



Universität Zürich

Neueste medizinische und psychologische
Erkenntnisse für den Umgang mit
Demenzkranken:
Aktueller Forschungsstand, Therapien und
Zukunftsaussichten

Kompetenzzentrum Menschenrechte der Universität Zürich
1. Oktober 2013

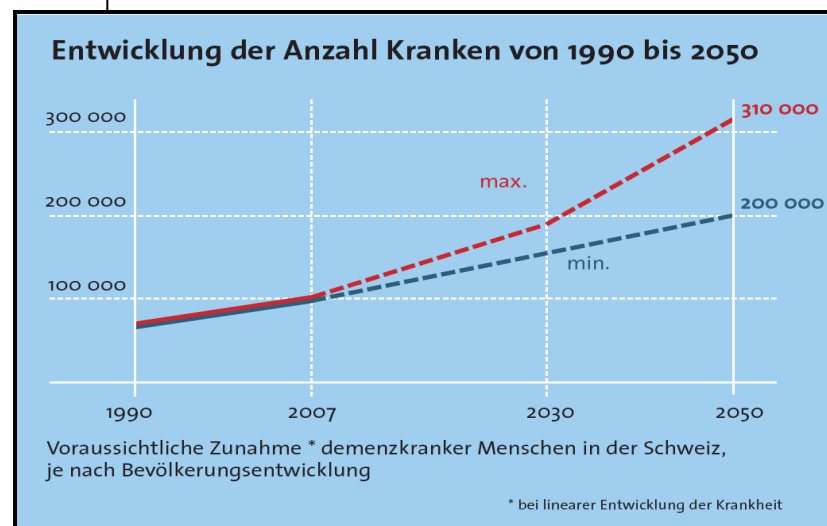
Demenz-Erkrankungen in der Schweiz

**Jede 11. Person ist direkt von
Demenz betroffen:**

102'000 Personen mit Demenz
(60% leben zuhause)

300'000 direkt betroffene Angehörige

300'000 andere Betroffene
(Medizinpersonal, Spitex, Freiwillige etc.)



Kosten der Demenz-Erkrankungen in der Schweiz

Zu Hause lebende Kranke (Durchschnittskosten):

- im Anfangsstadium CHF 26'186 (25'500 Kranke)
- im mittleren Stadium CHF 67'743 (28'560 Kranke)
- im fortgeschrittenen Stadium CHF 122'023 (6'120 Kranke).

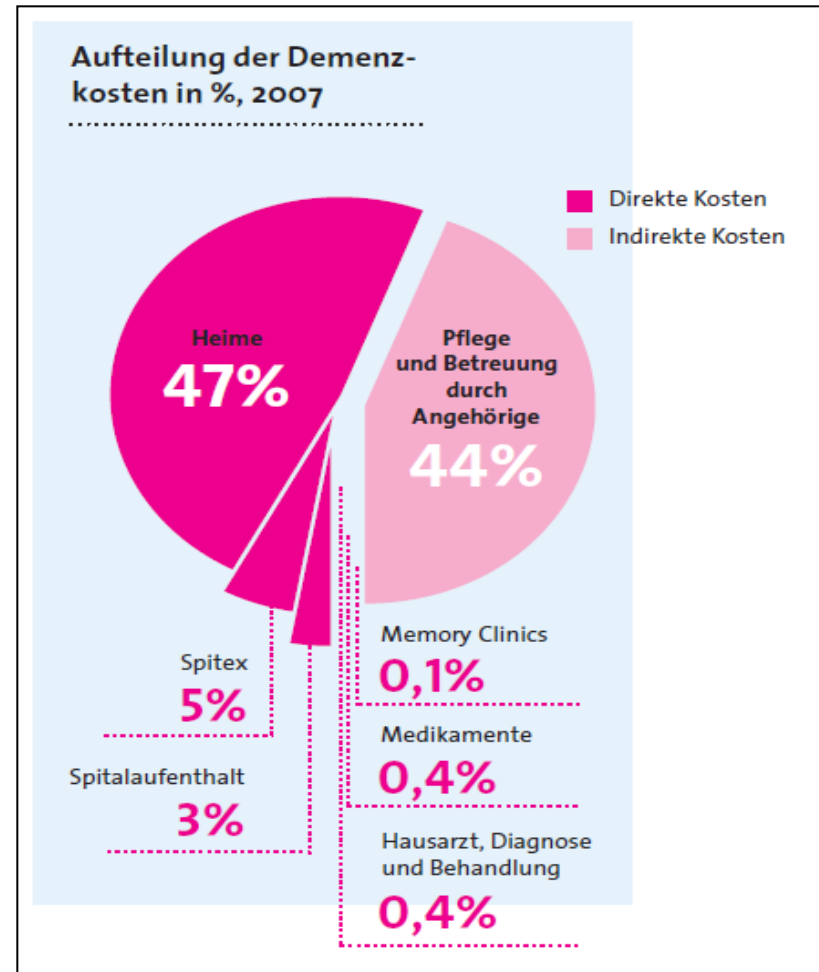
Im Durchschnitt pro Person und pro Jahr CHF 55'301 zu Hause und in einem Heim CHF 68'891. CHF 13'000 wird über das Gesundheitssystem finanziert.

