



# ***Die Alzheimererkrankung und ihre Subformen***

***Thomas Duning***

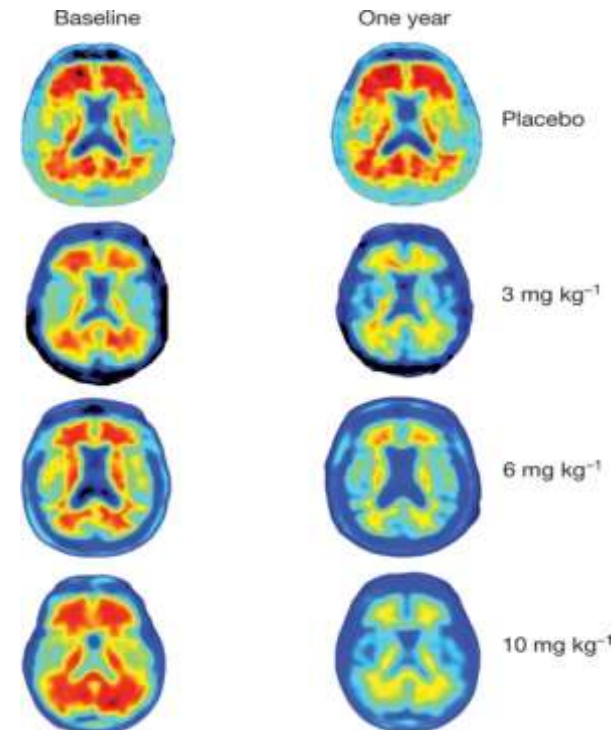
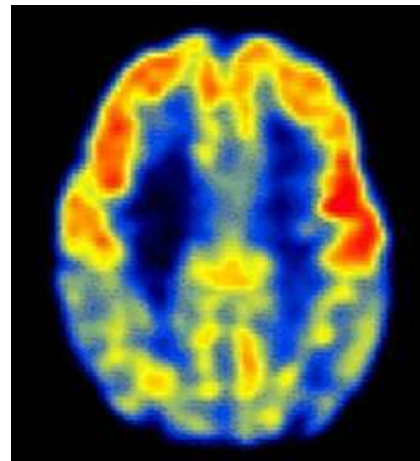
  
**GESUNDHEIT NORD**  
KLINIKVERBUND BREMEN

***Klinik für Neurologie  
Institut für klinische Neurophysiologie  
und Neurologische Frührehabilitation***

***Klinikum Bremen Ost***

# Gliederung

1. Update: Diagnostik der Alzheimerdemenz
2. Update Pharmakotherapie



## Diagnosekriterien der Alzheimerdemenz

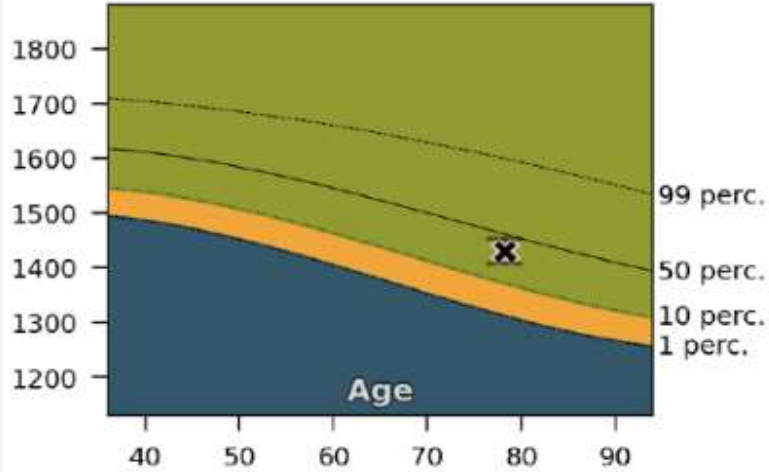
1. Gedächtnisstörungen
2. plus Defizite in weiterer kognitiver Domäne
3. Alltagsrelevante Beeinträchtigungen
4. Progredient verlaufend
5. Ausschluss anderer Ursachen



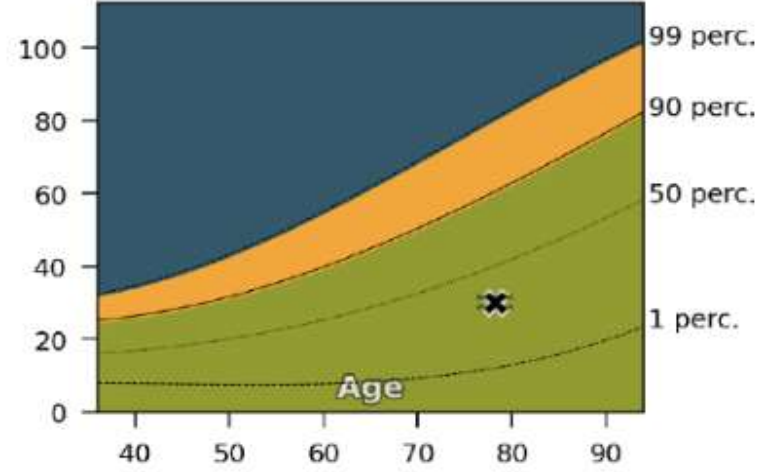
Biomarker der Erkrankung sind nicht bekannt/nicht etabliert

# Kriterien für die Alzheimerdemenz

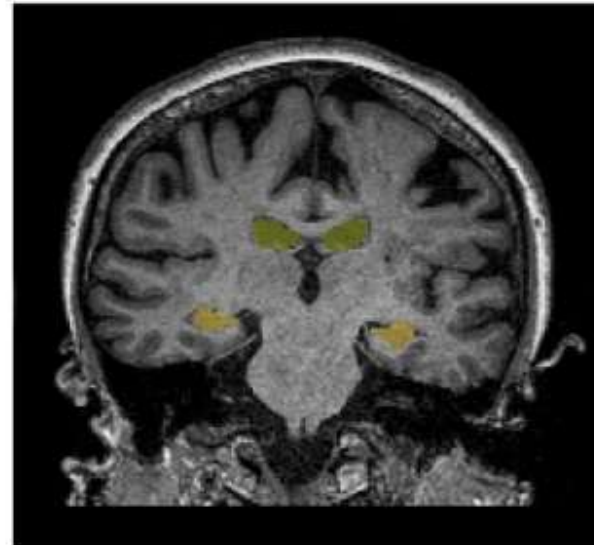
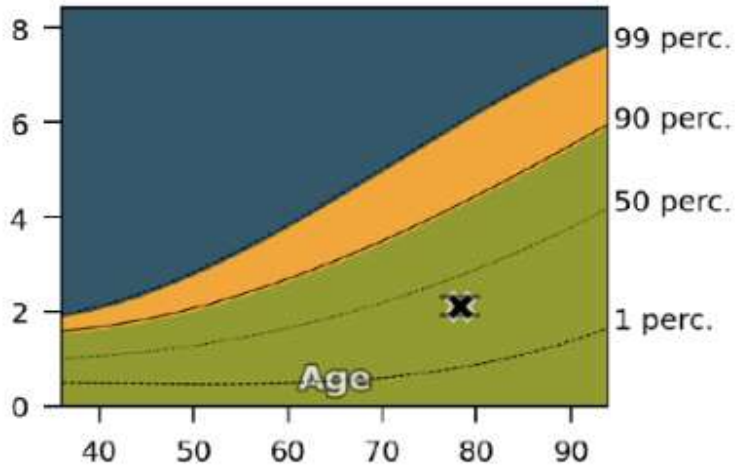
## Whole brain



## Lateral ventricles



## LV/WB percentage

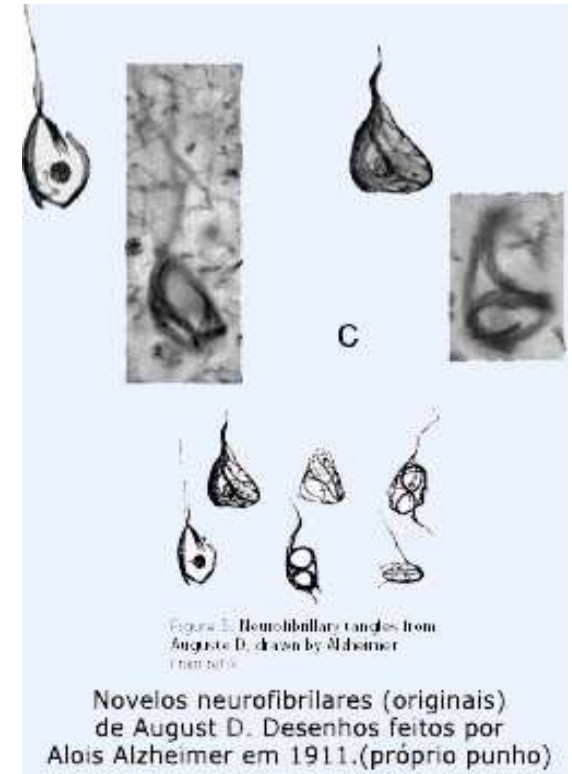
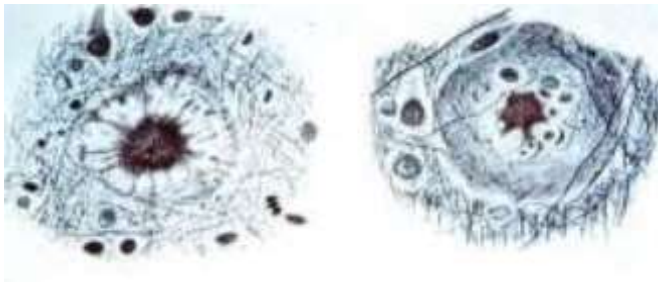


# Kriterien für die Alzheimerdemenz

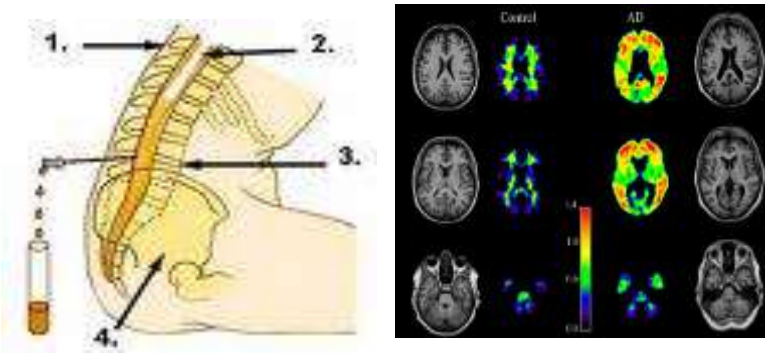
## Weitere Biomarker?

„Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“

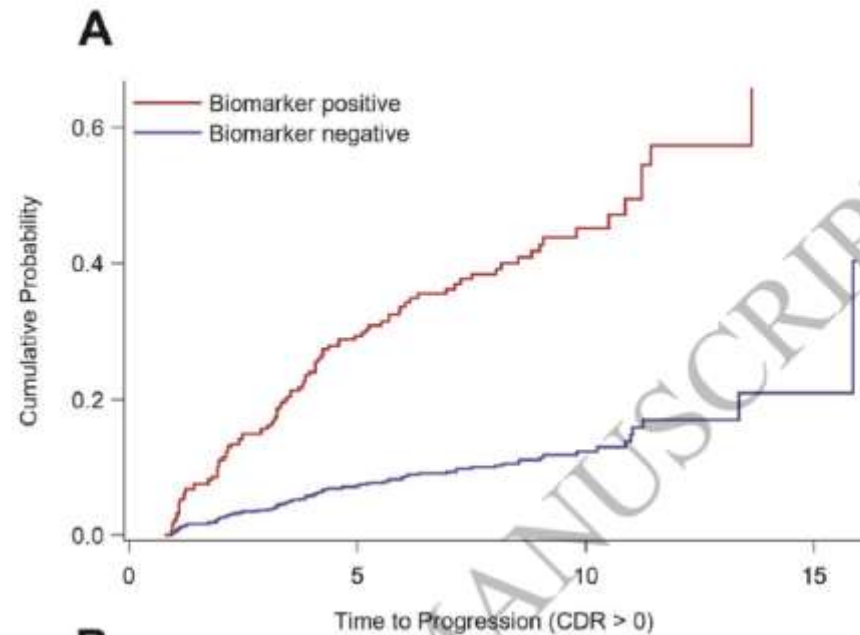
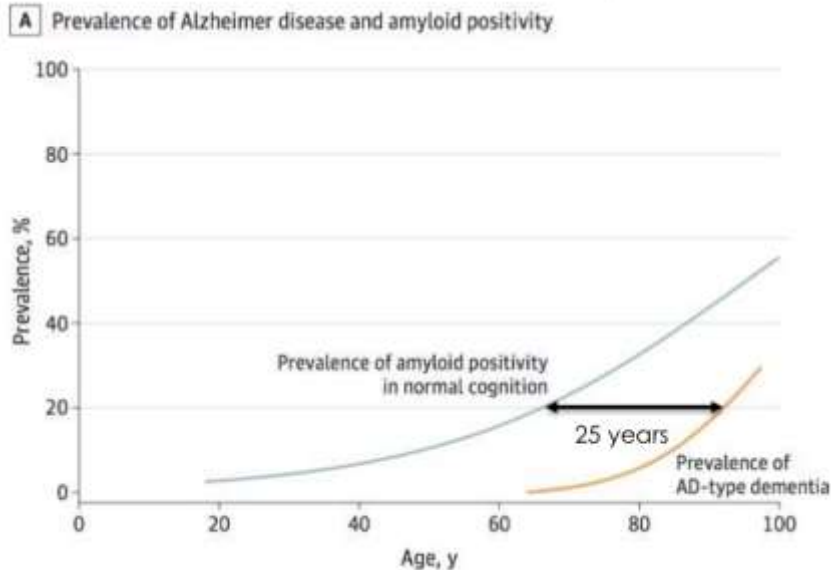
Alzheimer A.; Allgemeine Zeitschrift der Psychiatrie, 1907



# Kriterien für die Alzheimerdemenz



**Gesamt-Tau Protein**  
**Phospho-Tau Protein**  
 **$\beta$ -Amyloid 40**  
 **$\beta$ -Amyloid 42**



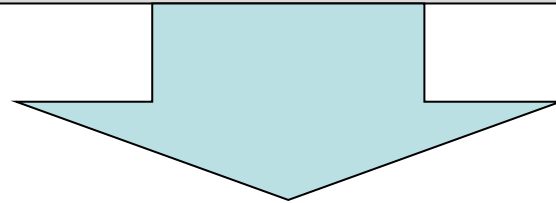
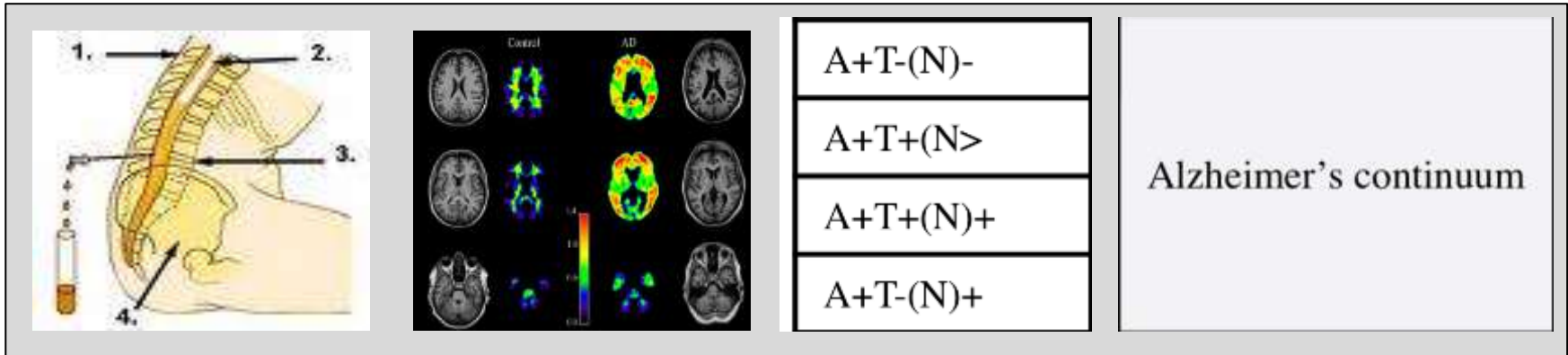
# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

*Jack et al. Alzheimer's & Dementia 2019*

A = Amyloid-Biomarker	Liquor-Amyloid oder Amyloid-PET
T = Tau-Biomarker	Liquor p-Tau oder Tau-PET
N = Biomarker f. Neurodegeneration	FDG-PET, strukturelles MRT oder Liquor-Tau

**Individuell und unabhängig von einem klinisch definierten Diagnoseschema anwendbar**

# Kriterien für die Alzheimererkrankung



**Grad 1: Keine klinischen Symptome**

**Grad 2: Subjektive kognitive Defizite, normale Tests**

**Grad 3: Kognitive Tests ↓, aber keine Alltagsrelevanz**

**Grad 4: Leichte Demenz**

**Grad 5: Mittelschwere Demenz**

**Grad 6: Schwere Demenzsymptome**



## Der klassische Alzheimer- Erkrankte



# Revidierte Diagnosekriterien der Alzheimererkrankung

*Dubois B et al. Lancet Neurol. 2021 Jun;20(6):484-96*

## *Recommendations of the International Working Group*

	Likelihood of Alzheimer's disease as a primary diagnosis	Further investigation
<b>Common Alzheimer's disease phenotypes (amnesic variant, logopenic variant of primary progressive aphasia, and posterior cortical atrophy)</b>		
Amyloid positive, tau positive	Highly probable-established	None required
Amyloid positive, tau unknown	Probable	Consider a tau measure (PET, CSF)
Amyloid positive, tau negative	Probable	Consider an additional tau measure (PET, CSF)
Tau positive, amyloid unknown	Possible	Consider an amyloid measure (PET, CSF)
Tau positive, amyloid negative	Possible	Consider an additional amyloid measure (PET, CSF)
Amyloid negative, tau unknown	Unlikely	Full investigation of cause and consider a tau measure (PET, CSF)*
Amyloid unknown, tau negative	Unlikely	Full investigation of cause and consider an amyloid measure (PET, CSF)*
Amyloid negative, tau negative	Highly unlikely-excluded	Full investigation of cause*†
Amyloid unknown, tau unknown	Non-assessable	Consider tau and amyloid measures (PET, CSF)

# Revidierte Diagnosekriterien der Alzheimererkrankung

*Dubois B et al. Lancet Neurol. 2021 Jun;20(6):484-96*

Nun gibt es einen Gegenentwurf der IWG zur ATN-Klassifikation der Alzheimerkrankheit

---

## Aufbau der Diagnostik:

1. Klinischer Symptomkomplex
2. Biomarkerbestimmung
3. Wahrscheinlichkeit einschätzen, dass die Symptome durch die Alzheimerpathologie verursacht sind

