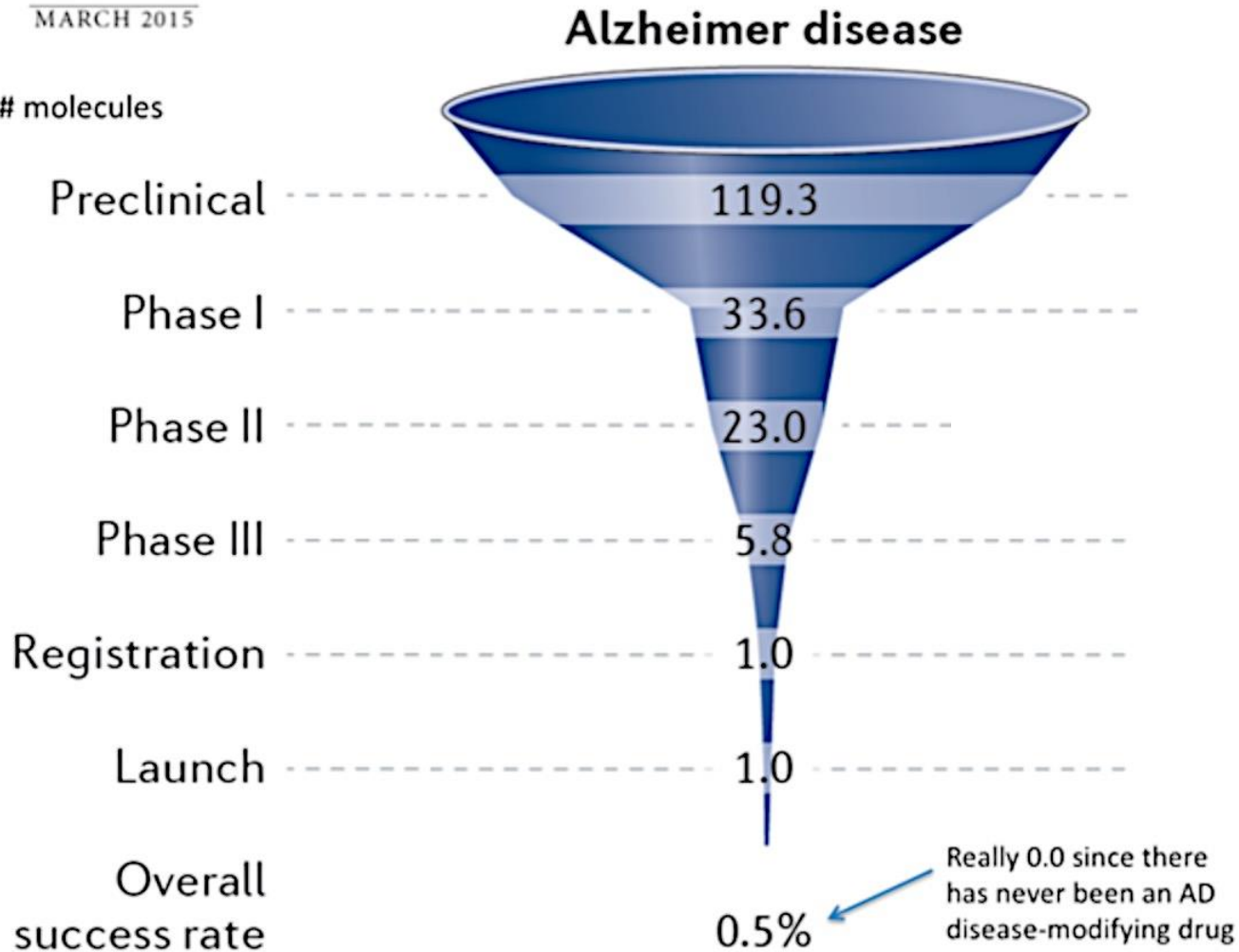


## Pharmaceuticals in clinical trials Stand 2015

| Name         | FDA Status | Company                | Target            | Type | Therapy                 | Type | Approved For                   |
|--------------|------------|------------------------|-------------------|------|-------------------------|------|--------------------------------|
| AVP-786      | 3,2        | Avanir, Otsuka Pharma  | Neurotransmitters |      | Small Molecule          |      |                                |
| AVP-923      | 4,3,3      | Avanir Pharma          | Neurotransmitters |      | Small Molecule          |      |                                |
| ITI-007      | 3,3,3      | Bristol-Myers Squibb   | Neurotransmitters |      | Small Molecule          |      |                                |
| Intepirdine  | 3,2/3      | Axovant Sciences       | Neurotransmitters |      | Small Molecule          |      |                                |
| Prazosin     | 4          |                        | Neurotransmitters |      | Small Molecule          |      |                                |
|              |            |                        |                   |      |                         |      |                                |
| Azeliragon   | 3          | Pfizer                 | Amyloid-Related   |      | Small Molecule          |      |                                |
| Aducanumab   | 3          | Biogen                 | Amyloid-Related   |      | Immunotherapy (passive) |      |                                |
| Crenezumab   | 3          | Genentech              | Amyloid-Related   |      | Immunotherapy (passive) |      |                                |
