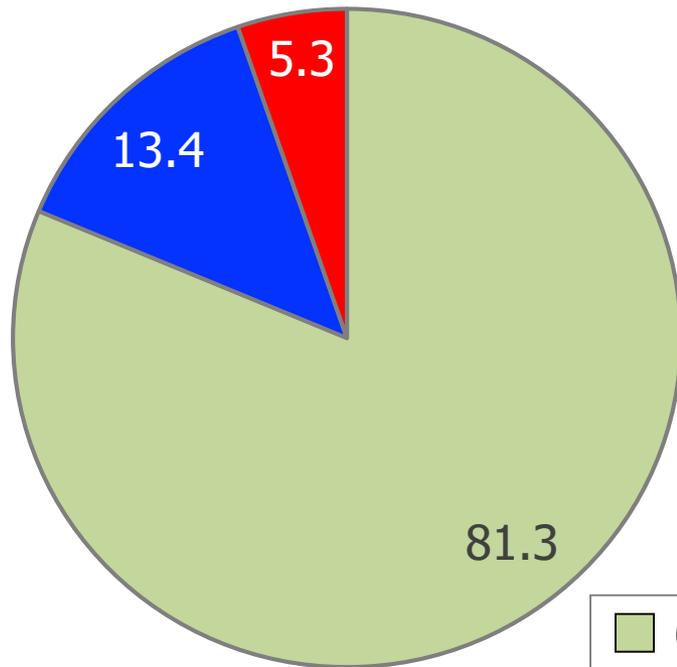


# Demenz

Prof. Dr. phil. Andreas U. Monsch  
Leiter Memory Clinic

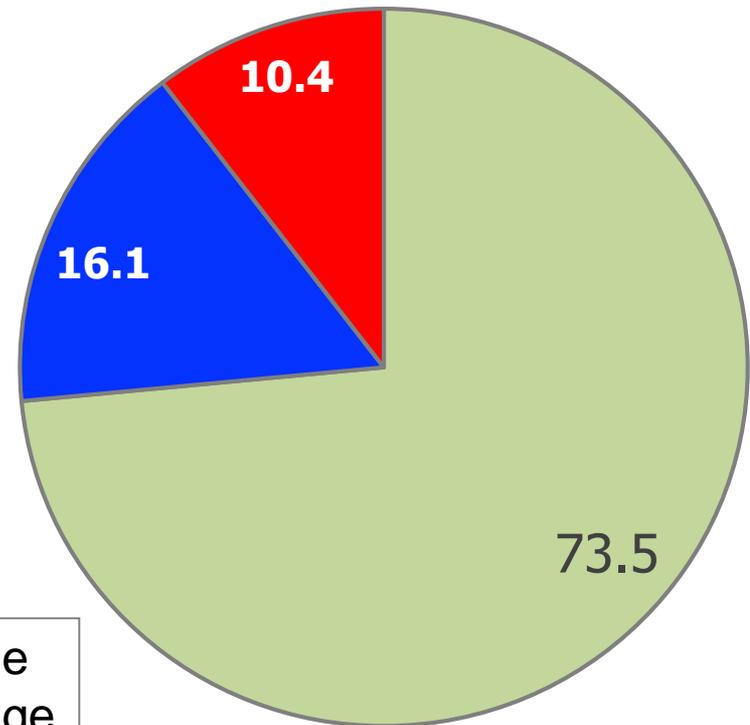
# Altersprofil der Schweiz

**2018**

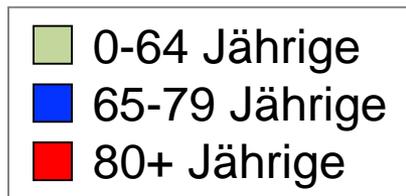


8.4 Millionen

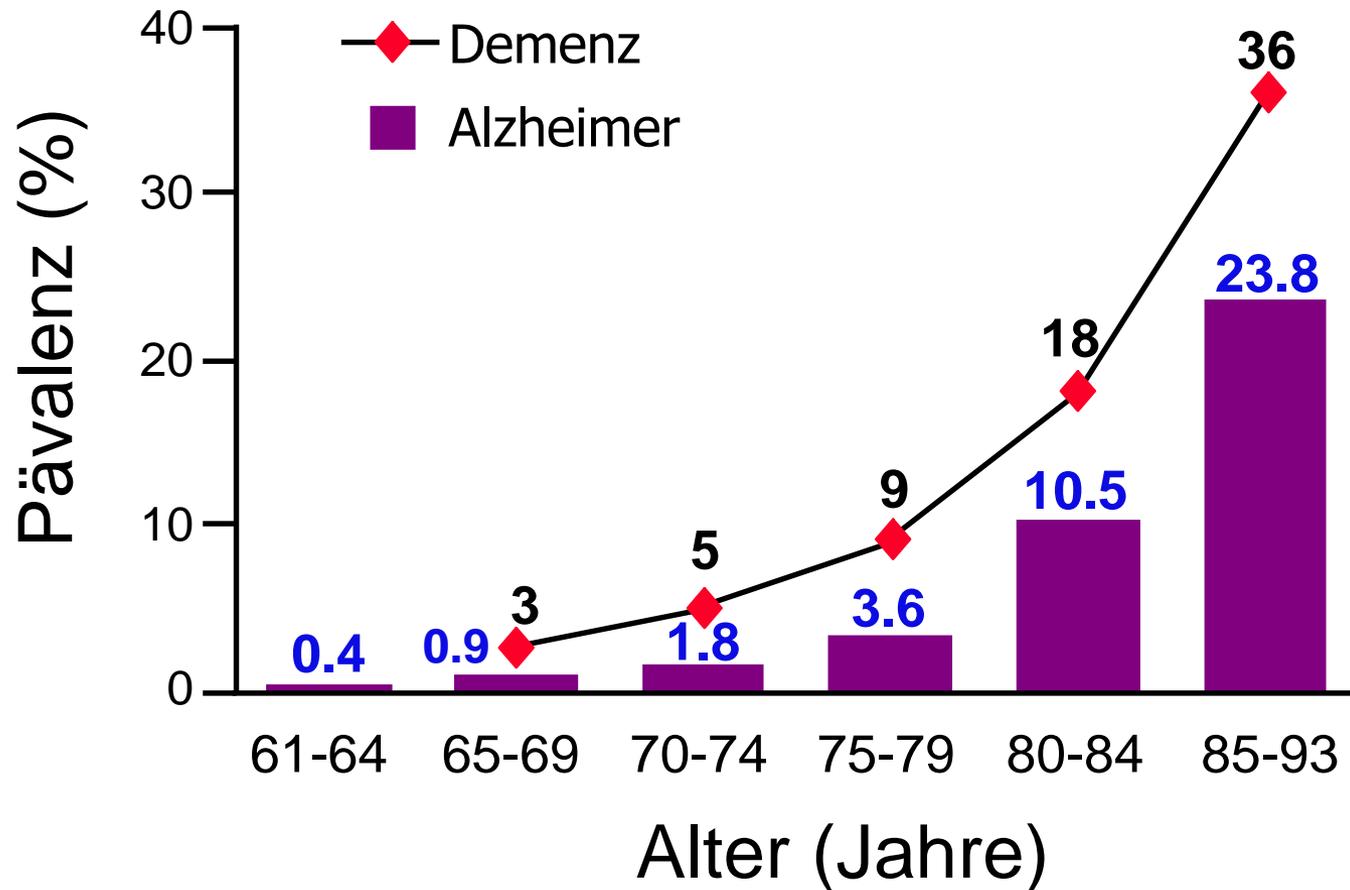
**2045**



10.2 Millionen



# Alter und Prävalenz der Demenz



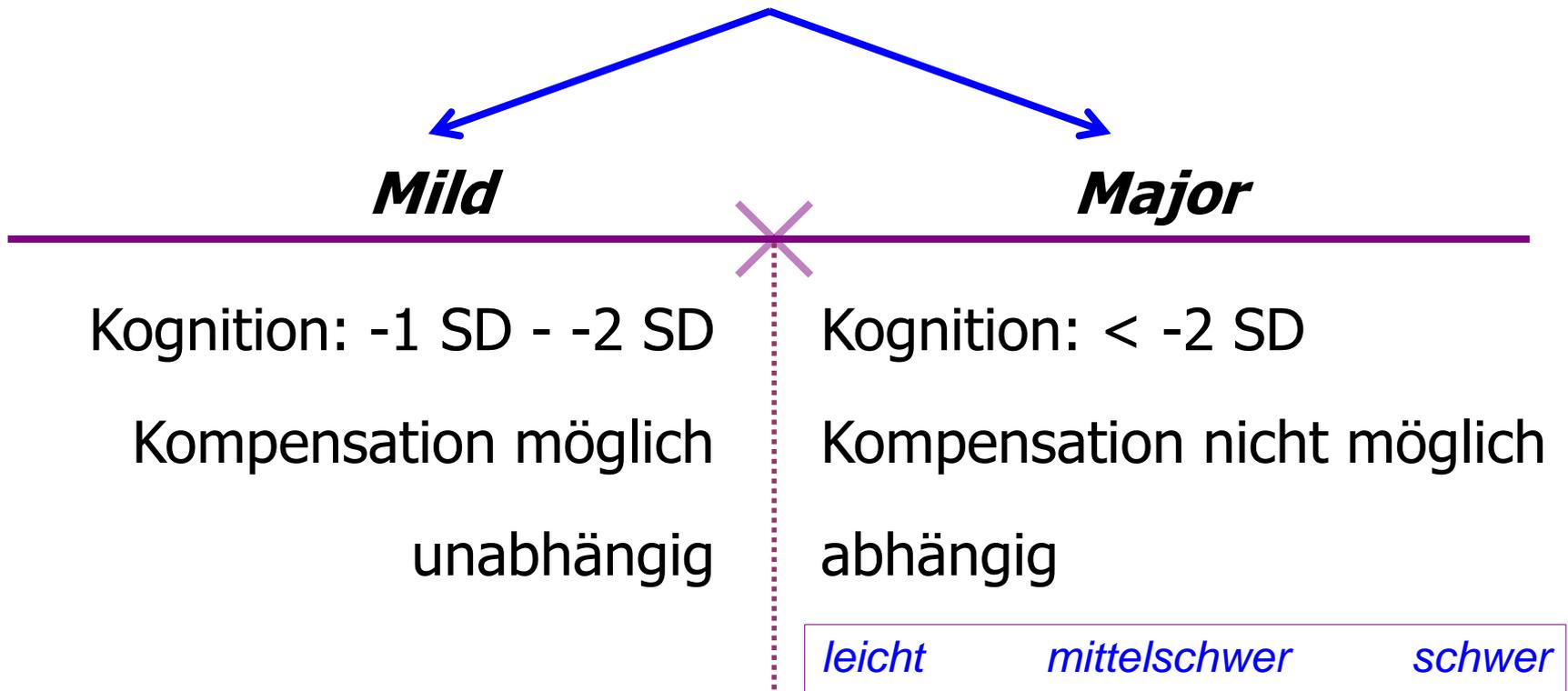
Jorm et al. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(5):465-79.  
Bachman et al. *Neurology* 1992;42(1):115-9.