- **Klassische amnestische Form**

- **Posteriore Form**

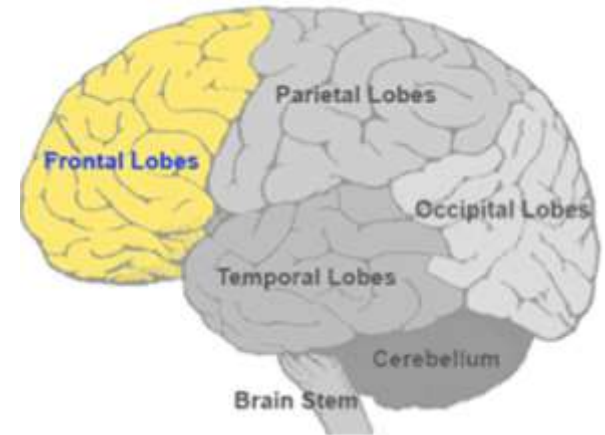
Posteriore kortikale Atrophie

- **Temporale Form**

Sprachvariante der AD: Logopenische progressive Aphasie

- **Frontale Form**

Frontale Variante der AD



# Klinische Typen der Demenzen

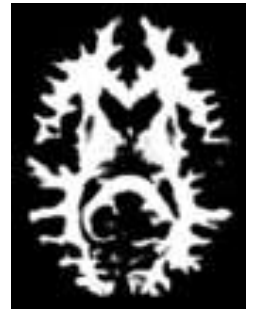
## **Kortikale Symptome:**      Alzheimer Demenz

Teilleistungsstörungen („Werkzeugstörungen“)

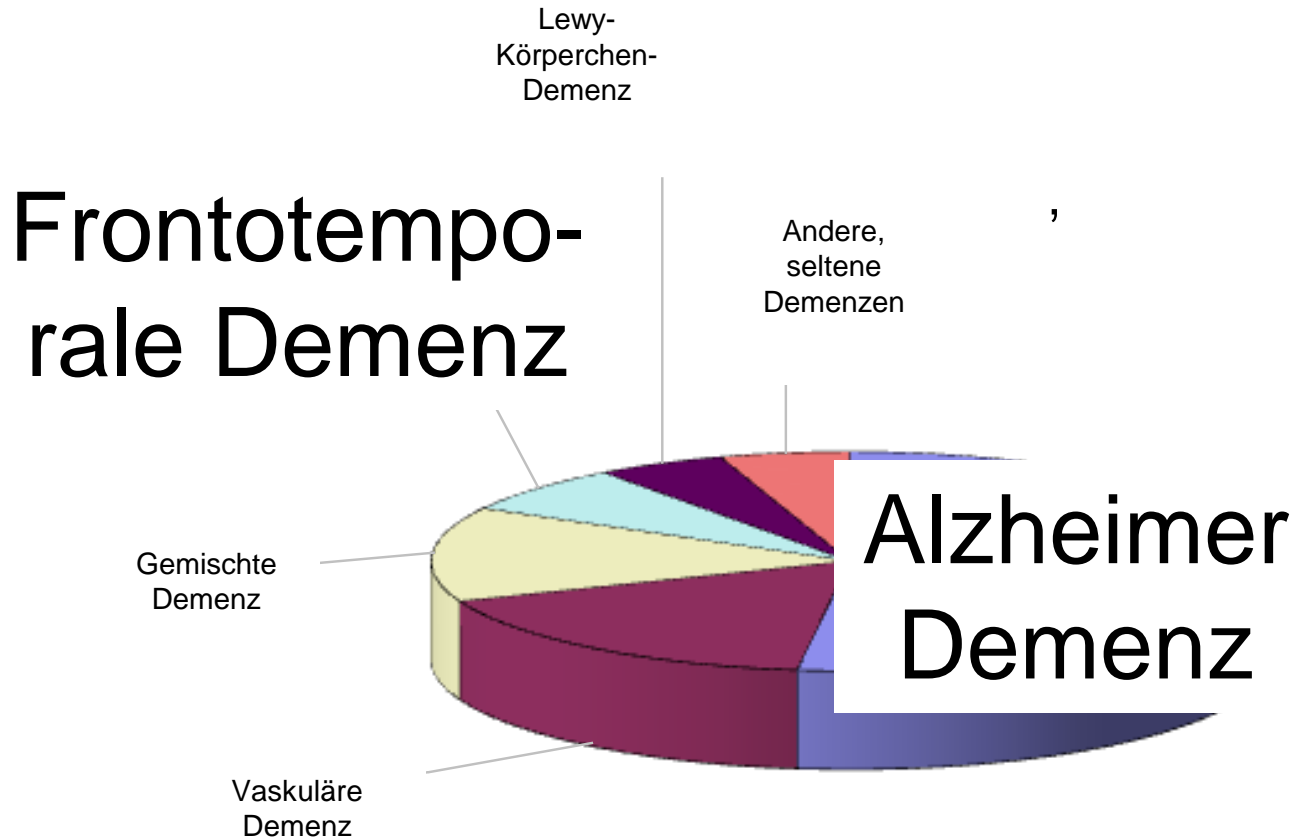
- Aphasie, Apraxie, mnestiche Defizite, gestörte  
Visuokonstruktion

## **Subkortikale Symptome:**

- Störungen des Antriebs, psychomotorische Verlangsamung,  
Aufmerksamkeitsstörungen



# Häufigkeit der Ätiologie von Demenzerkrankungen: Präsenile Formen



- **Zentrale Verarbeitungsstörung visueller Informationen**
  - **Wichtigste Variante der Demenz vom Typ Alzheimer**
  - **Bálint-Syndrom**
    - Optische Ataxie: Unfähigkeit zielgerichteter Hand- bzw. Greif-Bewegungen unter Kontrolle der Augen.
    - Okuläre Apraxie: Unfähigkeit zielgerichteter Blickbewegungen mit den Augen.
    - Simultanagnosie: Extreme Einengung der visuellen Aufmerksamkeit auf einzelne Teilaspekte komplexer Bilder, sodass diese nicht im Ganzen aufgefasst werden können
  - **Oft präsenile Patienten (Ø Erkrankungsalter 58 J.)**
  - **Zuerst nur leichte mnestiche Symptome**
- **Im Verlauf Übergang in eine Alzheimer Demenz**

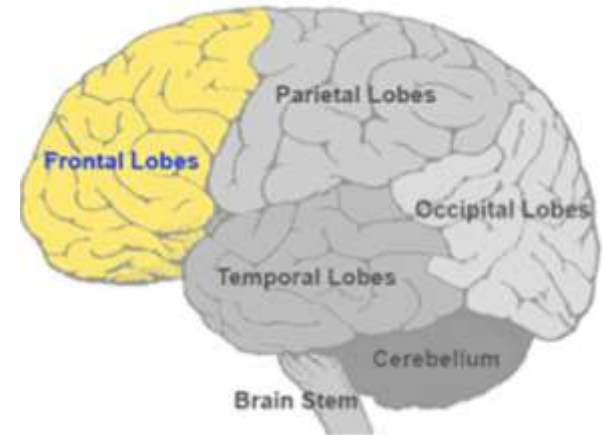
- **Klassische amnestische Form**

- **Posteriore Form**

Posteriore kortikale Atrophie

- **Temporale Form**

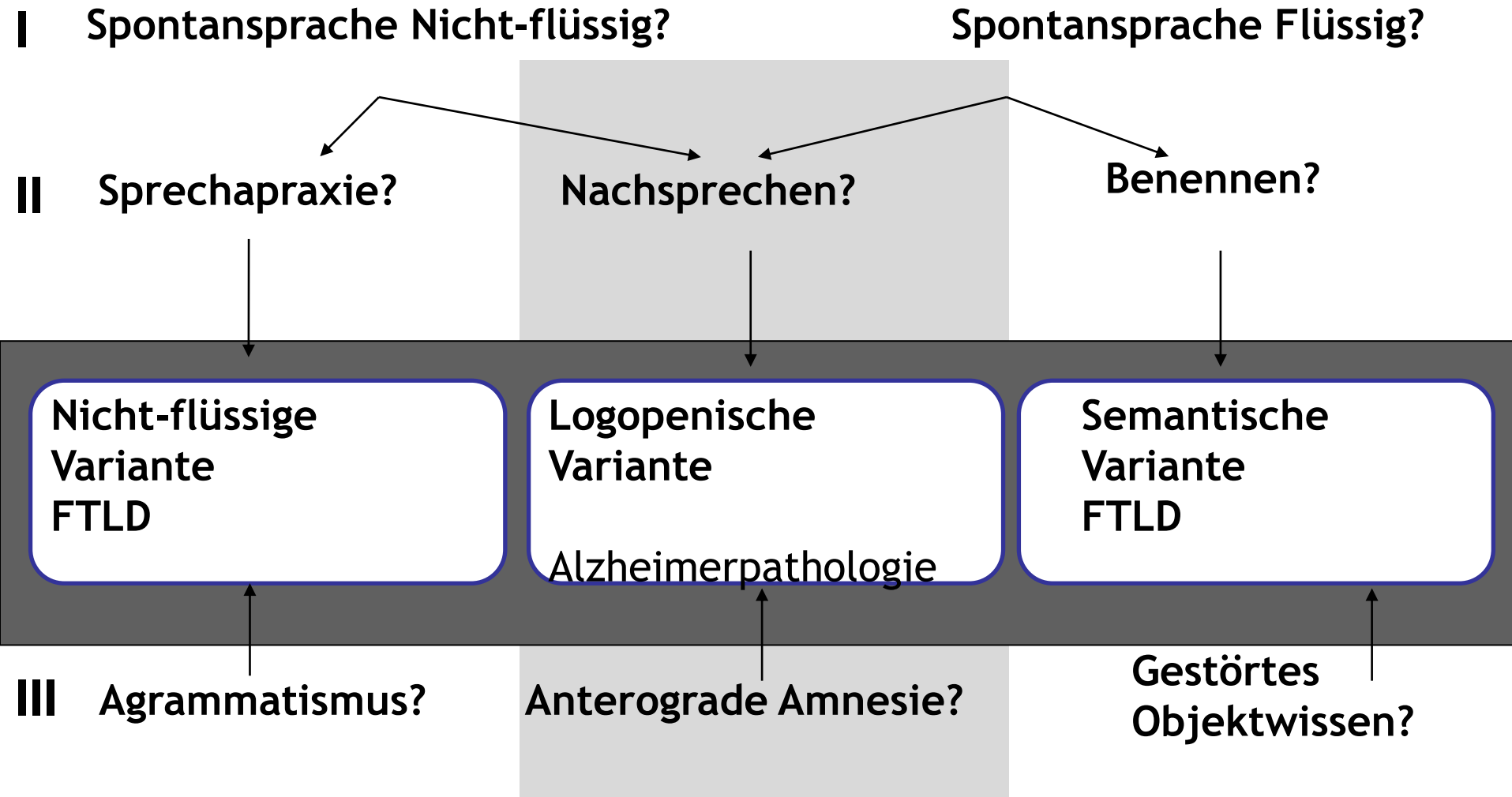
Sprachvariante der AD: Logopenische progressive Aphasie