| Gantenerumab | 3          | Hoffmann-La Roche      | Amyloid-Related   |      | Immunotherapy (passive) |      |                                |
| Solanezumab  | 3          | Eli Lilly              | Amyloid-Related   |      | Immunotherapy (passive) |      |                                |
| ALZT-OP1     | 3          | AZ Therapies           | Amyloid-Related   |      | Small Molecule          |      | bupropfen                      |
| Elenbecestat | 3          | Biogen, Eisai          | Amyloid-Related   |      | Small Molecule          |      | BACE Inhibitor                 |
| AZD3293      | 3          | AstraZeneca, Eli Lilly | Amyloid-Related   |      | Small Molecule          |      |                                |
| Verubecestat | 3          | Merck                  | Amyloid-Related   |      | Small Molecule          |      | diabetic cardiomyopathy.       |
| Carvedilol   | 4          | Procter & Gamble       | Unknown           |      | Small Molecule          |      | Heart failure, angina pectoris |
| LMTM         | 3,3        | TauRx                  | Tau               |      | Small Molecule          |      | malaria and methemoglobinemia. |
| Masitinib    | 3,3        | AB Science             | Other             |      | Small Molecule          |      |                                |
| Nilvadipine  | 3          | Archer Pharmaceuticals | Other             |      | Small Molecule          |      |                                |
| Resveratrol  | 3,4        |                        | Other             |      | Dietary Supplement      |      | Hypertension                   |
| Ketasyn      | 4          | Accera, Inc.           | Other             |      | Dietary Supplement      |      |                                |