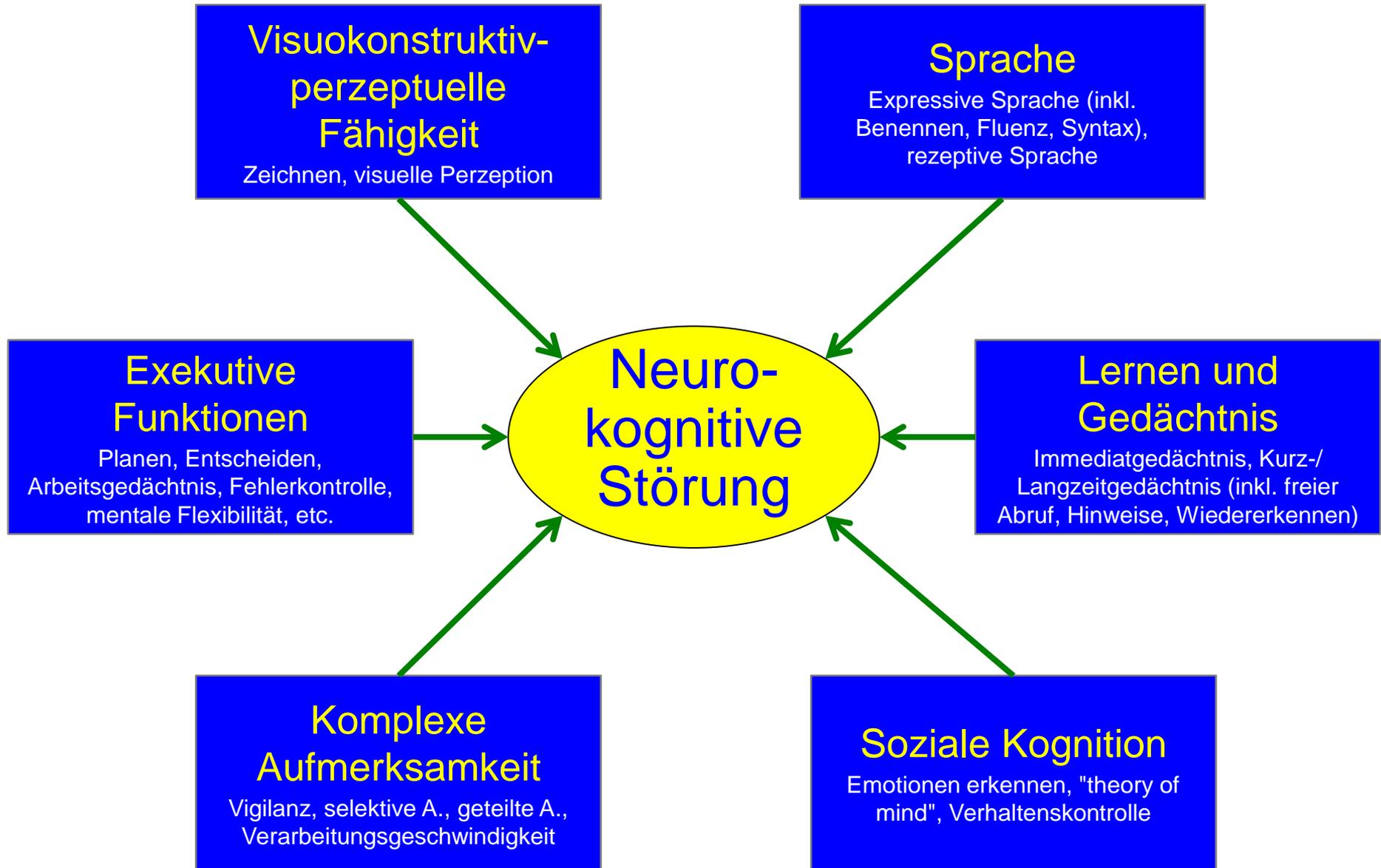
# Zahlen für die Schweiz

- Von den **über 65-Jährigen** sind rund **9%** erkrankt.
- In der Schweiz erkranken jährlich **28'100** Menschen neu an Demenz.
- Nur die  **Hälfte** der Patienten haben eine  **Diagnose**.
- Die Mehrheit sind  **Frauen**.
- **444'000 Angehörige** sind mitbetroffen.
- Zukunft:  
Die Zahlen werden sich von rund 150'000 (2018) auf rund 300'000 (2040)  **verdoppeln**.

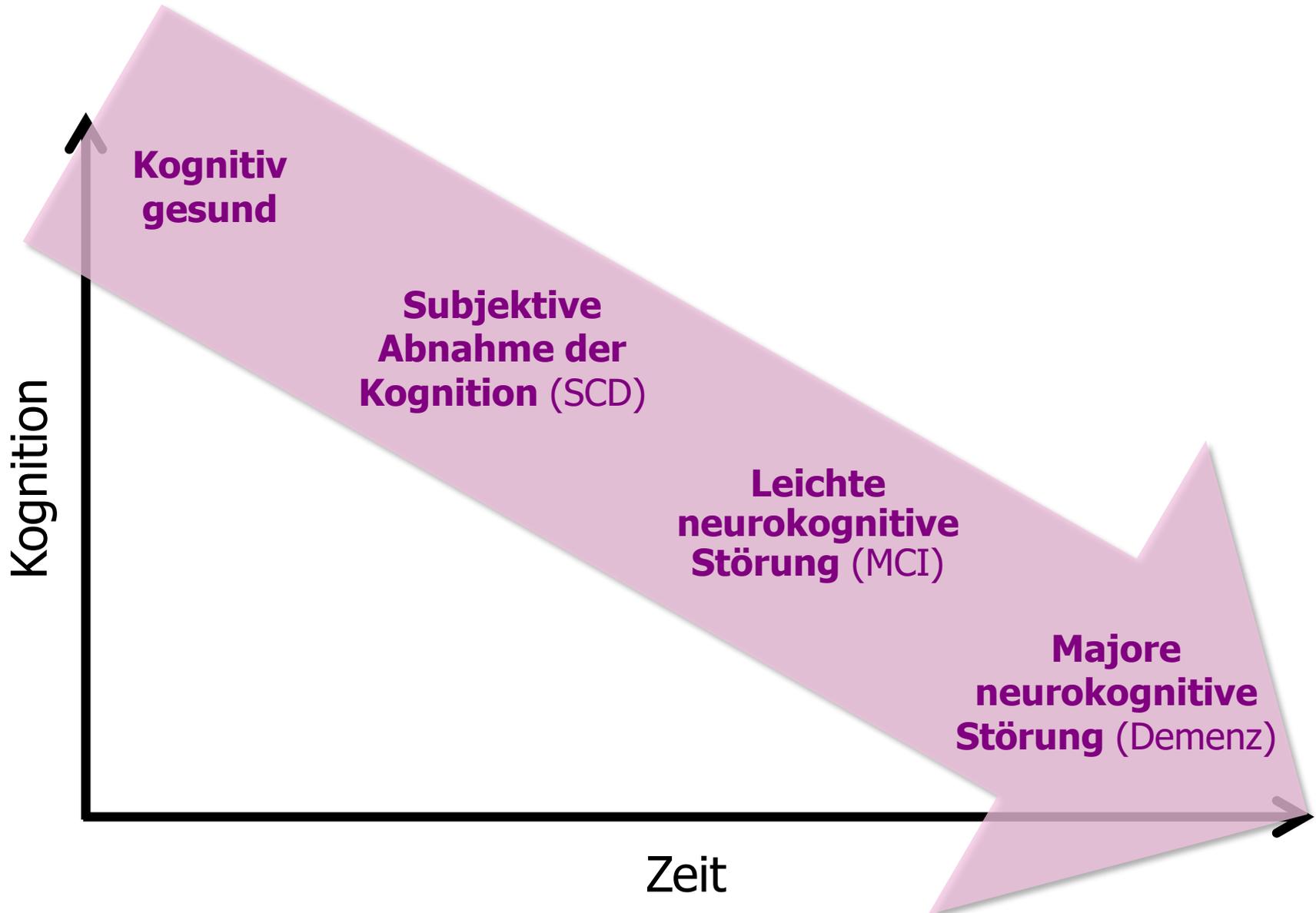
# Neurokognitive Störung

...aufgrund einer AD, VaD, LBD, PCA, HIV, FTLD, etc.



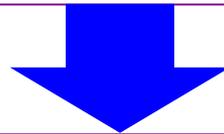


# Ein Kontinuum



# National Institute on Aging – Alzheimer's Association Kriterien

Besteht tatsächlich eine kognitive Störung?

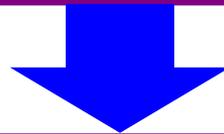


Was ist die wahrscheinlichste Ursache?

Albert et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:270-9.  
McKhann et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:263-9.  
Sperling et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:280-92.

# National Institute on Aging – Alzheimer's Association Kriterien

Besteht tatsächlich eine kognitive Störung?



Was ist die wahrscheinlichste Ursache?

Albert et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:270-9.  
McKhann et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:263-9.  
Sperling et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:280-92.

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

1. Neuropsychologische Untersuchung
2. Medizinisch-neurologische Untersuchung
3. Laboruntersuchungen
4. Bildgebung (üblicherweise MRI)
5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \*
6. Diagnosegespräch
7. (Nachkontrolle)

\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

- 1. Neuropsychologische Untersuchung**
2. Medizinisch-neurologische Untersuchung
3. Laboruntersuchungen
4. Bildgebung (üblicherweise MRI)
5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \*
6. Diagnosegespräch
7. (Nachkontrolle)

\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Beitrag der Neuropsychologie

- **Quantifizierung**

- Frühe Diagnose (Neurokognitive Störung: ja/nein)

- **Typische (kognitive) Ausfallsprofile**

- Beitrag zur Differentialdiagnose

- **Dokumentation**

- Krankheitsverlauf, Behandlungs(miss)erfolge

- **Herausarbeitung erhaltener Funktionen**

- Milieu-Therapie, Betreuung

Deutsche Übersetzung der

**C** onsortium to

**E** stablish a

**R** egistry for

**A** lzheimer's

**D** isease *-Plus*

Neuropsychologischen Testbatterie

# CERAD-Plus: Kognitive Bereiche

---

Tiere aufzählen	→	Verbale Flüssigkeit (sem.)
Bilder benennen	→	Visuelles Benennen
Mini-Mental Status	→	Verschiedene (kurz)
Wortliste - Lernen	→	Lernen, Speichern
Figuren - Abzeichnen	→	Visuo-konstruktive Fähigkeit
Wortliste - Abrufen	→	Verbales Gedächtnis
Wortliste - Wiedererkennen	→	Wiedererkennen
Figuren - Abrufen	→	Nonverbales Gedächtnis
S-Wörter	→	Verbale Flüssigkeit (phon.)
Trail Making Test	→	Geschwindigkeit / exek. Fkt.

---

# Normierung

- Welche Werte erreichen gesunde Personen?
- Wie werden diese Resultate durch
  - das Alter,
  - die Ausbildung,
  - das Geschlechtbeeinflusst?

 Korrektur für die Praxis

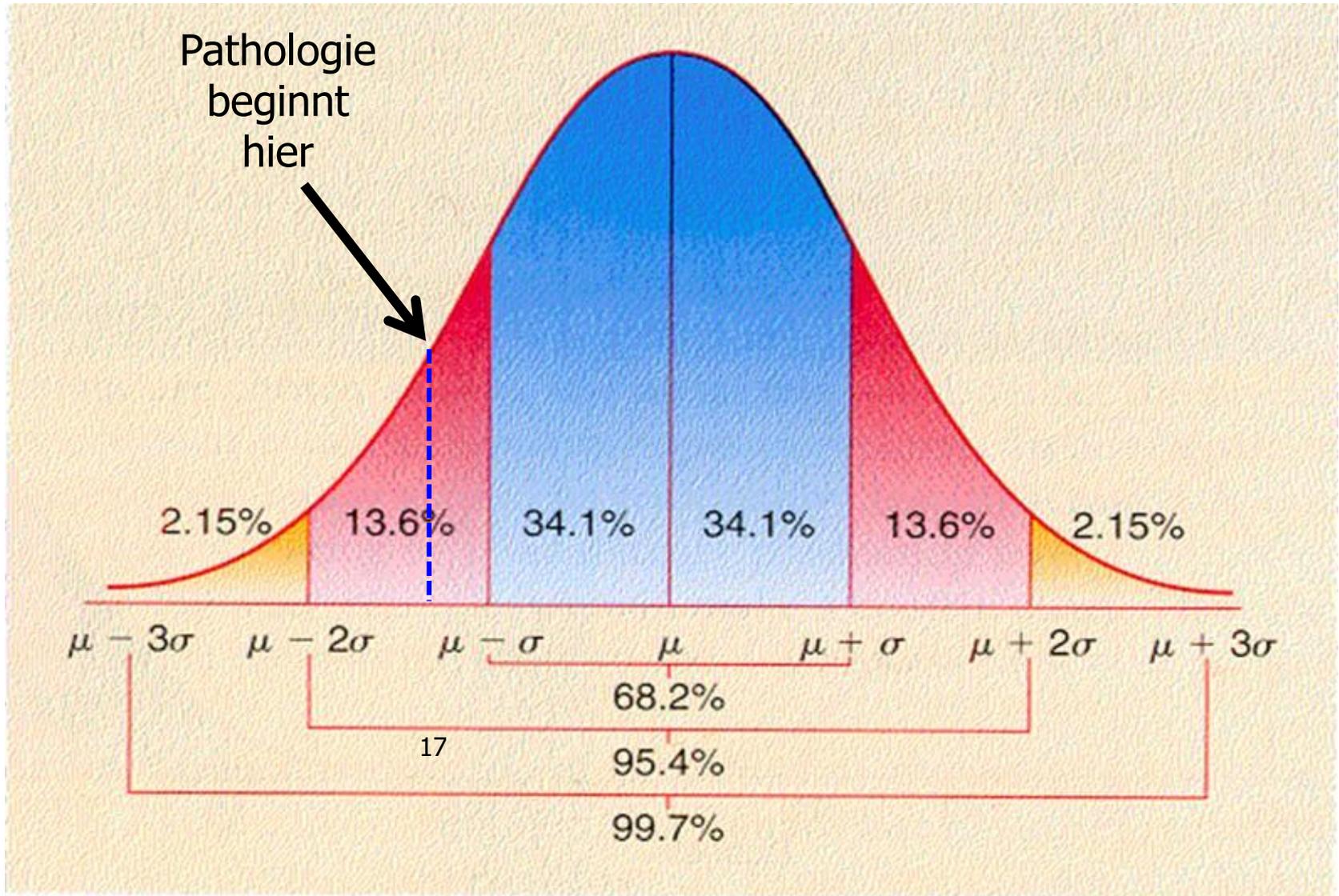
# Normierungsstichprobe

---

N =	1'100
Geschlecht (F/M)	410 / 690
Alter (Jahre)	68.7 ± 7.8
Jahre Ausbildung	12.5 ± 3.0
Mini Mental-Status	28.9 ± 1.1