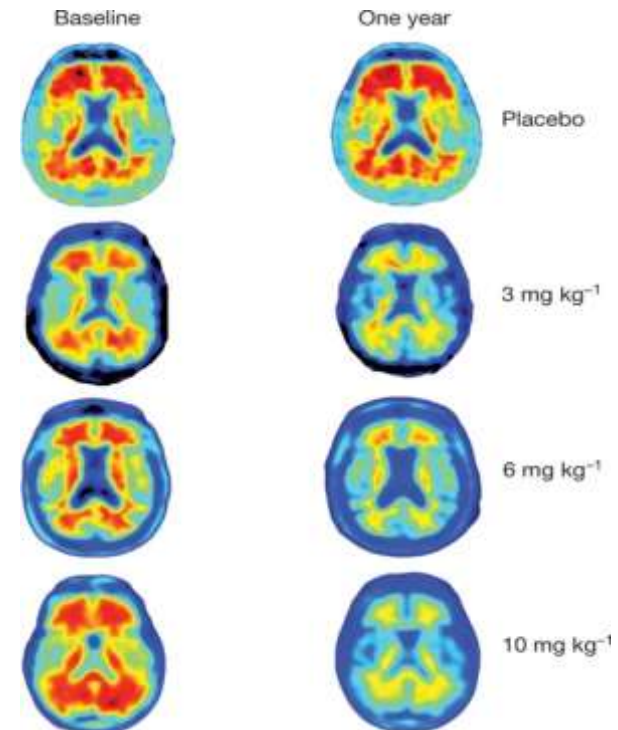
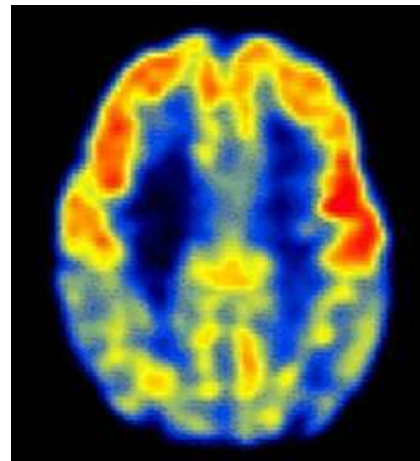
# Differenzierung aphasische Störungen

## Vorschlag - Klinisch-neurologische Untersuchung



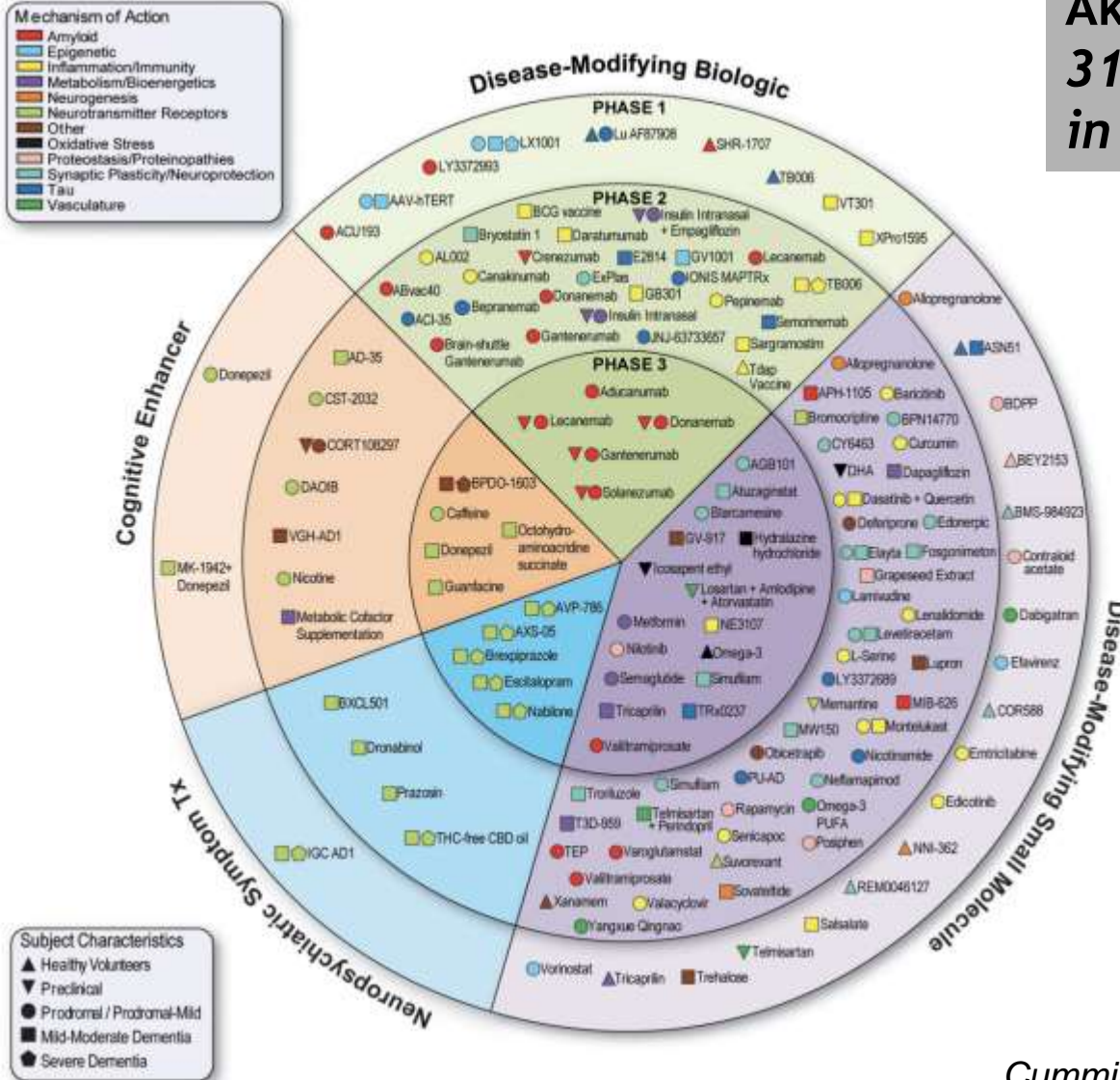
# Gliederung

1. Update: Diagnostik der Alzheimerdemenz
2. Update Pharmakotherapie



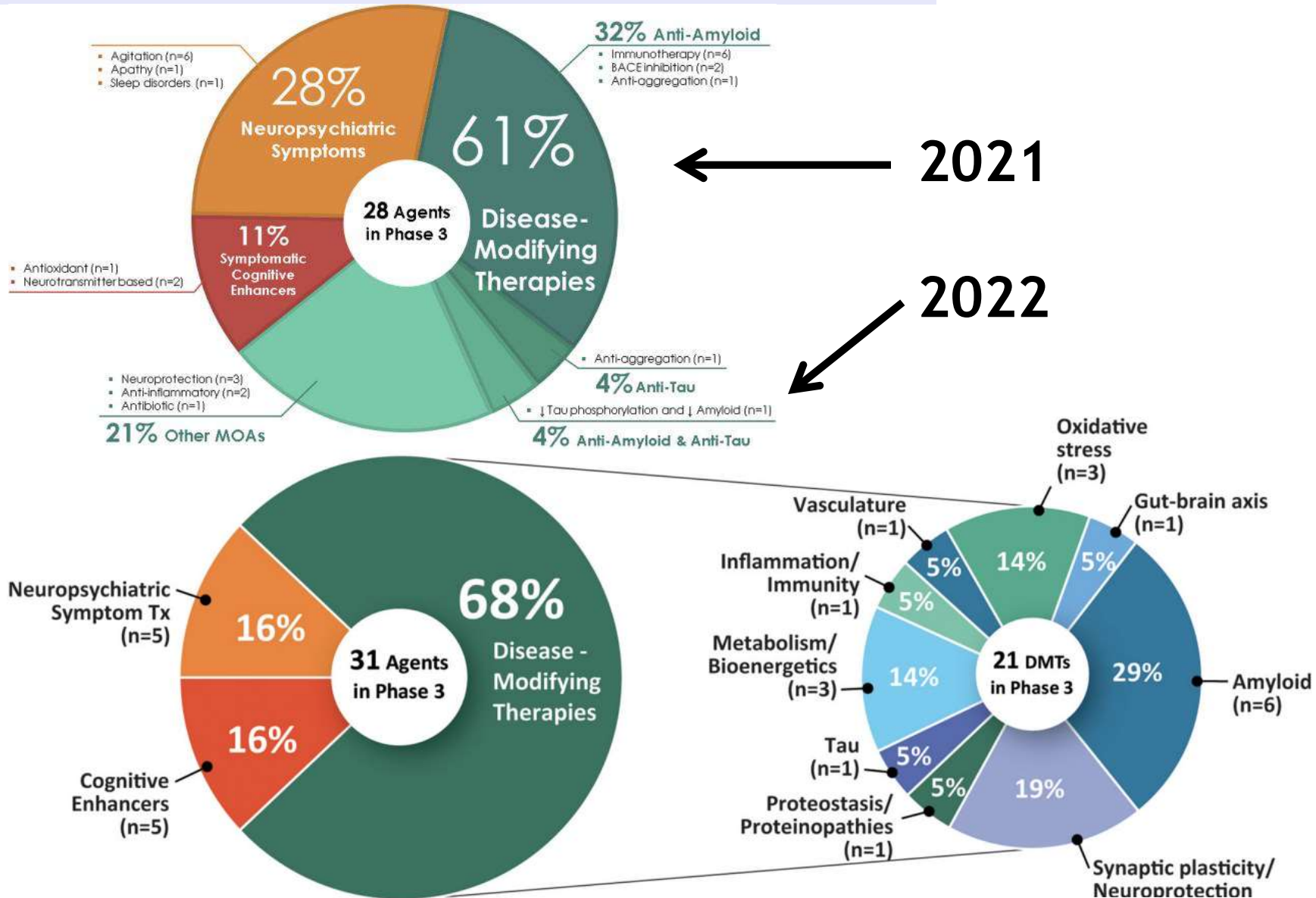
# Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien

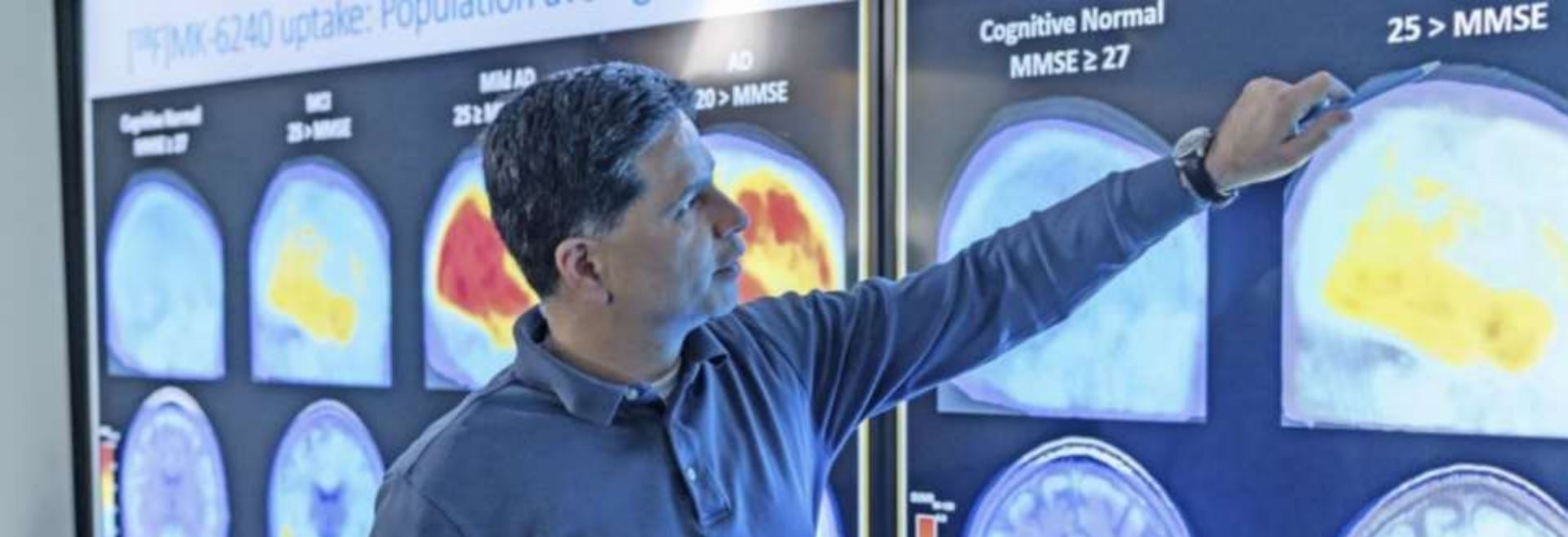
## 2022 Alzheimer's Drug Development Pipeline



**Aktuelle Phase III-Studien:  
31 agents  
in 47 Phase 3 trials**

# Alzheimertherapie: Aktuelle Strategien





## DER SPIEGEL

Antikörpertherapie

# US-Behörde erteilt neuem Alzheimer-Medikament Zulassung

Zum ersten Mal hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA ein Medikament zugelassen, das einer Ursache von Alzheimer entgegenwirken soll. Doch es ist hochumstritten.

Von **Heike Le Ker**

07.06.2021, 17:57 Uhr



# Therapie der Alzheimererkrankung

## Aducanumab Phase 3 studies EMERGE and ENGAGE

<b>Studies</b>	Two 18-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 studies
<b>Geography/ sample size</b>	3285 patients at 348 sites in 20 countries
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Early Alzheimer's disease (MCI due to Alzheimer's disease + mild Alzheimer's disease dementia)</li><li>• MMSE 24-30, CDR-G 0.5, RBANS <math>\leq</math> 85, with confirmed amyloid pathology</li></ul>
<b>Doses</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Two dosing regimens (low and high) and placebo; randomized 1:1:1</li></ul>
<b>Primary endpoint</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ CDR-SB at 18 months</li></ul>
<b>Other endpoints</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Secondary: MMSE, ADAS-Cog 13, ADCS-ADL-MCI</li><li>▪ Sub-studies: amyloid PET, tau PET, CSF disease-related biomarkers</li></ul>

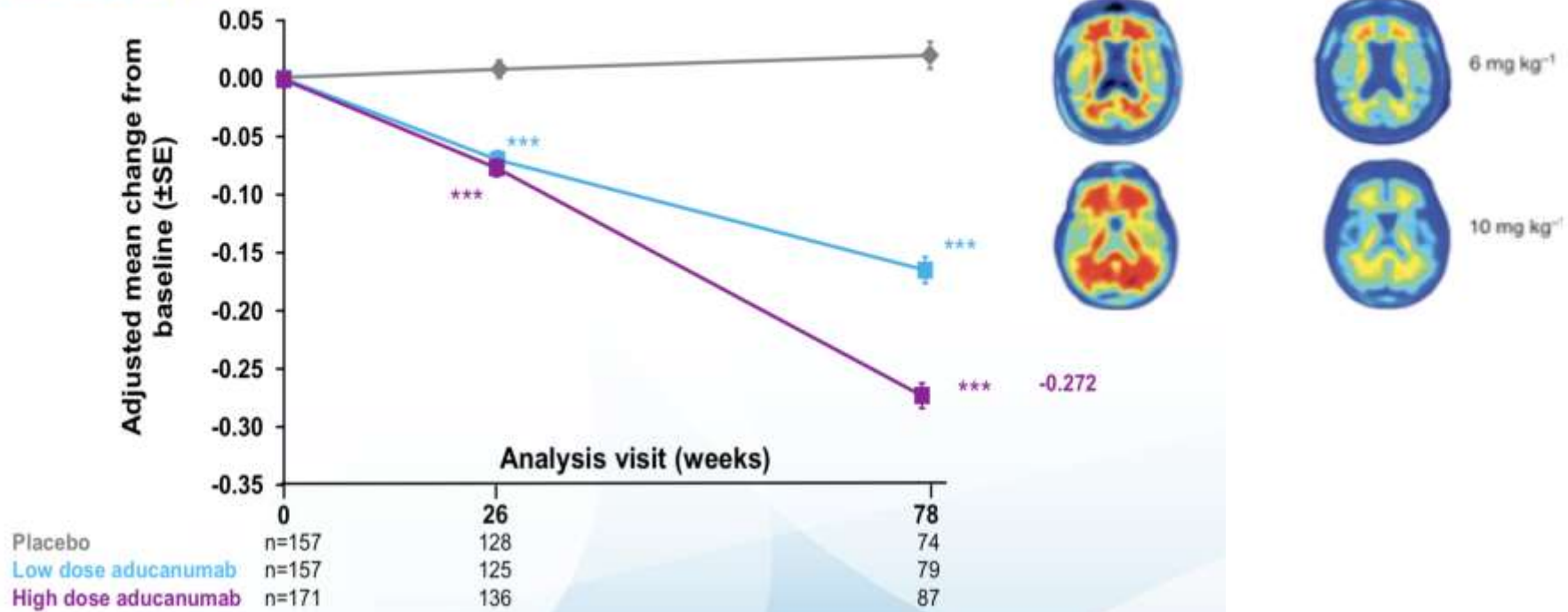


**Countries with active sites included:**  
Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, Poland, Portugal, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom, United States

<http://investors.biogen.com/events-and-presentations/upcoming-events>

# Therapie der Alzheimererkrankung

## EMERGE: Longitudinal change from baseline in amyloid PET SUVR



# Therapie der Alzheimererkrankung



EDUCATION

RESEARCH

PRACTICE

MEMBERSHIP

ADVOCACY

EVENTS

RESOURCES FOR ▾

BACK TO PROGRAM/EVENT LIST

BACK TO PROGRAM/EVENT LIST

## N3 - NEUROSCIENCE IN THE CLINIC: ADUCANUMAB: FROM CLINICAL TRIALS TO THE CLINIC

Date Monday 04/04/22

Time 03:30 PM - 05:30 PM PDT

[Add To Calendar](#)

### Event Timeline

03:30 PM - 03:40 PM PDT	Speaker	A Disease-modifying Therapy for Dementia? Case vignettes for consideration Amy Brodtmann, PhD, FRACP, MBBS
03:40 PM - 04:10 PM PDT	Speaker	Aducanumab: From Clinical Trial Data to Patient-Centered Use Gil Dan Rabinovici, MD, FAAN
04:10 PM - 04:30 PM PDT	Speaker	Abstract Presentations (2 x 10 minutes)
04:10 PM - 04:20 PM PDT	Abstract	001 - Defining a Standardized MRI Acquisition Protocol to Be Proposed to ICARE AD Sites for ARIA Monitoring Tammie Benzinger
04:20 PM - 04:30 PM PDT	Abstract	002 - Baseline EMBARK Data From EMERGE, ENGAGE, and PRIME Participants in the EMBARK Redosing Study Sharon Cohen, MD