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY  
MARCH 2015

N= # molecules



# Pharmaceuticals in clinical trials

## Stand 2021

| Name         | FDA Status | Company                | Target            | Type                    | Therapy                                        | Type | Approved For          |
|--------------|------------|------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------------------------------|------|-----------------------|
| AVP-786      | 2,2        | Avanir, Otsuka Pharma  | Neurotransmitters | Small Molecule          |                                                |      |                       |
| AVP-923      | 4,3,3      | Avanir Pharma          | Neurotransmitters | Small Molecule          |                                                |      |                       |
| ITI-007      | 3,3,3      | Bristol-Myers Squibb   | Neurotransmitters | Small Molecule          |                                                |      |                       |
| Intepirdine  | 2,2/3      | Axovant Sciences       | Neurotransmitters | Small Molecule          |                                                |      |                       |
| Prazosin     | 4          |                        | Neurotransmitters | Small Molecule          |                                                |      |                       |
|              |            |                        |                   |                         |                                                |      |                       |
| Azeliragon   | 3          | Pfizer                 | Amyloid-Related   | Small Molecule          |                                                |      | 2020                  |
| Aducanumab   | 3          | Biogen                 | Amyloid-Related   | Immunotherapy (passive) |                                                |      | neu aufgelegt<br>2021 |
| Crenezumab   | 3          | Genentech              | Amyloid-Related   | Immunotherapy (passive) |                                                |      | vorl. genehmigt       |
| Gantenerumab | 3          | Hoffmann-La Roche      | Amyloid-Related   | Immunotherapy (passive) |                                                |      | neu aufgelegt         |
| Solanezumab  | 3          | Eli Lilly              | Amyloid-Related   | Immunotherapy (passive) |                                                |      |                       |
| ALZT-OP1     | 3          | AZ Therapies           | Amyloid-Related   | Small Molecule          | buprofen                                       |      | 2021                  |
| Elonbecostat | 3          | Biogen, Eisai          | Amyloid-Related   | Small Molecule          |                                                |      |                       |
| AZD3293      | 3          | AstraZeneca, Eli Lilly | Amyloid-Related   | Small Molecule          | BACE Inhibitor                                 |      |                       |
| Verubecestat | 3          | Merck                  | Amyloid-Related   | Small Molecule          | diabetic BACE Inhibitor                        |      |                       |
| Carvedilol   | 4          | Procter & Gamble       | Unknown           | Small Molecule          | cardiomyopathy, heart failure, angina pectoris |      | 2018                  |
| LMTM         | 3,3        | TauRx                  | Tau               | Small Molecule          | malaria and methemoglobinemia                  |      |                       |
| Masitinib    | 3,3        | AbbVie                 | Other             | Small Molecule          |                                                |      |                       |
| Nilvadipine  | 3          | Archer Pharmaceuticals | Other             | Small Molecule          |                                                |      |                       |
| Resveratrol  | 3,1        |                        | Other             | Dietary Supplement      | Hypertension                                   |      |                       |
| Ketasyn      | 4          | Accera, Inc.           | Other             | Dietary Supplement      |                                                |      |                       |



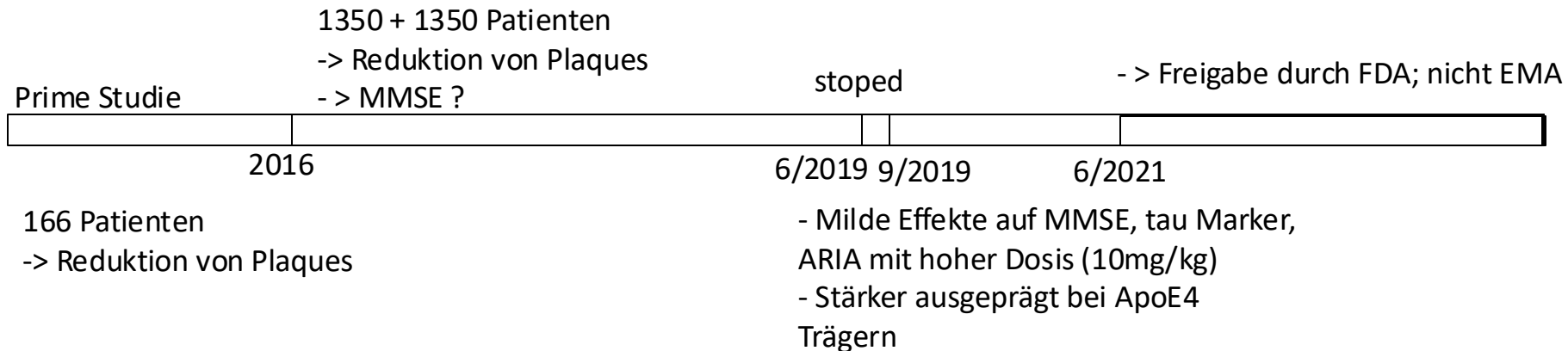
Isolation von B Zellen aus gesunden 100 Jährigen  
(*Neuroimmune*)

Isolation von B Zellen die Antikörper gegen  
Abeta produzieren (Aggregat nicht Monomer)