---

# Beurteilung der kognitiven Leistung

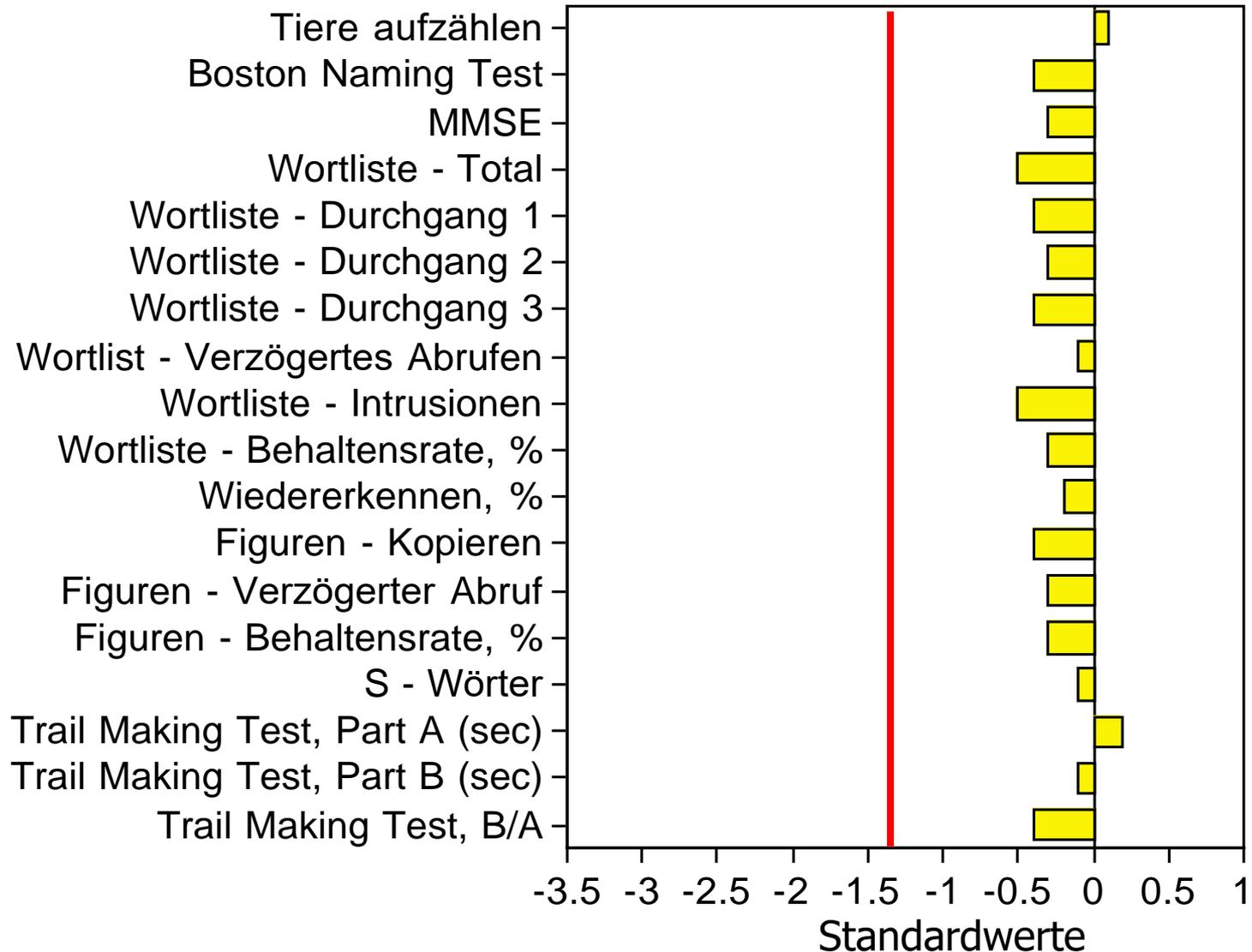


## 2 Patienten erzielen folgende Resultate:

<b>Variable</b>	<b>Wert</b>	<b>Maximum</b>
Tiere aufzählen	17	n/a
Boston Naming Test	13	15
MMSE	27	30
Wortliste - Total	14	30
Wortliste - Durchgang 1	3	10
Wortliste - Durchgang 2	5	10
Wortliste - Durchgang 3	6	10
Wortliste - Verzögertes Abrufen	4	10
Wortliste - Intrusionen	1	0
Wortliste - Behaltensrate, %	67	100
Wiedererkennen, %	95	100
Figuren - Kopieren	10	11
Figuren - Verzögerter Abruf	7	11
Figuren - Behaltensrate, %	70	100
S - Wörter	7	n/a
Trail Making Test, Part A (sec)	55	n/a
Trail Making Test, Part B (sec)	190	n/a
Trail Making Test, B/A	3.5	n/a

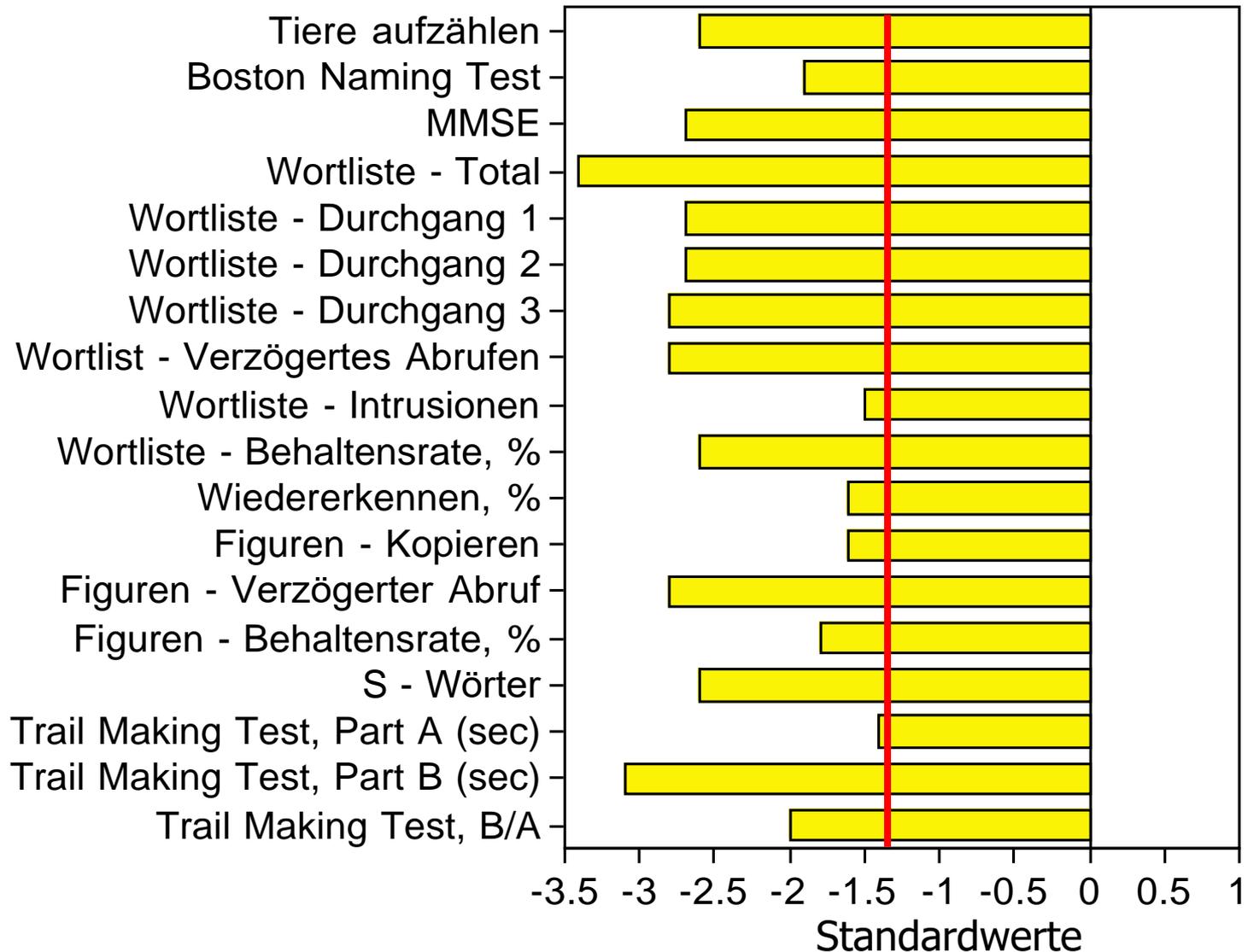
# Patient 1:

**Mann, 88 Jahre alt, 9 Jahre Ausbildung**



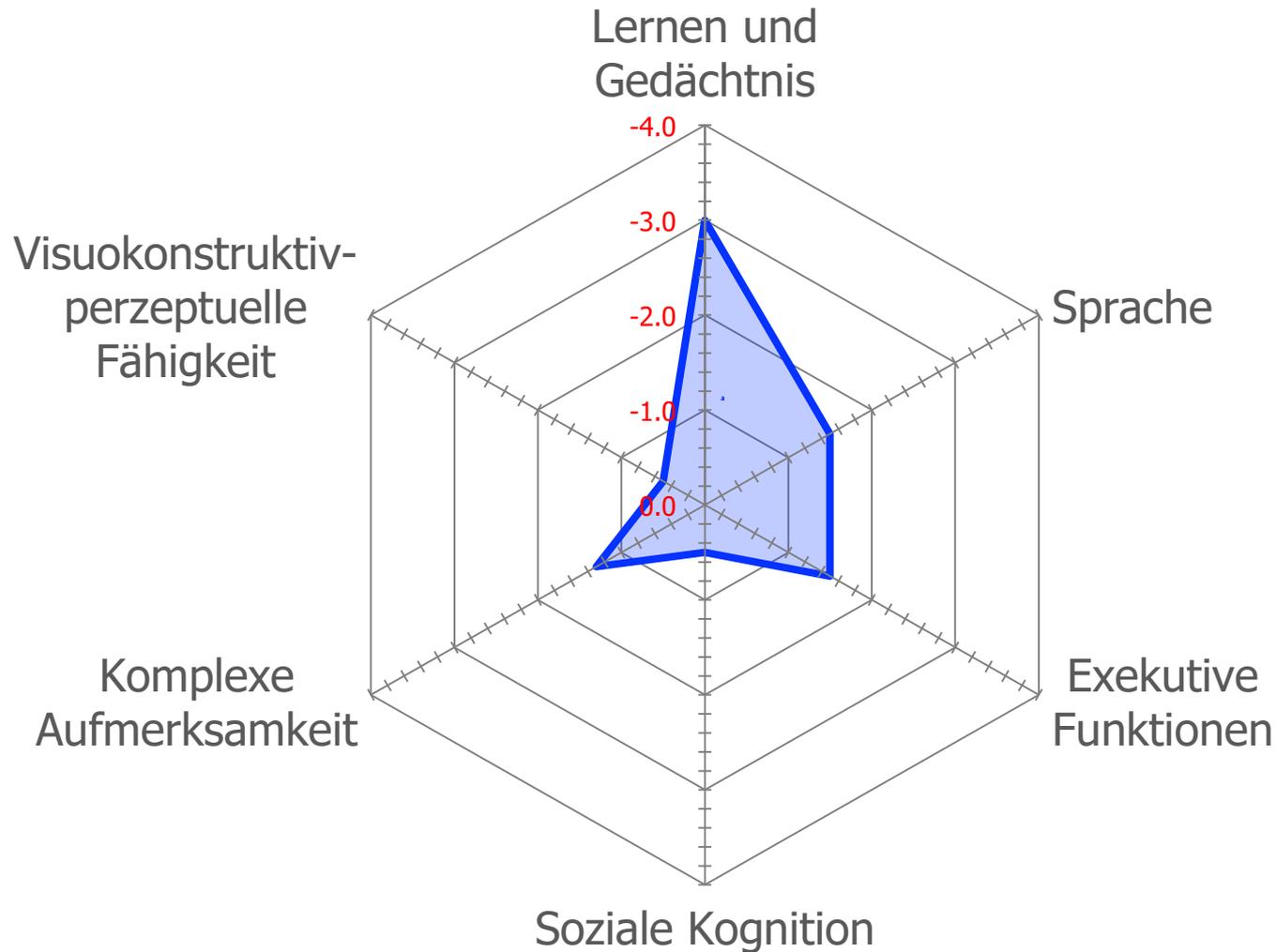
# Patient 2:

**Frau, 60 Jahre alt, 20 Jahre Ausbildung**



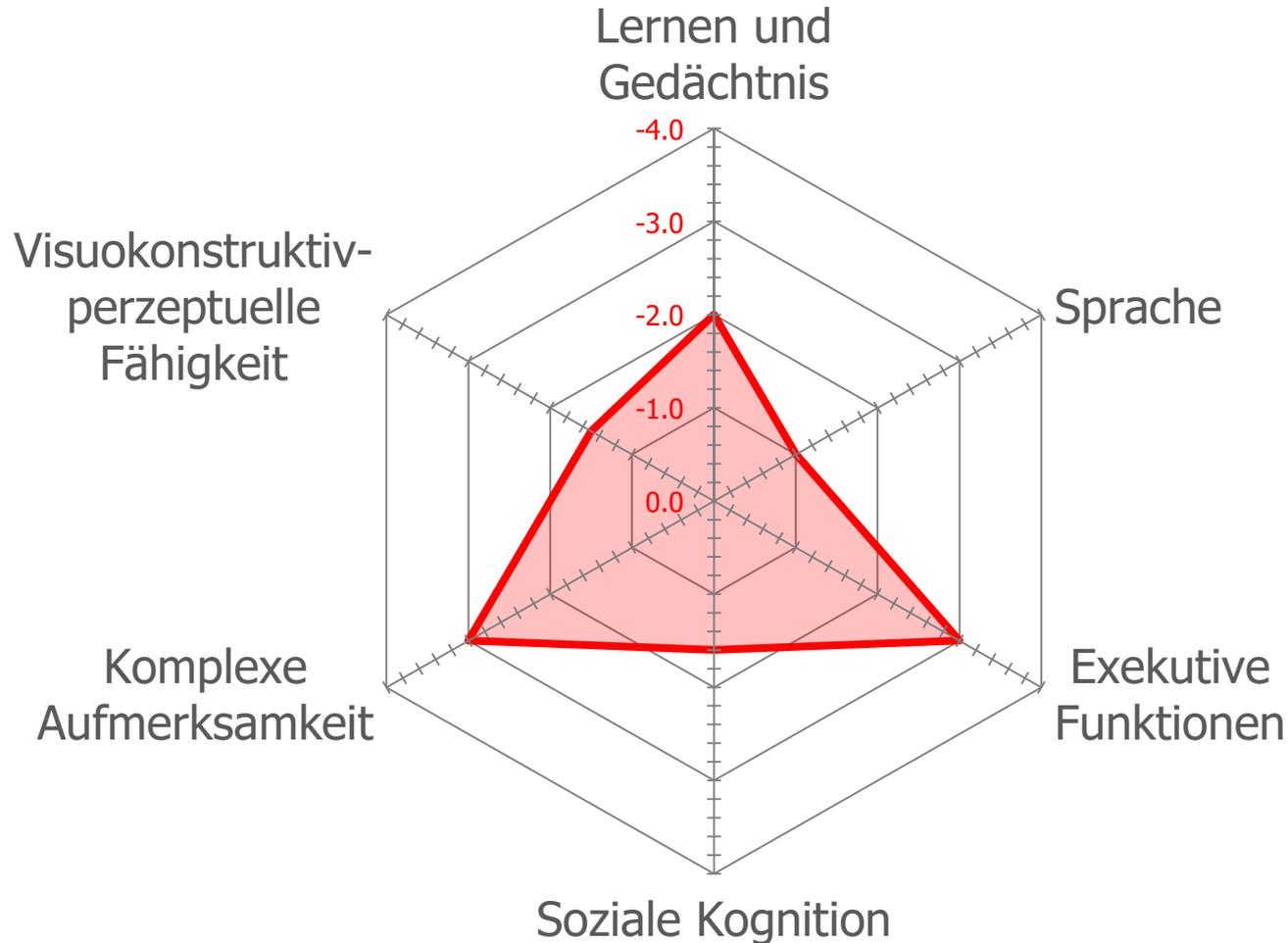
# Leichte Alzheimer Krankheit

## Prototypisches Profil



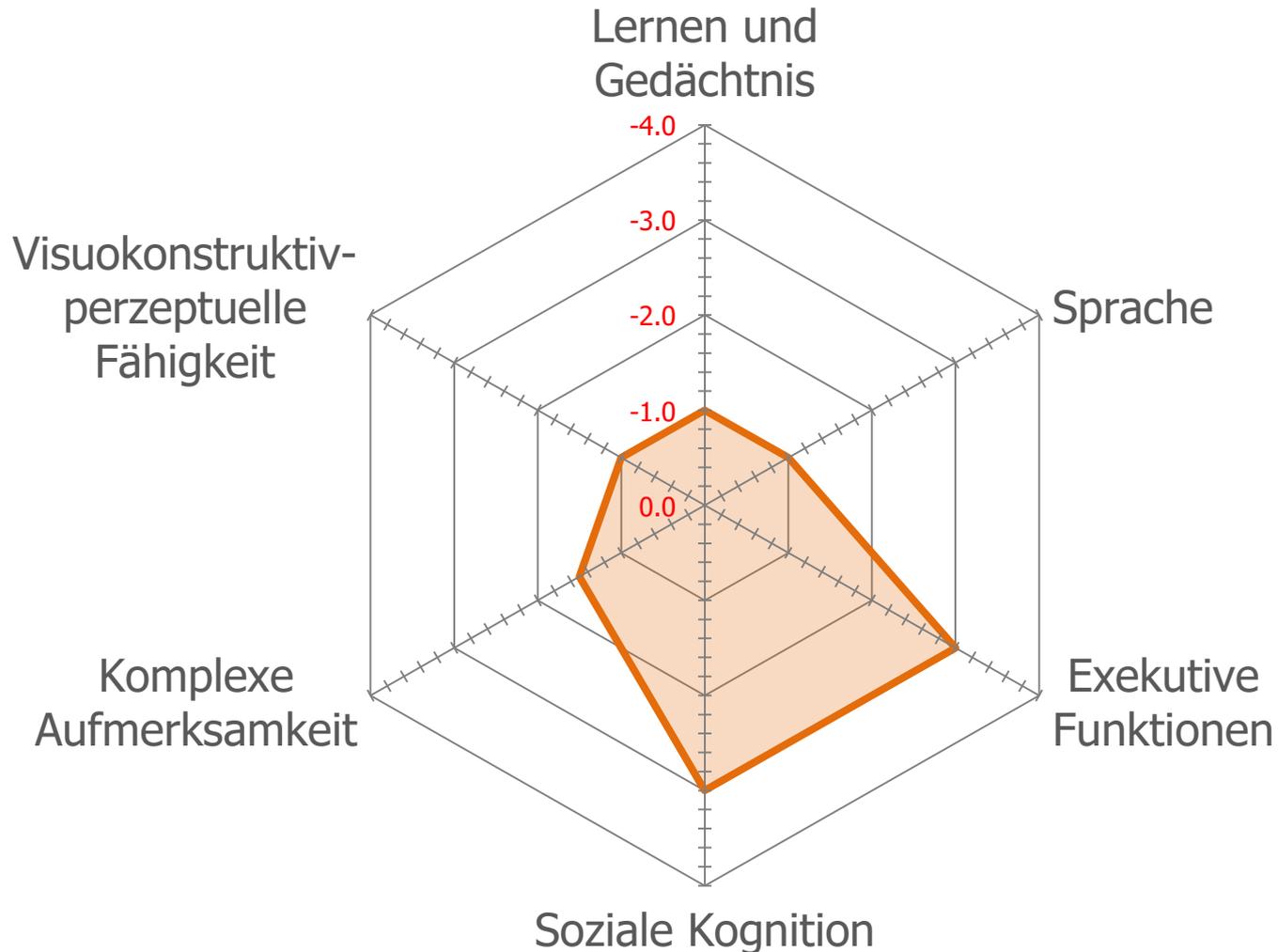
# Leichte Huntington Krankheit

## Prototypisches Profil



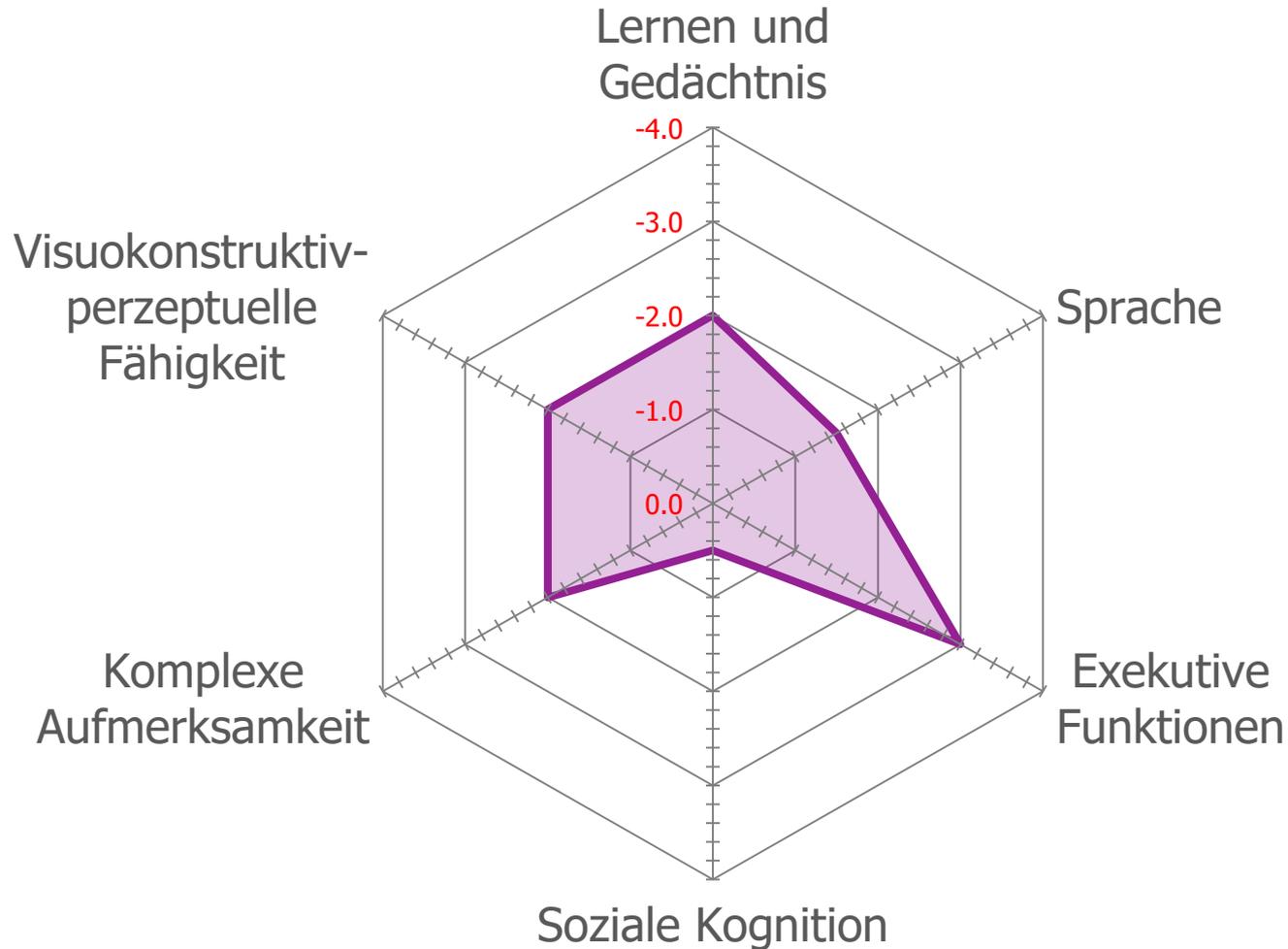
# Leichte Verhaltensvariante der fronto-temporalen Demenz

## Prototypisches Profil



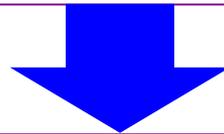
# Leichte Parkinson Demenz

## Prototypisches Profil



# National Institute on Aging – Alzheimer's Association Kriterien

Besteht tatsächlich eine kognitive Störung?



Was ist die wahrscheinlichste Ursache?

Albert et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:270-9.  
McKhann et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:263-9.  
Sperling et al. Alzheimer's & Dementia 2011;7:280-92.

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

1. Neuropsychologische Untersuchung
- 2. Medizinisch-neurologische Untersuchung**
3. Laboruntersuchungen
4. Bildgebung (üblicherweise MRI)
5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \*
6. Diagnosegespräch
7. (Nachkontrolle)

\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

1. Neuropsychologische Untersuchung
2. Medizinisch-neurologische Untersuchung
- 3. Laboruntersuchungen**
4. Bildgebung (üblicherweise MRI)
5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \*
6. Diagnosegespräch
7. (Nachkontrolle)

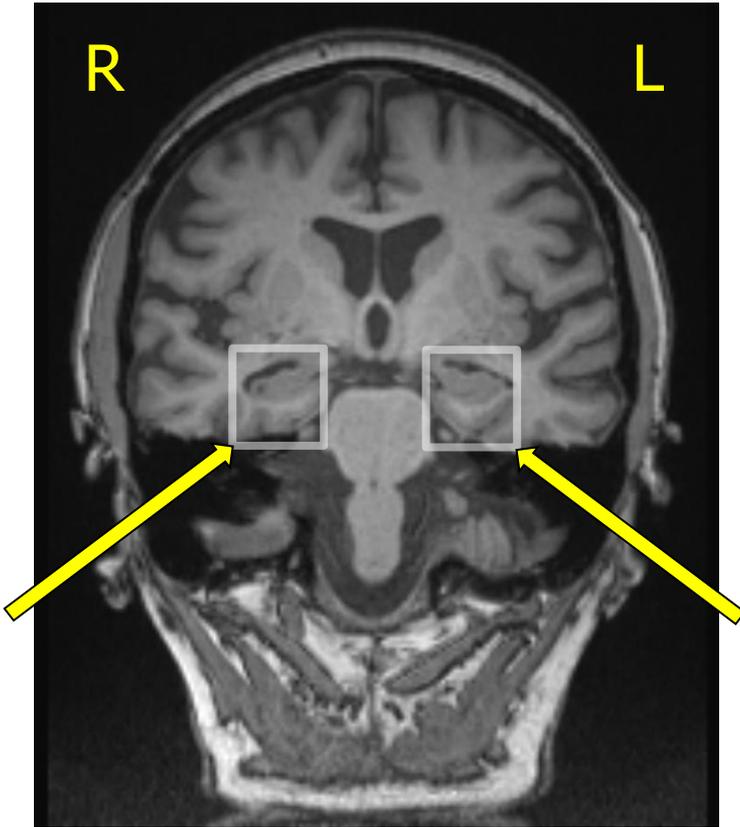
\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