# Update: Therapie der Alzheimererkrankung

GESUNDHEIT NORD  
KLINIKVERBUND BREMEN



ABOUT PROGRAM REGISTRATIONS VENUE SPONSORS MEDIA



Clinical Trials on Alzheimer's Disease

FINAL PROGRAM  
is now available  
[Show me more](#)

November 29 - December 2, 2022

San Francisco, USA

[www.ctad-alzheimer.com](http://www.ctad-alzheimer.com)

Email: [ctad@ant-congres.com](mailto:ctad@ant-congres.com)

15 TH CLINICAL TRIALS ON ALZHEIMER'S DISEASE (CTAD)  
NOVEMBER 29- DECEMBER 2, 2022

# Update: Therapie der Alzheimererkrankung

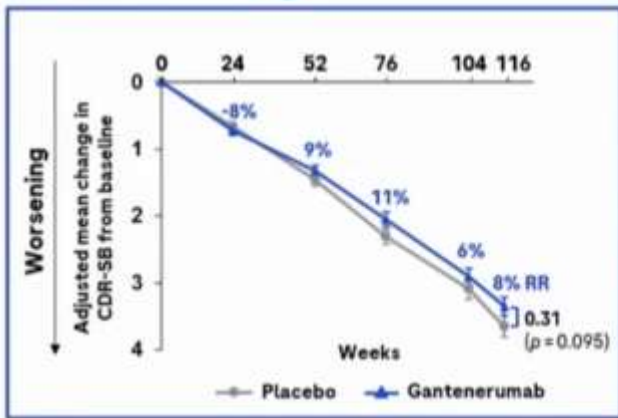
## Gantenerumab Phase III

GRADUATE I and II did not meet the primary endpoint of change from baseline on CDR-SB at Week 116

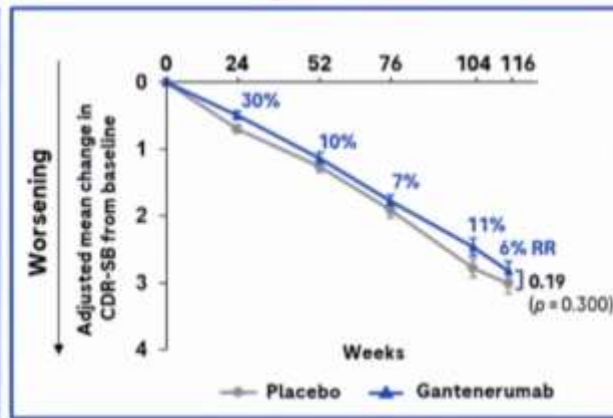


Non-significant trend towards clinical effect of 6-8% relative reduction across studies

GRADUATE I



GRADUATE II

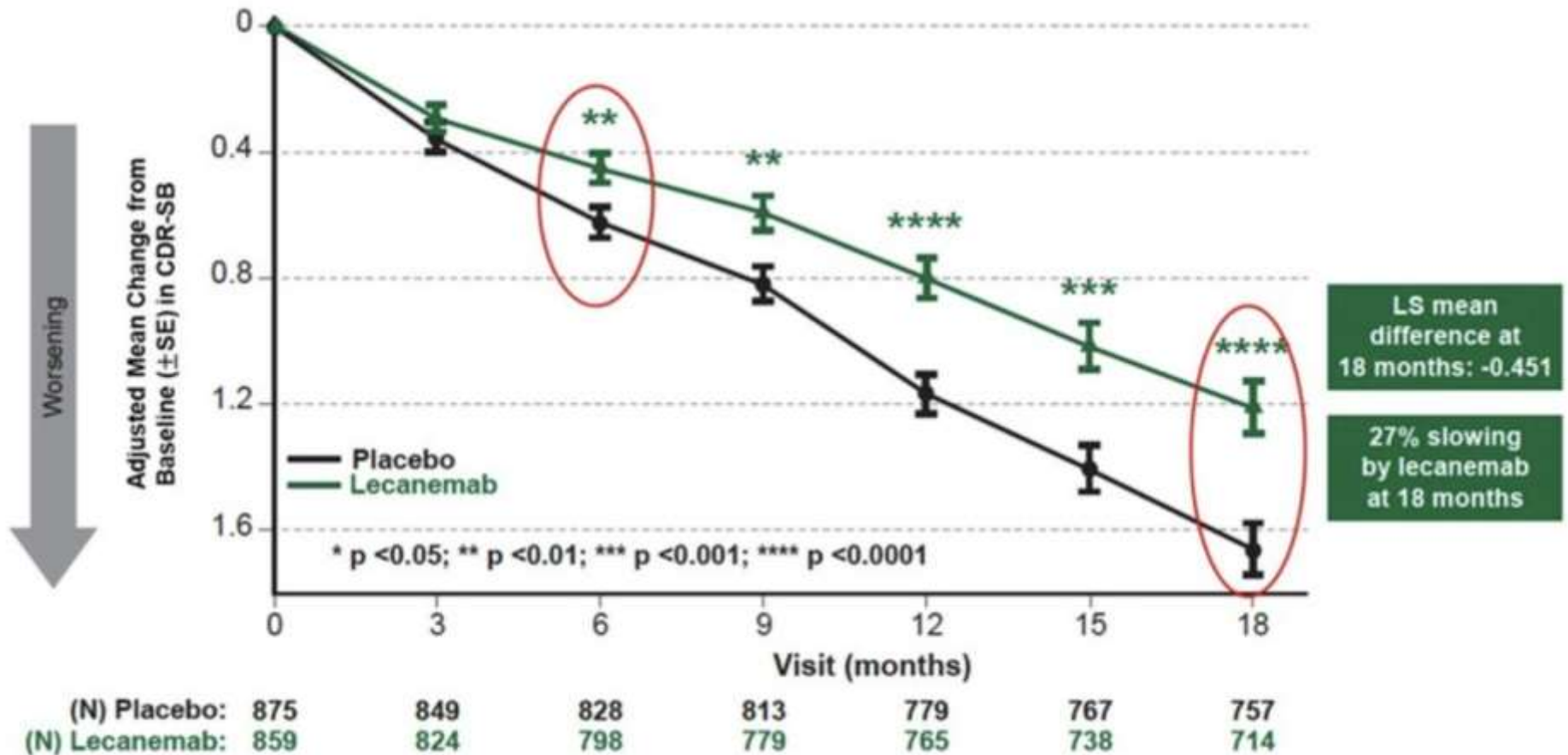


<https://www.aan.com/MSA/Public/Events/Details/14090>



# Update: Therapie der Alzheimererkrankung

## Lecanemab Phase III



# Bild

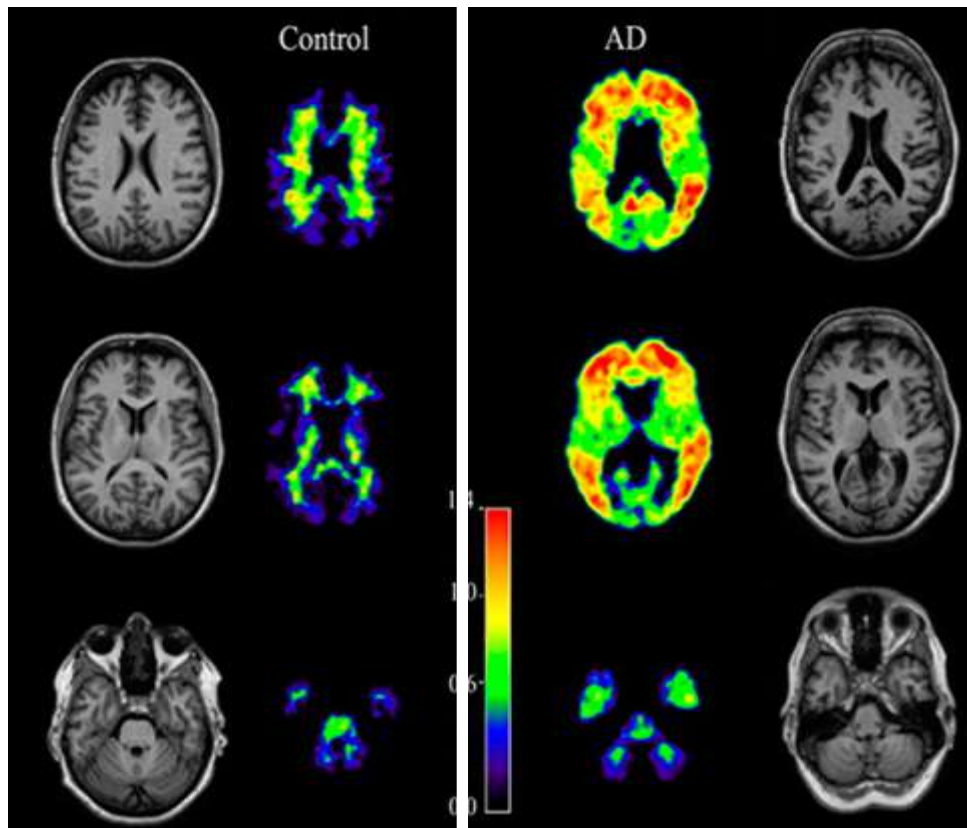


Montag, 3. Juni 2023

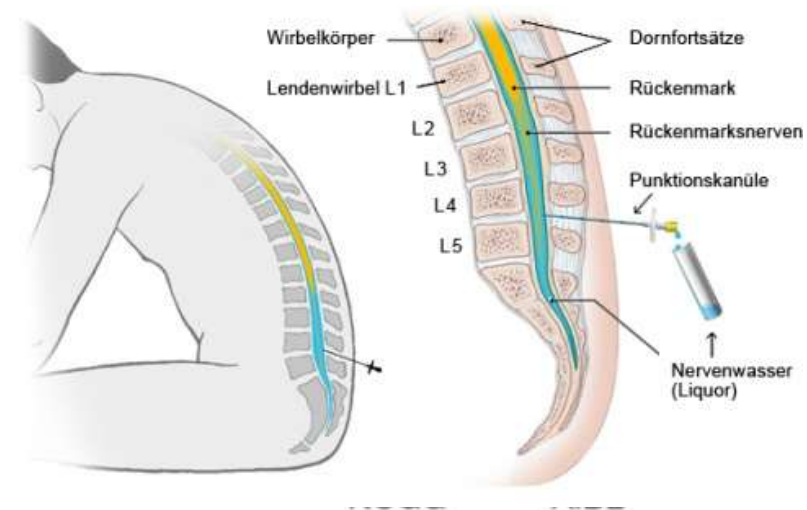
# Endlich ein Medikament! Alzheimer behandelbar!