Direkte Kosten: CHF 2.9 Mrd. für rund 42'000 Menschen mit Demenz, die in Heimen leben.

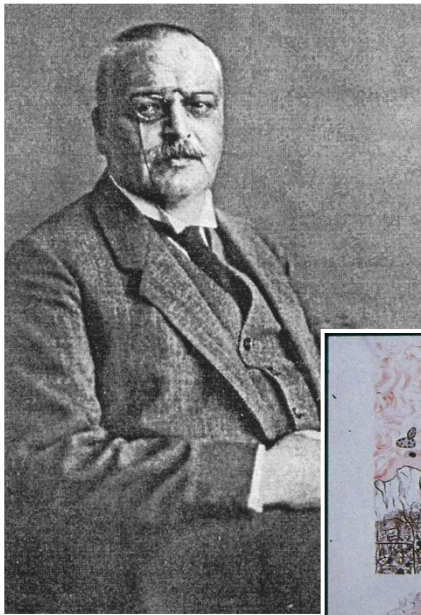
Direkte Kosten: CHF 0.5 Mrd. für 60'000 Menschen, die zu Hause leben.

Indirekte Kosten: CHF 2.8 Mrd. die von den pflegenden Angehörigen getragen werden.

Schweizerische Alzheimervereinigung, 2010



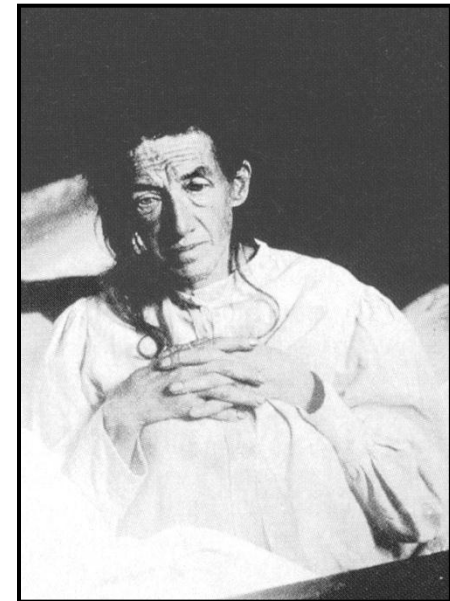
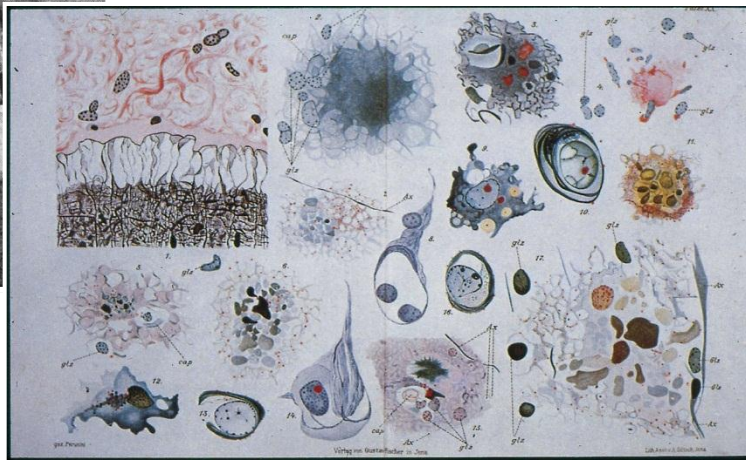
Alzheimer-Demenz