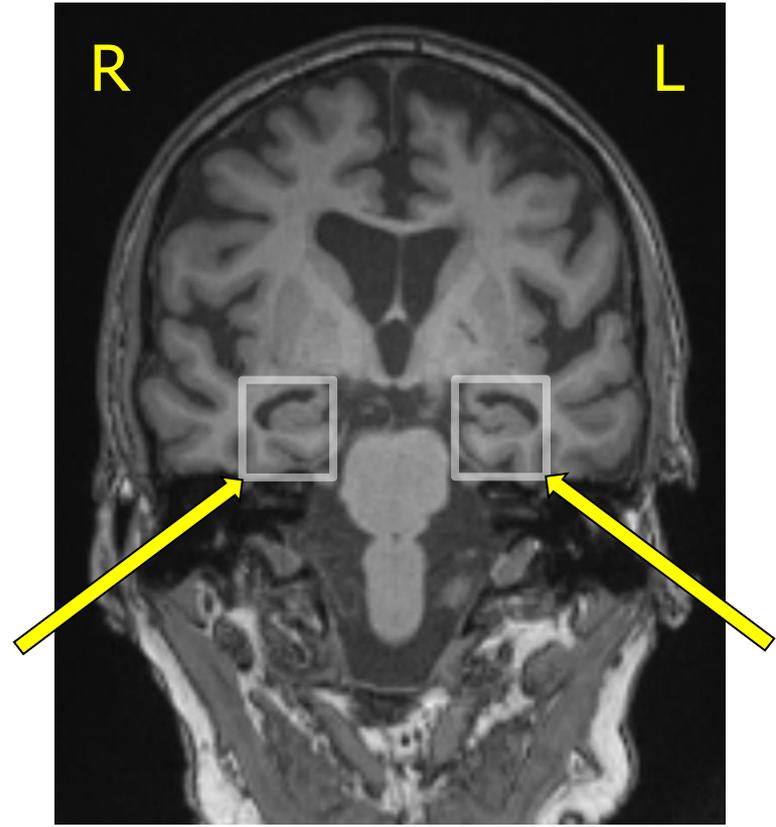
1. Neuropsychologische Untersuchung
2. Medizinisch-neurologische Untersuchung
3. Laboruntersuchungen
- 4. Bildgebung (üblicherweise MRI)**
5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \*
6. Diagnosegespräch
7. (Nachkontrolle)

\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Bildgebung



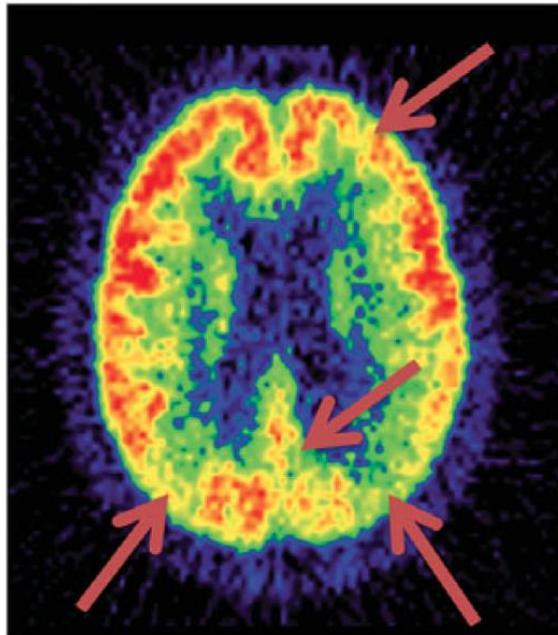
Gesunder Mann (77 J.)



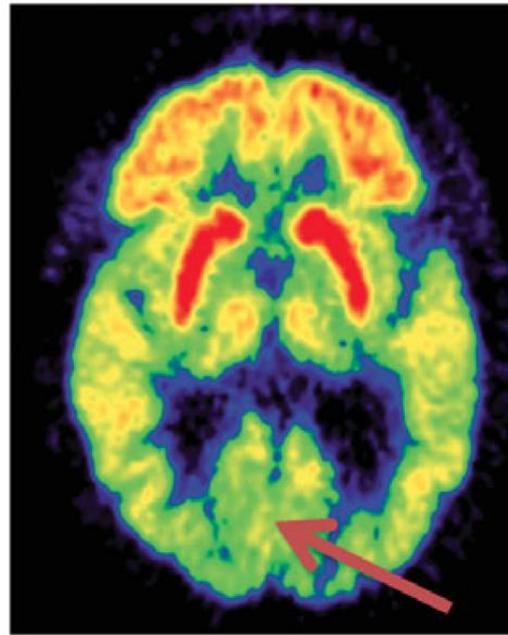
Patient (Mann, 77 J.) mit  
einer Alzheimer Krankheit

# FDG-PET

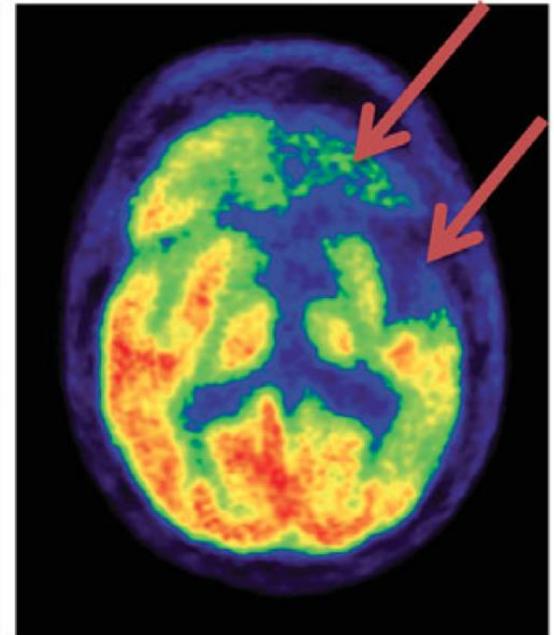
Alzheimer  
Krankheit



Lewy  
Körperchen  
Krankheit



Fronto-  
temporale  
Lobär-  
degeneration



# FDG-PET bei Demenzabklärungen

## Bedingungen für eine kassenpflichtige Leistung:

1. als weiterführende Untersuchung in unklaren Fällen;
2. nach Vorabklärung durch Spezialärzte und -ärztinnen für Geriatrie, Psychiatrie und Neurologie;
3. bis zum Alter von 80 Jahren;
4. bei einem Mini-Mental-Status-Test (MMST) von mindestens 10 Punkten;
5. einer Dauer der Demenz von maximal 5 Jahren;
6. keine vorausgegangene Untersuchung mit PET oder SPECT.

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

1. Neuropsychologische Untersuchung
2. Medizinisch-neurologische Untersuchung
3. Laboruntersuchungen
4. Bildgebung (üblicherweise MRI)
- 5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \***
6. Diagnosegespräch
7. (Nachkontrolle)

\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

1. Neuropsychologische Untersuchung
2. Medizinisch-neurologische Untersuchung
3. Laboruntersuchungen
4. Bildgebung (üblicherweise MRI)
5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \*
- 6. Diagnosegespräch**
7. (Nachkontrolle)

\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Diagnostische Schritte an der Memory Clinic

1. Neuropsychologische Untersuchung
2. Medizinisch-neurologische Untersuchung
3. Laboruntersuchungen
4. Bildgebung (üblicherweise MRI)
5. Interdisziplinäre Diagnosekonferenz \*
6. Diagnosegespräch
- 7. (Nachkontrolle)**

\* *evtl. weitere Untersuchungen*

# Therapiemöglichkeiten

# Pharmakologische Therapie der Alzheimer Krankheit

## *Krankheitsstadium*

## *Medikamentöse Therapie*

Leichte neurokognitive Störung



Ginkgo

Majore neurokognitive Störung



Acetylcholinesterase-Hemmer

Klinische Verschlechterung



Maximale Dosierung (z.B. 15cm<sup>2</sup>)

Mini Mental-Status < 20/30



Memantine (Kombinationstherapie\*)

Lebensende



Stop

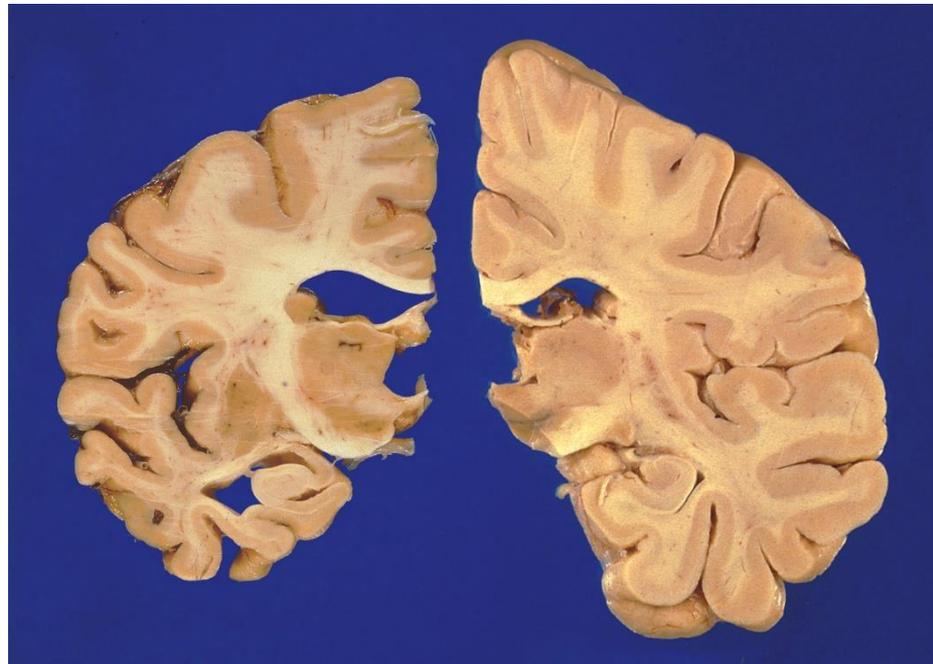
*\* ChE-I + Memantine:  
zulässig, aber nicht  
kassenpflichtig*

# Nicht-medikamentöse Intervention

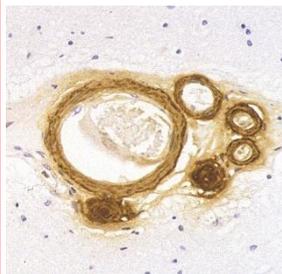
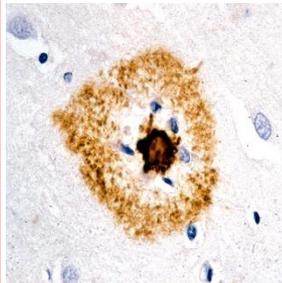
- Gedächtnistraining für Menschen mit Demenz (stadiengerecht)
- Angehörigenberatung (so oft wie nötig)
- Angehörigengruppen (z.B. 1 x Monat)
- Alzheimer-Ferien
- Unterstützung bei der Organisation von Hilfe