Aber: Nur wenn man früh behandelt!  
Nur leichte Stadien der Krankheit!

## Neue und genauere Diagnosemethoden

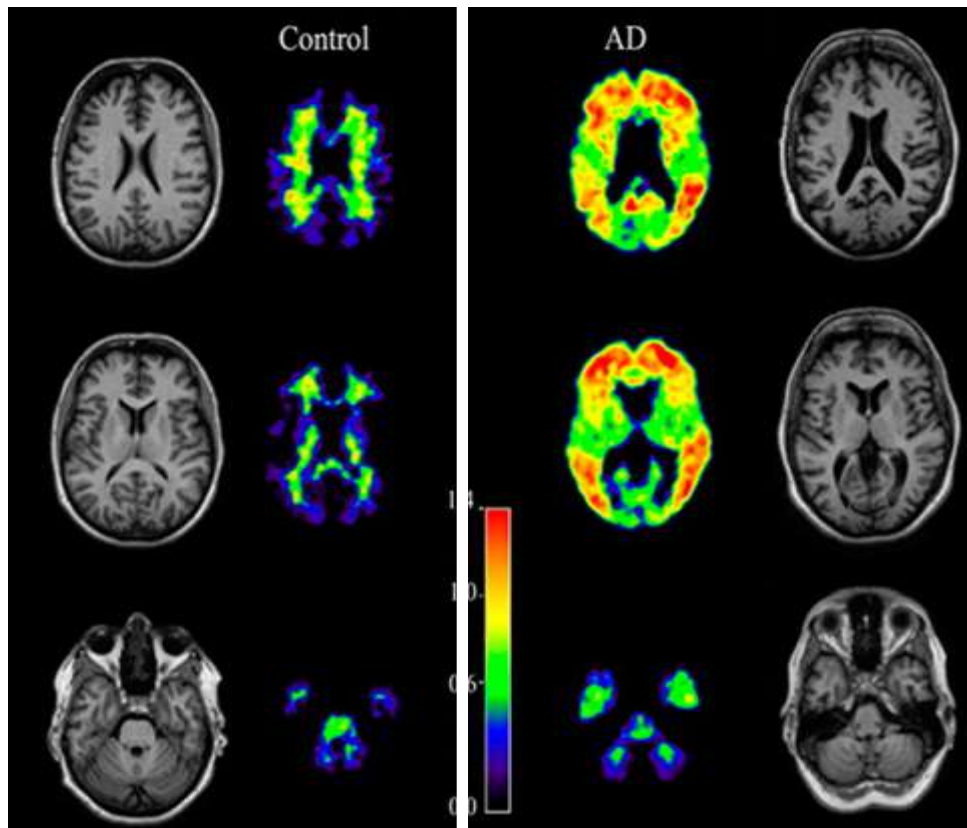


Gesunder Prüfung Alzheimerpatient

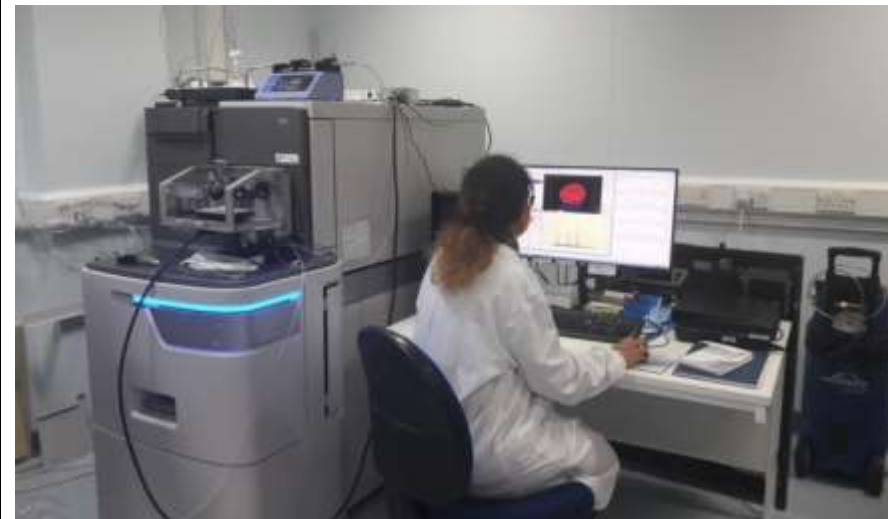


# Update: Diagnostik der Alzheimererkrankung

## Neue und genauere Diagnosemethoden



Gesunder Probing Alzheimerpatient

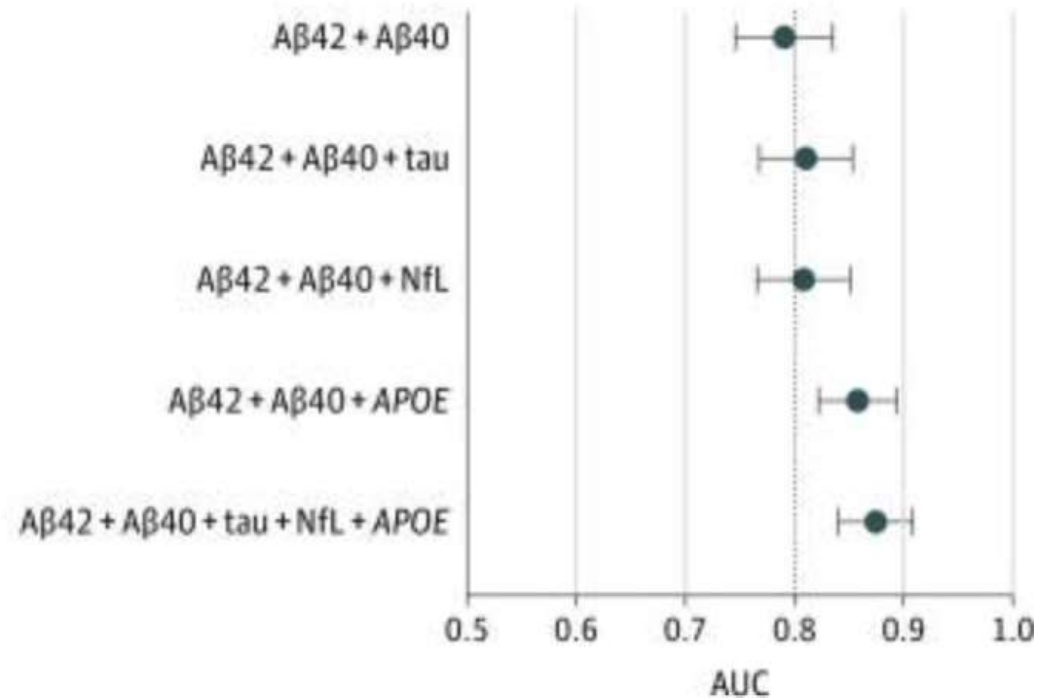
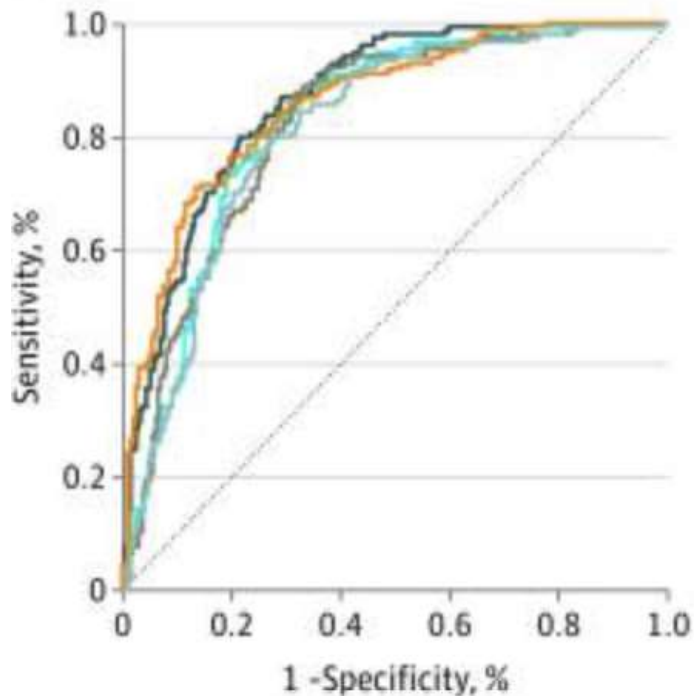


*Nakamura et al., Nature 2018*



## Neue und genauere Diagnosemethoden

**D** Older participants



- Immunoassay-basierter Biomarkertest
- Kombination der Biomarker zeigte eine Genauigkeit von  $\approx 90\%$ .