Aufreinigung von humanen monoklonalen anti-  
Abeta Antikörpern

13 Wochen Behandlung in der Maus  
->reduziert Abeta; Kognition ?

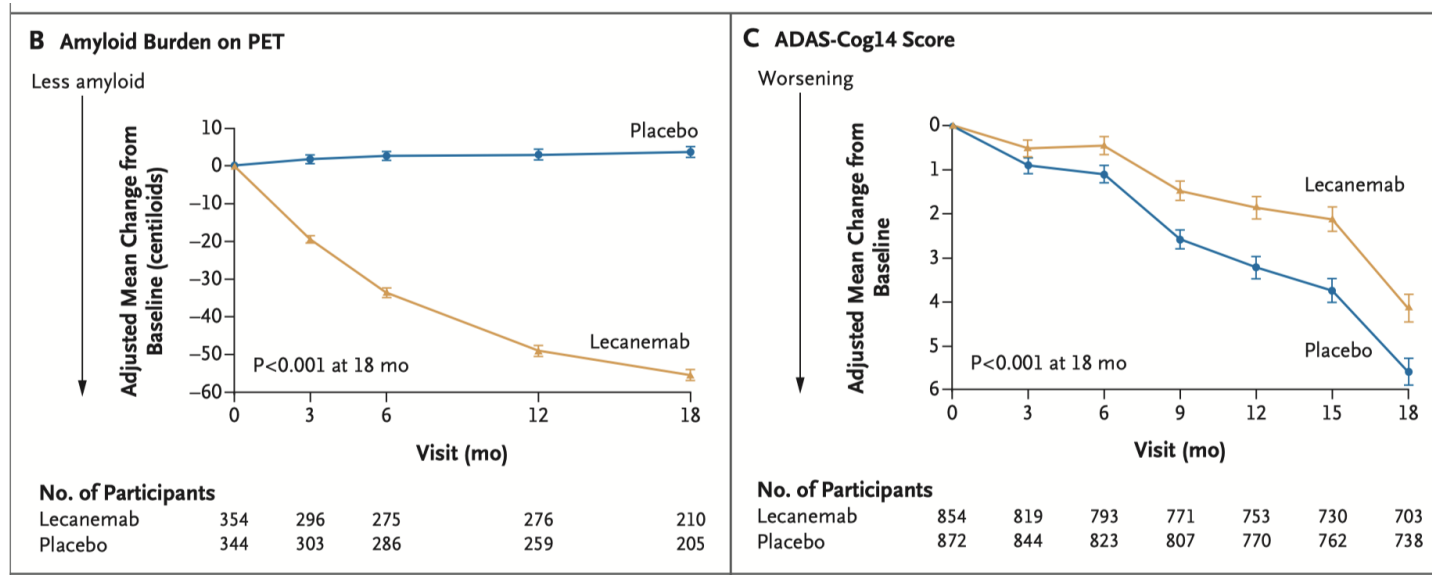
### Aducanumab (Biogen)



## ORIGINAL ARTICLE

## Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo,  
D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas,  
D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo



### **Lecanemab** (Eisai (Japan), Biogen)

- Dosierung: 14 täglich 10mg/kg KG
- Kognitiver Verlust um ca. 30% verlangsamt
- Nebenwirkung: ca. 10-15 % zeigen Hirnschwellungen oder Hirnblutungen
- Zulassung in USA Anfang 2023
- Zulassung in Europa am 15. April 2025; engmaschige Kontrolle durch MRT (5., 7. und 14.Dosis)

### **Donanemab** (Eli Lilly)

- Antikörper gegen N3 Pyroglutamat
- Phase III Studie von Juli 2023
- Kognitiver Verlust: - insgesamt 35% verlangsamt  
aber: 50% der Patienten kognitiv stabil
- Nebenwirkung: ca. 30% Hirnschwellungen -> Hirnblutungen (2 Patienten verstorben)
- Zulassung im März 2025 durch EMA abgelehnt



Lukas Cranach "Der Jungbrunnen"

Frank Harder  
Esther Sternheim  
Phillip Lutz

Christoph Thyssen  
Carsten Hoffmann



[www.alzheimerkoffer.de](http://www.alzheimerkoffer.de)

Passwort: „amyloid\_plaques“