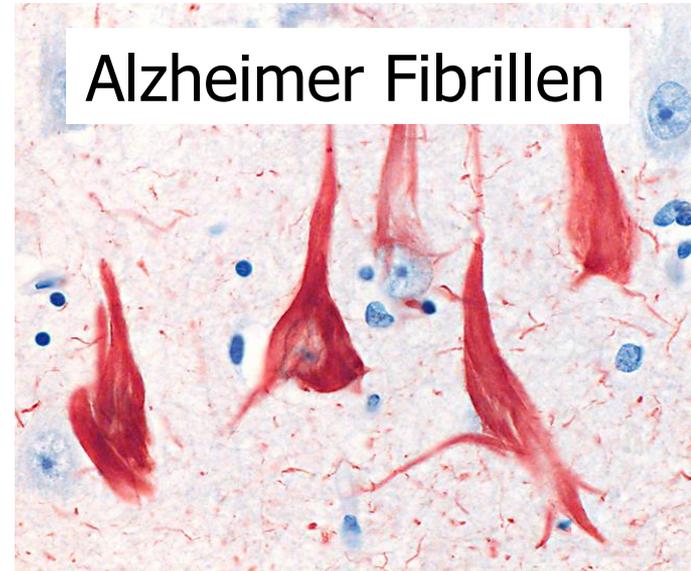
Tel. 061 326 47 95



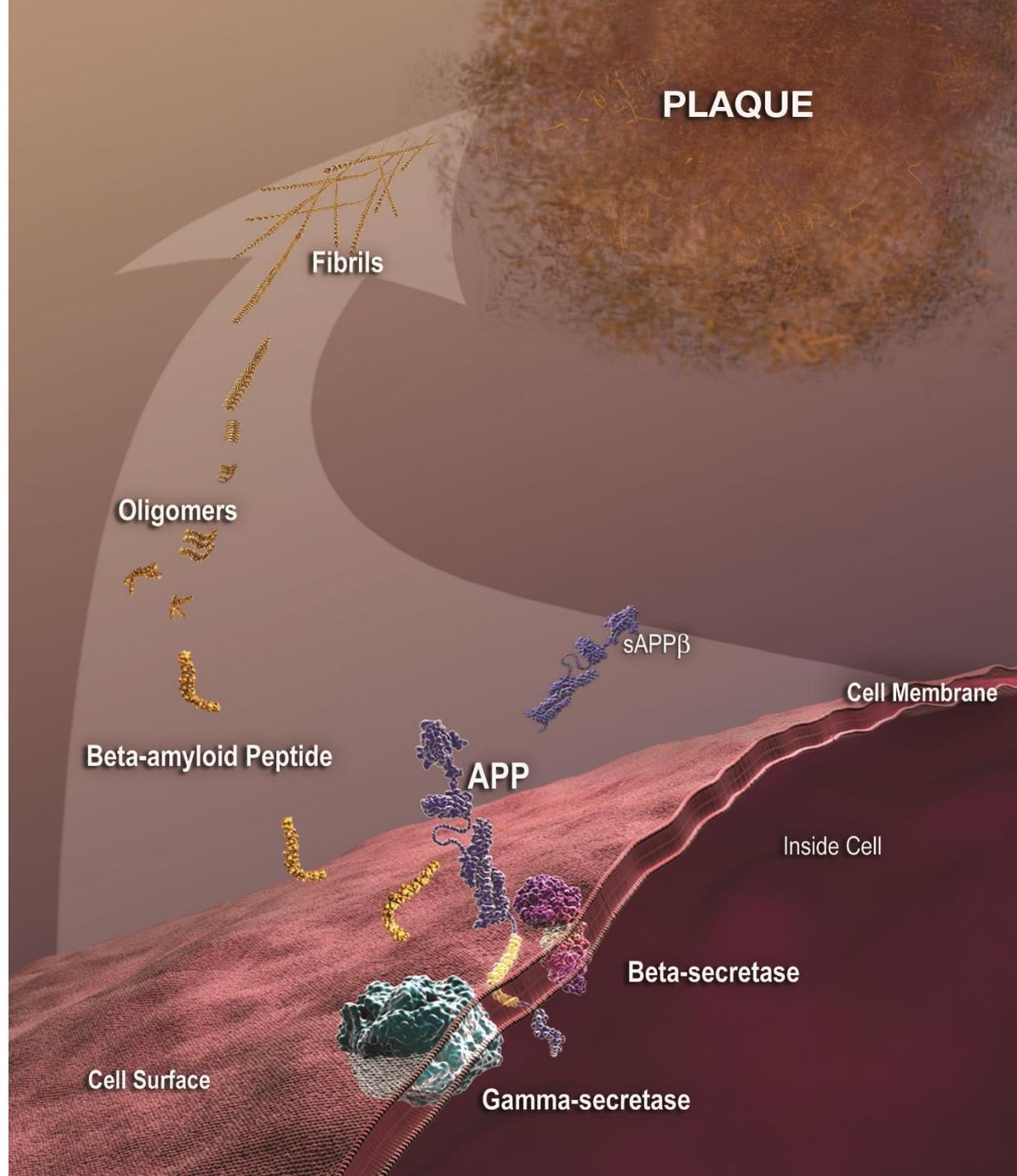
$\beta$ -Amyloid in senilen Plaques

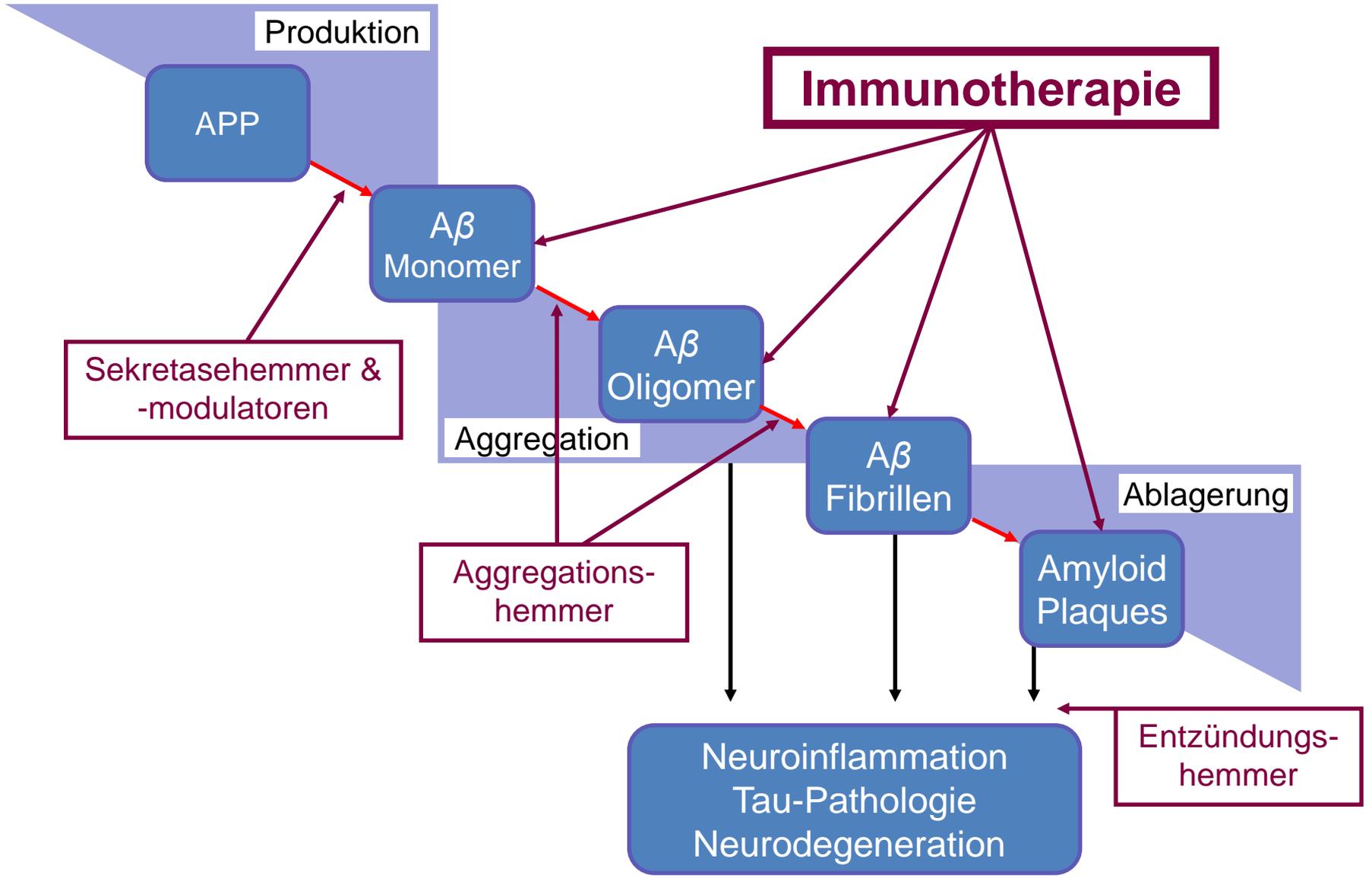


Alzheimer Fibrillen



# Bildung der Amyloid Plaques





2002-2012

# 413 Studien mit 244 Medikamenten

Cummings et al. *Alzheimer's Research & Therapy* 2014, 6:37  
<http://alzres.com/content/6/4/37>



RESEARCH

Open Access

## Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures

Jeffrey L Cummings<sup>1\*</sup>, Travis Morstorf<sup>2</sup> and Kate Zhong<sup>1</sup>

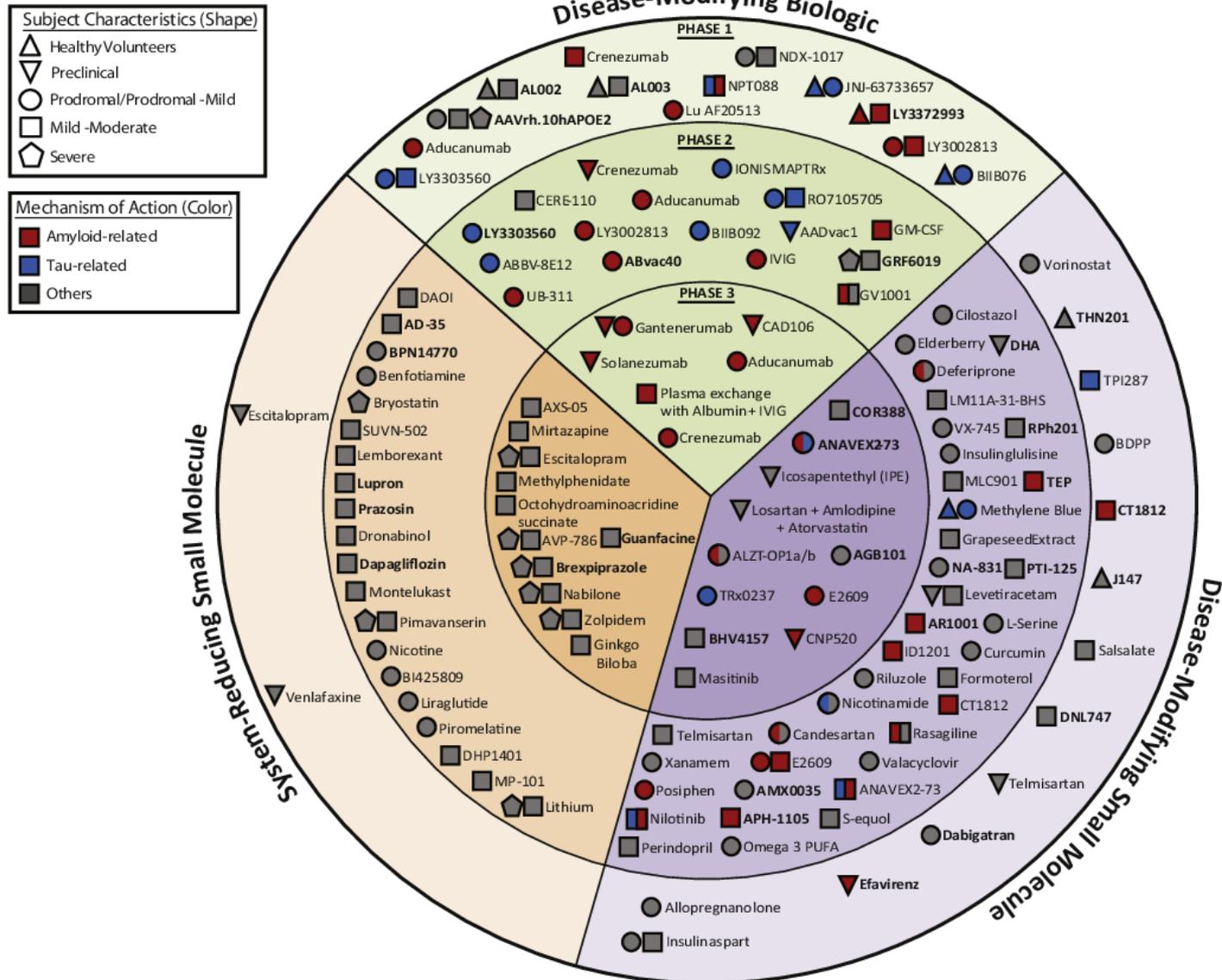
**Misserfolgsrate: 99.6%**

phase to the next. We also reviewed the current AD therapy pipeline.

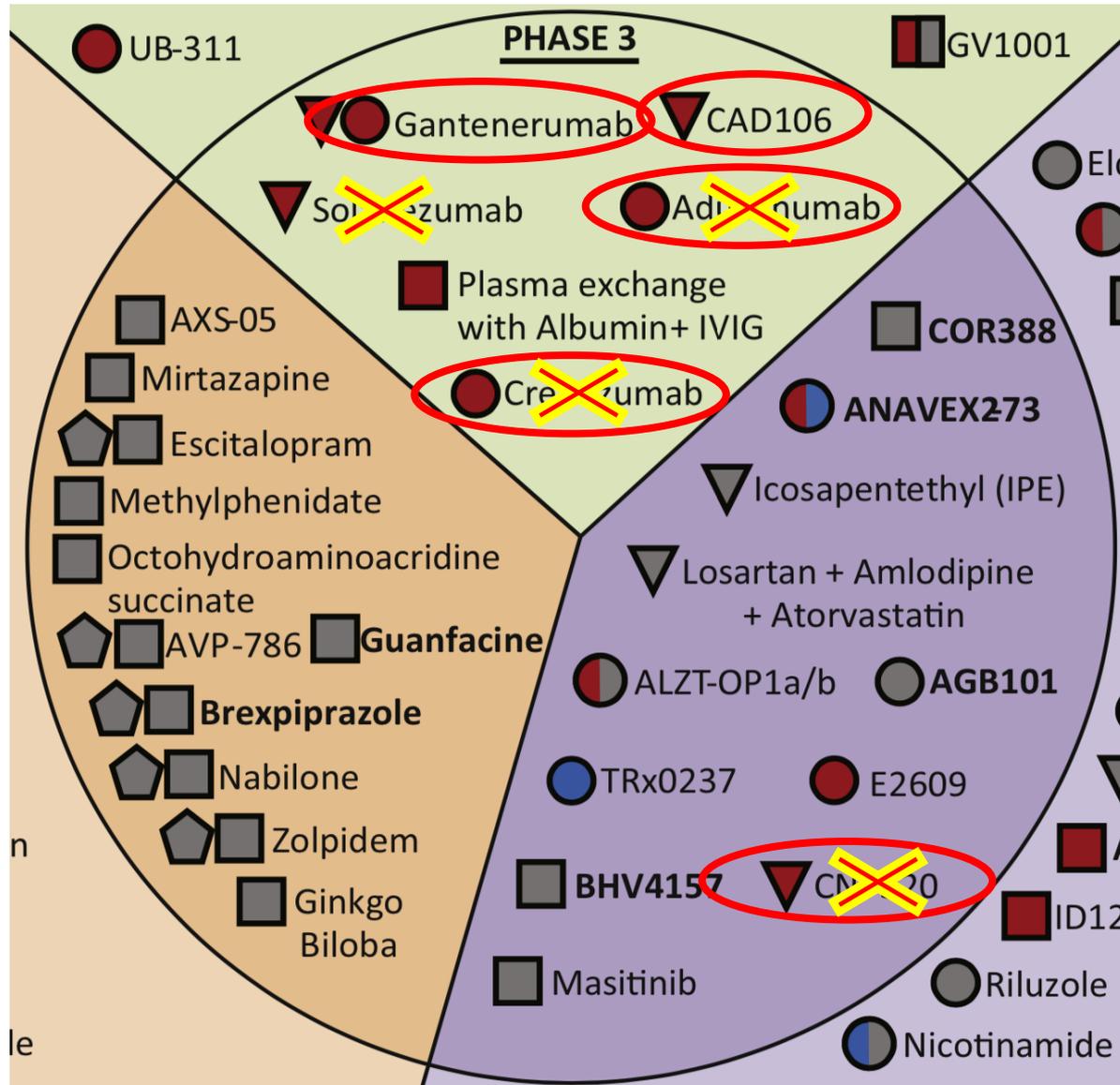
**Results:** During the 2002 to 2012 observation period, 413 AD trials were performed: 124 Phase 1 trials, 206 Phase 2 trials, and 83 Phase 3 trials. Seventy-eight percent were sponsored by pharmaceutical companies. The United States of America (U.S.) remains the single world region with the greatest number of trials; cumulatively, more non-U.S. than U.S. trials are performed. The largest number of registered trials addressed symptomatic agents aimed at improving cognition (36.6%), followed by trials of disease-modifying small molecules (35.1%) and trials of disease-modifying immunotherapies (18%). The mean length of trials increases from Phase 2 to Phase 3, and the number of participants in trials increases between Phase 2 and Phase 3. Trials of disease-modifying agents are larger and longer than those for symptomatic agents. A very high attrition rate was found, with an overall success rate during the 2002 to 2012 period of 0.4% (99.6% failure).