**BREAKING NEWS****PREIS ZAHLEN MÜSSEN +++ US-LUFTRAUM FÜR RUSSISCHE FLUGZEUGE GESPERRT +++ JAGD AUF OLIGARCHEN-YA****TEST BESTANDEN!**

# Blutanalyse erkennt Alzheimer zuverlässig





## Fazit für Klinik und Praxis

Blutbasierte Alzheimer-Biomarkertests werden kommen!

Insbesondere der negative prädiktive Wert der Biomarkerbestimmung bei der frühen Alzheimerdemenz ist hoch

In Zukunft wahrscheinlich Kombination aus P-Tau 217, Amyloid- und ggf. GFAP- oder Neurofilament- Biomarkern

# Kann man eine Alzheimerdemenz behandeln?

## Therapie kognitiver Symptome

### 1. Acetylcholinesterasehemmer:

Rivastigmin, Donepezil, Galantamin

### 2. NMDA-Rezeptorantagonist:

Memantin

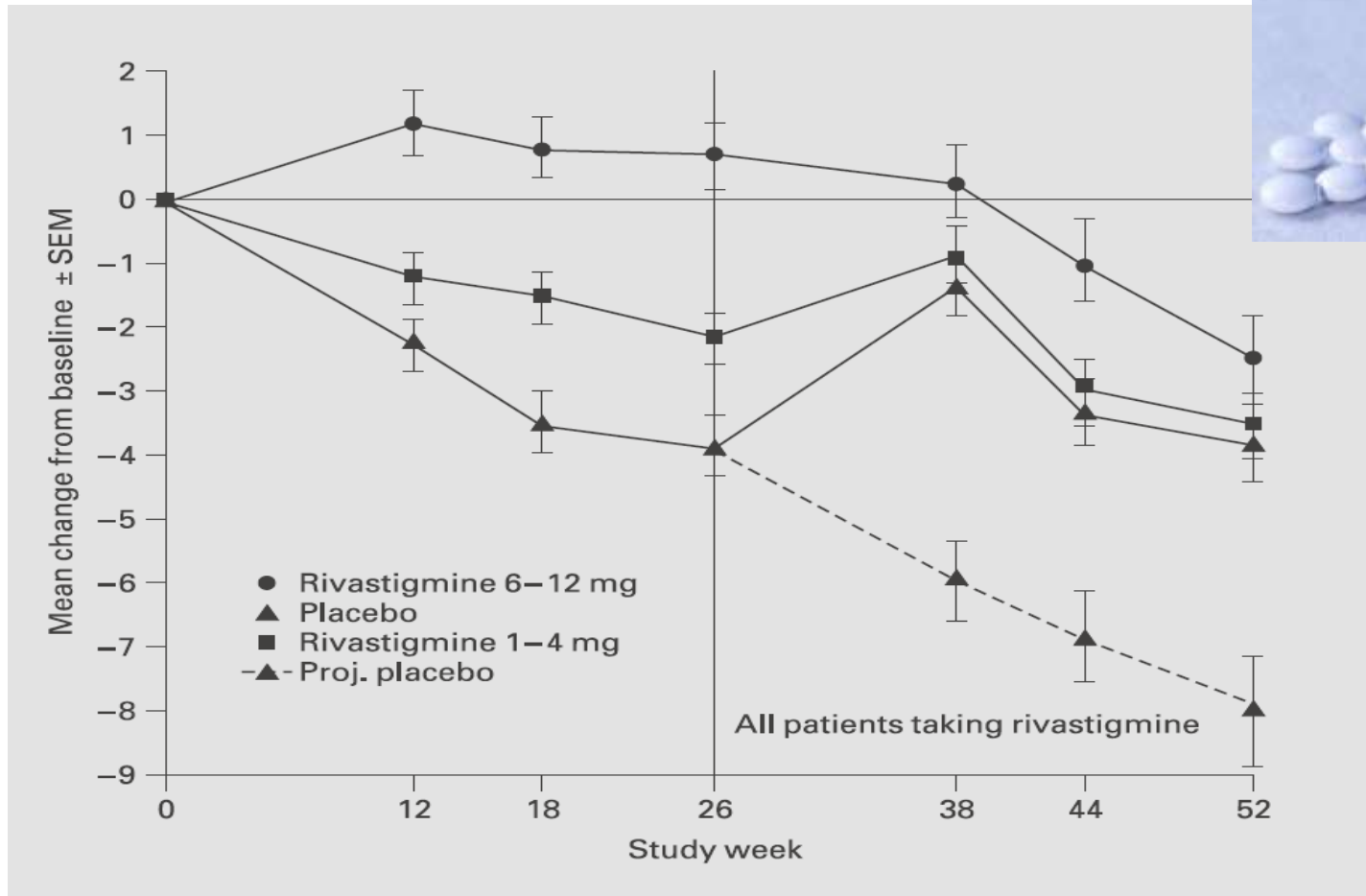


### Wirksam im Bereich

- der kognitiven Leistungen
- der alltagsrelevanten Fähigkeiten
- Verhaltensauffälligkeiten



# Therapie der Alzheimerdemenz



*Farlow et al. Eur Neurol 2000*

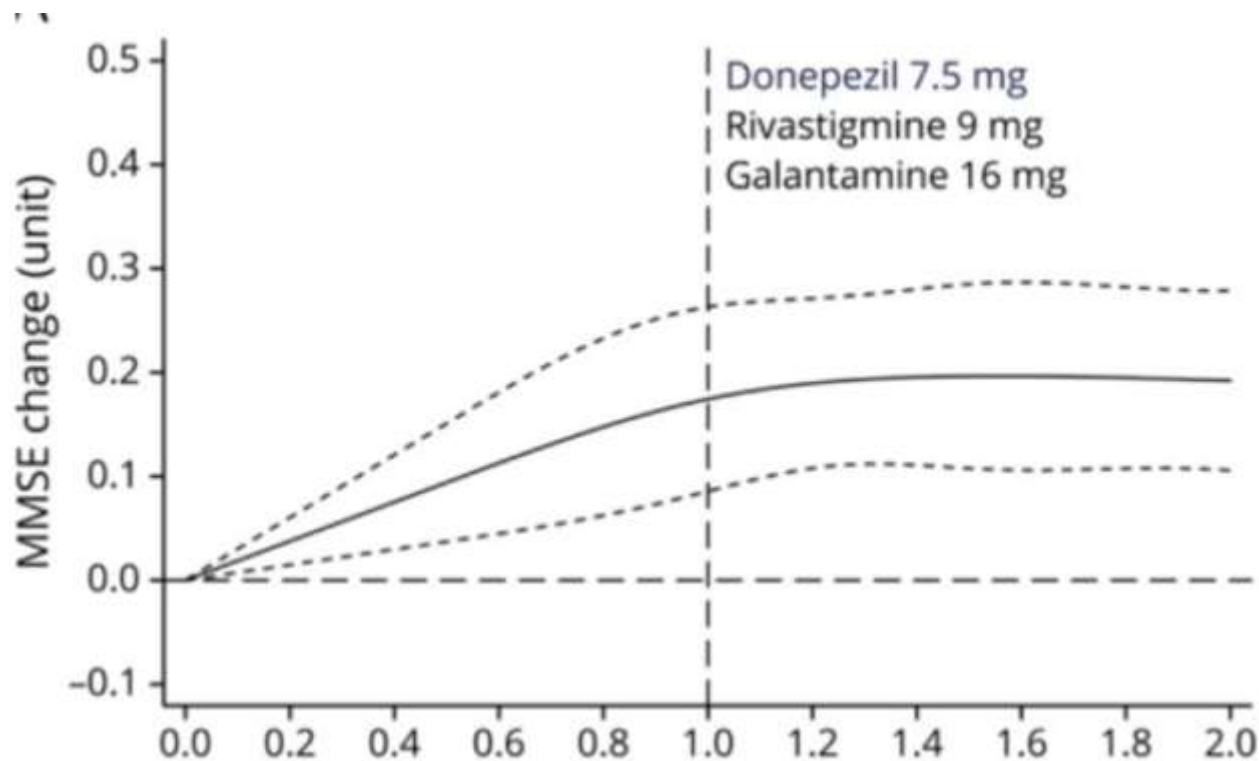
## Acetylcholinesterasehemmer



- Höchste Verträgliche Dosis anstreben!
- Fortlaufend einnehmen!
- Keine klinische Überlegenheit einer Substanz nachweisbar *(Birks, Cochrane Database Syst Rev 2006)*
- Wechsel zwischen den Substanzen erwägen, falls Verhältnis Nutzen/NW zweifelhaft *(Gauthier et al. Curr Med Res Opin 2003)*

# Update: Therapie der Alzheimererkrankung

- Daten des schwedischen Demenzregisters
- Beginn mit ChEIs <3 Monaten nach der Demenzdiagnose
- 11 652 ChEI-Nutzer vs. 5 826 Nicht-Nutzer





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



**Prof. Dr. med. Thomas Duning**  
Gesundheit Nord gGmbH  
Klinikverbund Bremen

Klinik für Neurologie  
mit Institut für klinische Neurophysiologie  
und Neurologische Frührehabilitation

[thomas.duning@gesundheitnord.de](mailto:thomas.duning@gesundheitnord.de)

**1904**  
foundation year

**2000**  
staff

**905**  
beds

**19000**  
patients per year

GESUNDHEIT NORD  
KLINIKVERBUND BREMEN

## Was haben Sie gelernt?

- Sie wissen, wie man heutzutage eine Demenz vom Typ Alzheimer diagnostiziert
- Sie wissen um die Relevanz und kennen die Grenzen der Biomarker bei der Diagnostik
- Sie kennen die häufigsten klinischen Subtypen der Alzheimerkrankheit
- Sie wissen, dass man Demenzen therapieren kann
- Sie kennen neben den zugelassenen Medikamenten die Neuigkeiten bei den kausalen Therapiestrategien