**Conclusions:** The Clinicaltrials.gov database demonstrates that relatively few clinical trials are undertaken for AD therapeutics, considering the magnitude of the problem. The success rate for advancing from one phase to another is low, and the number of compounds progressing to regulatory review is among the lowest found in any therapeutic area. The AD drug-development ecosystem requires support.

# Alzheimer Medikamente in Entwicklung

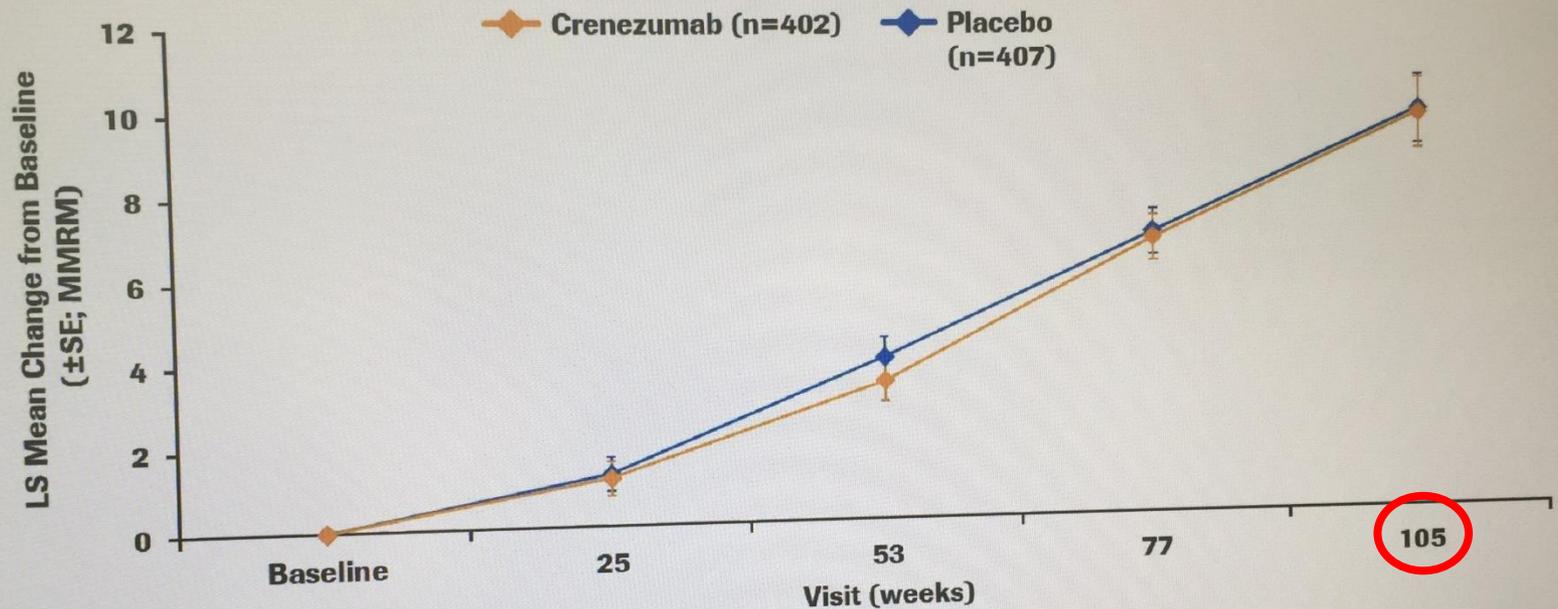


# Alzheimer Medikamente in Entwicklung



# Crenezumab

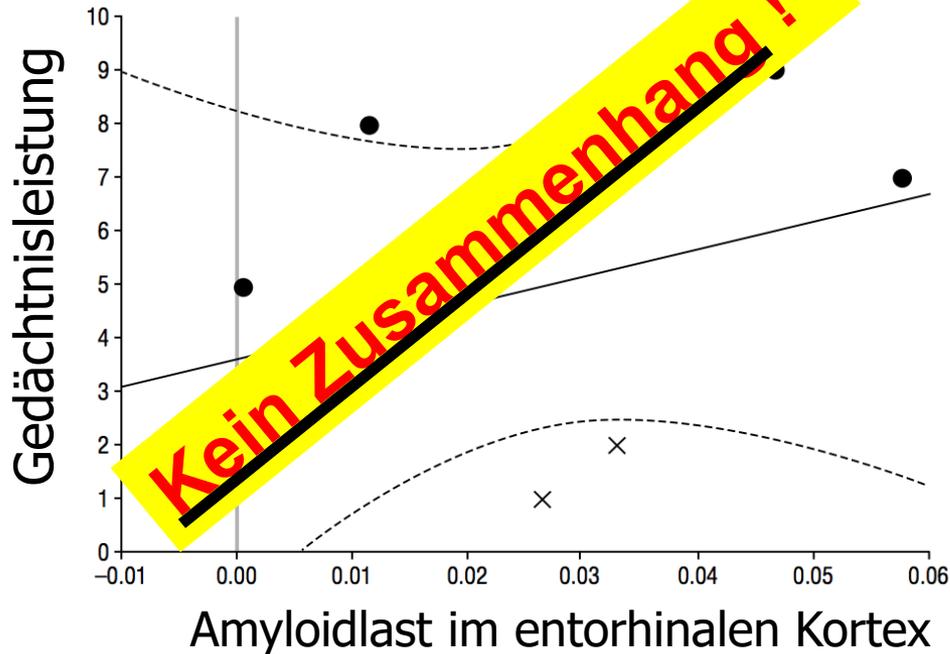
## Change from Baseline in ADAS-Cog13 (mITT)



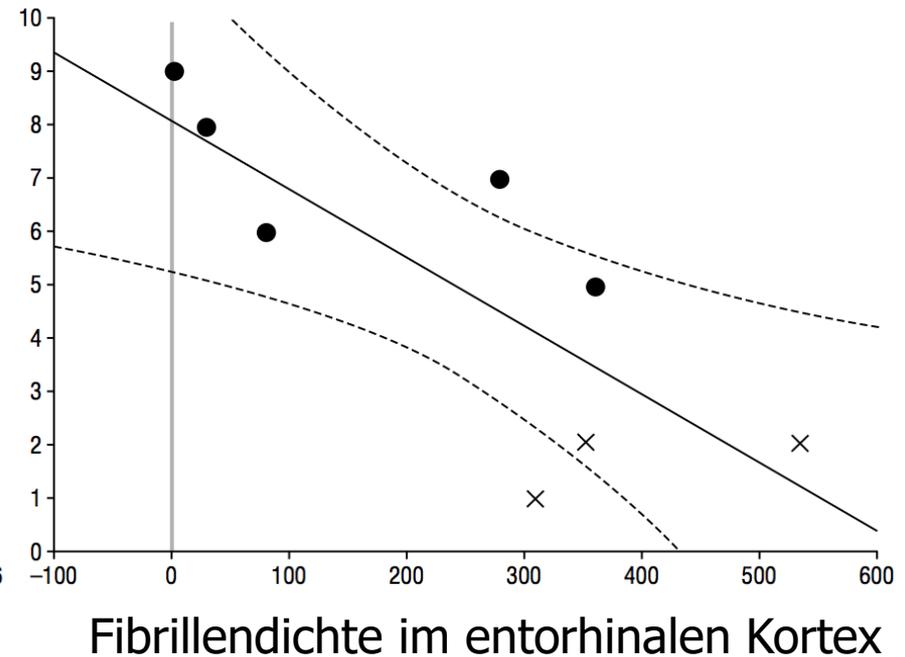
	Baseline	25	53	77	105
Crenezumab (n)	402	385	370	236	63
Placebo (n)	407	383	369	247	65

# Alzheimer Fibrillen korrelieren mit den neuropsychologischen Defiziten

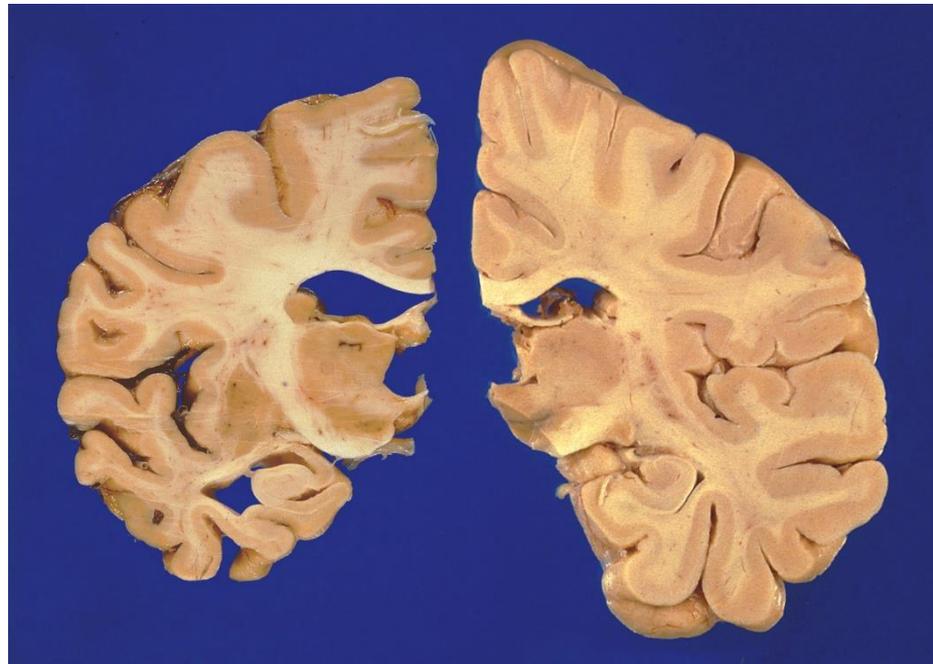
## $\beta$ -Amyloid Plaques



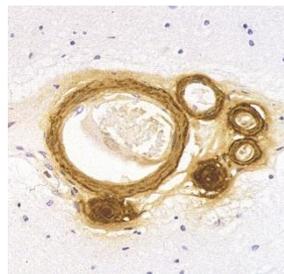
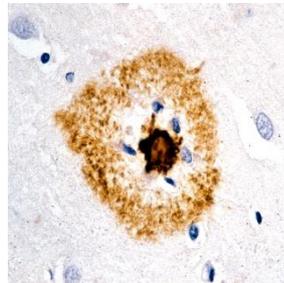
## Alzheimer Fibrillen



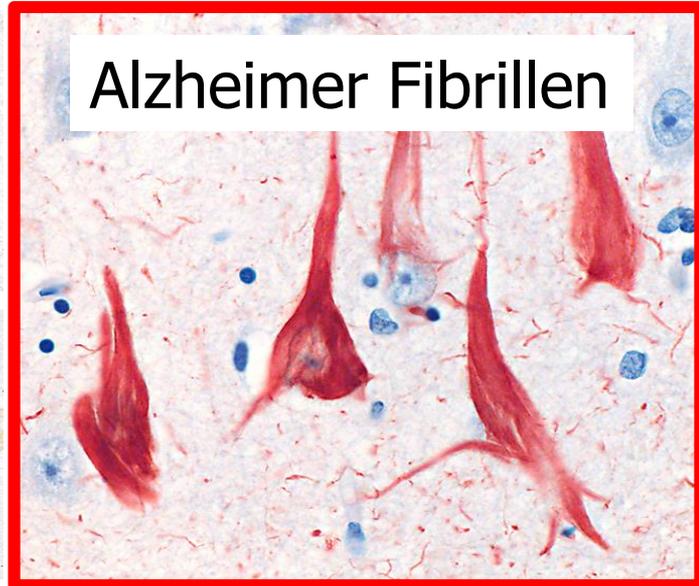
- Kognitiv gesund
- × Leichte kognitive Beeinträchtigung



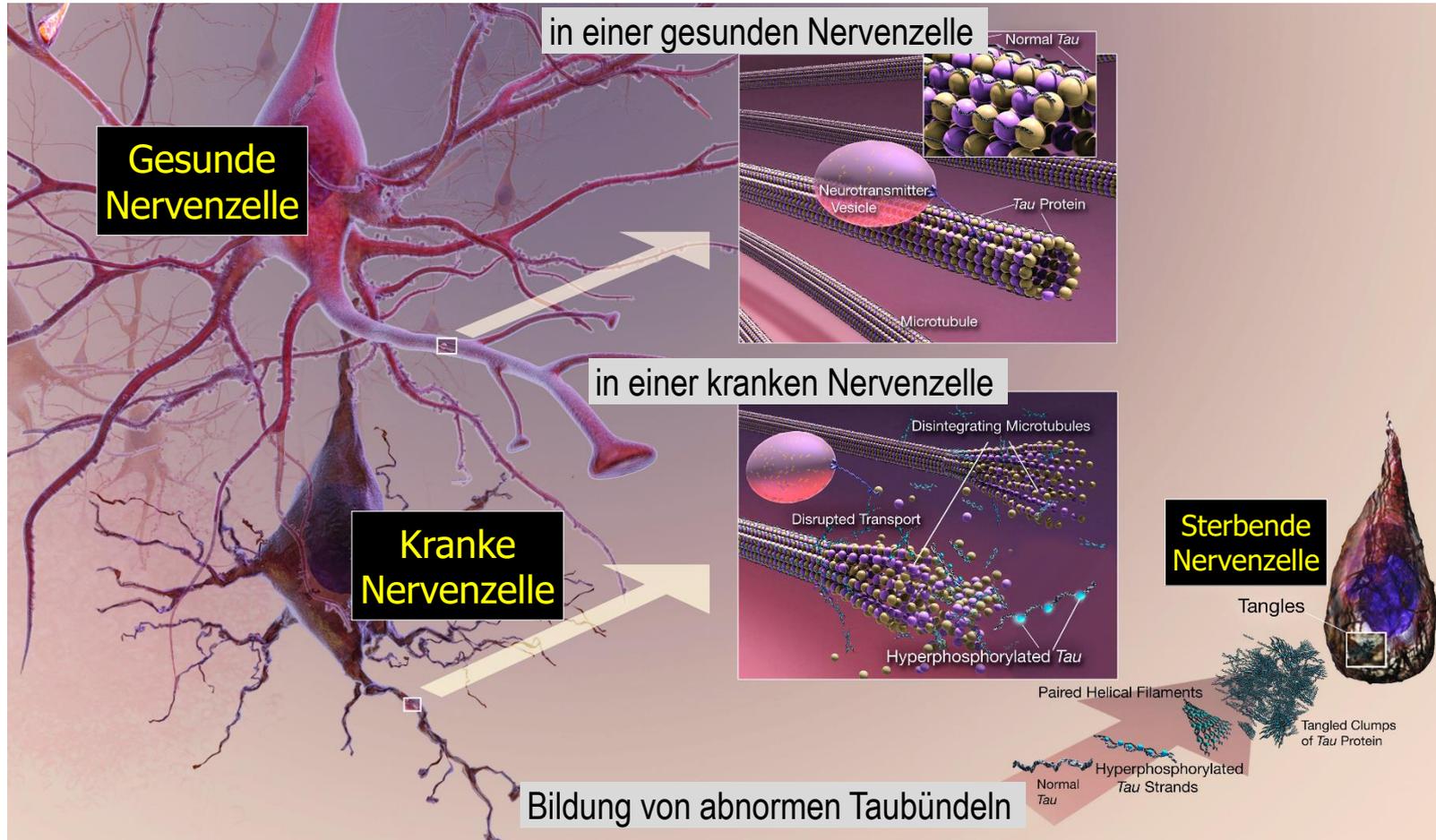
$\beta$ -Amyloid in senilen Plaques



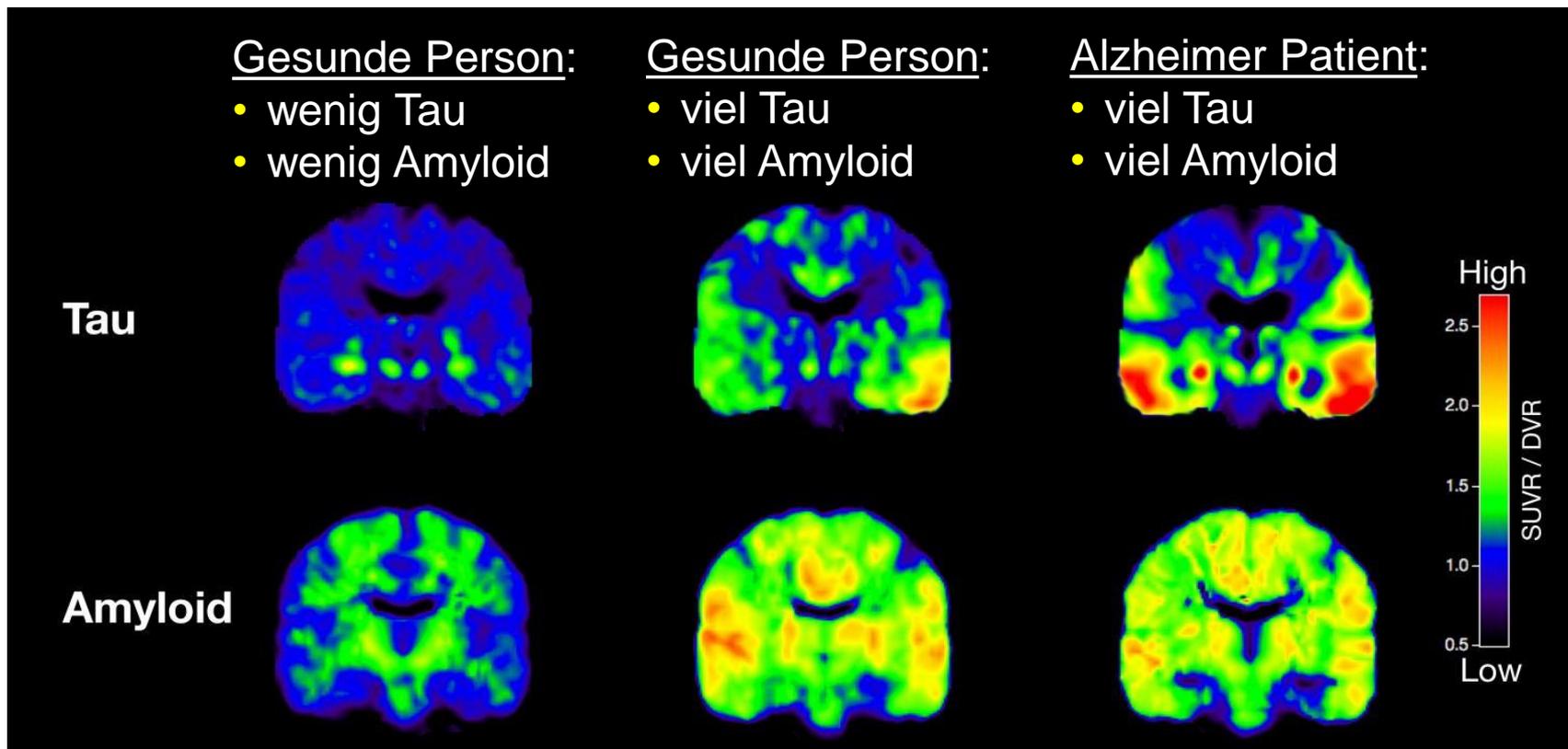
Alzheimer Fibrillen



# Bildung der Alzheimer Fibrillen



# Tau und Amyloid im PET



# Anti-Tau Medikamentenstudien

5

Agent	Sponsor	Class of Agent	Population	Outcome Measures	Biomarkers
<i>Phase 1</i>					
NPT088	Proclara	Immunglobulin conjugate delivers small molecule that disaggregates A $\beta$ and tau protein aggregates	Probable AD; florbetapir PET+	Primary: AEs Secondary: PK, immunogenicity	Amyloid PET, MNI-960 PET, CSF and blood
63733657	Johnson & Johnson	Immunotherapy to stop tau seeding	SAD, MAD; CSF consistent with AD	Primary: AEs Secondary: PK, immunogenicity	CSF: total, free and bound tau
BIIB076	Biogen	Immunotherapy	Probable AD; CSF consistent with AD	Primary: AEs Secondary: PK,	MRI abnormalities
LY3303560	Lilly	Immunotherapy binds and neutralizes tau aggregates	MCI due to AD or mild-moderate AD	Primary: AEs Secondary: PK, immunogenicity	
ACI-35	AC Immune	Liposomal anti-pTau vaccine	Mild to moderate AD		

11

<i>Phase 2</i>					
AADvac1	Axon Neuroscience	Active immunotherapy	Mild AD	Primary: TEAEs Secondary: CDR-SB, Custom cognitive battery, ADCS-ADL, Immunogenicity	Exploratory: CSF biomarkers, MRI volumetry, FDG-PET
ABBV-8E12 (separate trial underway in participants with PSP)	Abbvie	Passive immunotherapy targets aggregated extracellular tau	MCI or probable AD; amyloid PET+	Primary: CDR-SB, AEs Secondary: UPSA-brief, MMSE, ADCS ADL, FAQ, RBANS, ADAS-cog, NPI, CGIC	Not stated
ANAVEX 2-73 (open label extension of Phase 2 study)	Anavex Life Sciences	Sigma-1 receptor agonist and muscarinic agonist to regenerate neurons	Mild to moderate AD	Primary: AEs Secondary: MMSE, ADCS-ADL, HAM-D	
AZD0530	Astra Zeneca	Src/abl kinase inhibitor to improve synaptic function and reduce tau phosphorylation	Mild AD	Primary: FDG-PET, AEs Secondary: ADAS-cog, MMSE, ADCS-ADL, CDR-SB	Brain atrophy, CSF biomarkers, including P-tau and T-tau
BIIB092 (TANGO) (separate trial underway in participants with PSP)	Biogen	Immunotherapy – targets N-terminally truncated tau	MCI or mild AD; amyloid+	Primary: AEs Secondary: CDR-SB	Anti-BIIB092 antibodies
IONIS MAPT Rx	Ionis Pharmaceuticals/ Biogen	MAPT RNA inhibitor; antisense oligonucleotide to reduce tau production	Mild AD	Primary: AEs Secondary: pharmacokinetics	
Methylene Blue	Texas AD Research and Care Consortium	Tau protein aggregation inhibitor	Healthy aging, MCI, mild AD	Primary: task fMRI for multiple memory domains, NPS battery Secondary: cerebral blood flow	
Nicotinamide (Vitamin B3)	University of California, Irvine	Histone deacetylase inhibitor to reduce tau phosphorylation	MCI, AD	Primary: Change in CSF p-tau 231 Secondary: change in CSF total tau	
Nilotinib	Georgetown University	Tyrosine kinase inhibitor to reduce amyloid and tau production	AD	Primary: AEs Secondary: CSF nilotinib levels	
RO7105705 (TAURIEL in prodromal to mild; LAURIET in moderate AD.	Roche/Genentech	Immunotherapy targets extracellular tau; hypothesized to intercept cell-to-cell spreading.	Study 1: prodromal to mild AD; Study 2: moderate AD	Primary: CDR-SB, AEs Secondary: RBANS, ADAS-cog, ADCS-ADL, Amsterdam ADL	Tau PET, immunogenicity
LY3303560	Lilly	Immunotherapy binds and neutralizes tau aggregates	Change in memory >6 months	Primary: iADRS Secondary: ADAS-cog, ADCS-ADL, CDR-SB, MMSE	Aggregated tau deposition, vMRI, immunogenicity

# Aktuelle Diagnostik



Neuropsychologische Testung



Medizinische Untersuchung



Magnetresonanztomographie (MRT)



Lumbalpunktion

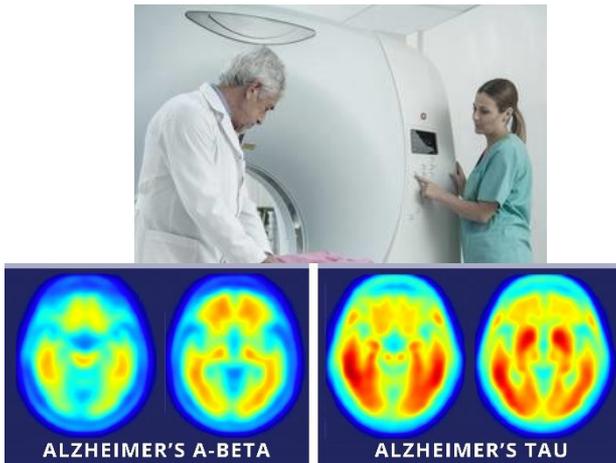
# Diagnostik - Neue Entwicklungen



Selbsttestung mit iPad



Medizinische Untersuchung



MRT / PET



Blutbasierte Biomarker