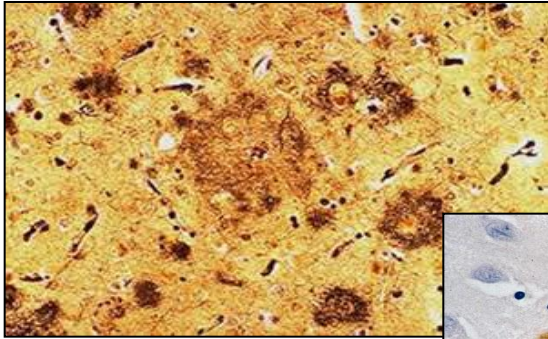
**"Über einen eigenartigen schweren
Erkrankungsprozess der Hirnrinde"**

Alzheimer Alois (1906)

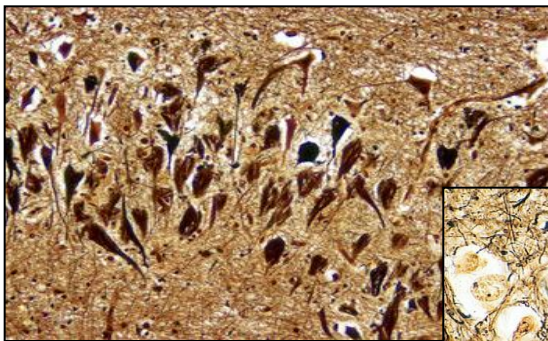
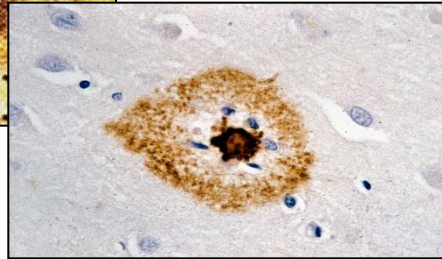
Neurologisches Centralblatt 25: 1134



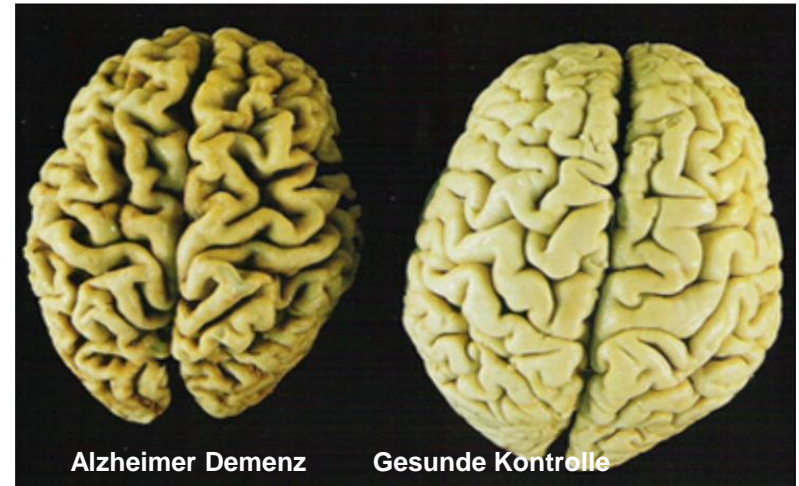
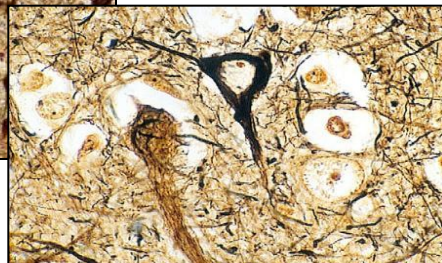
Pathologie der Alzheimer Demenz



Amyloid- β Plaques



Neurofibrilläre Degeneration (Tangles)

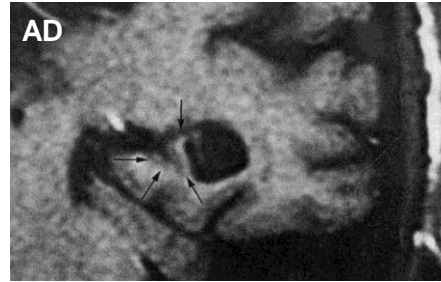
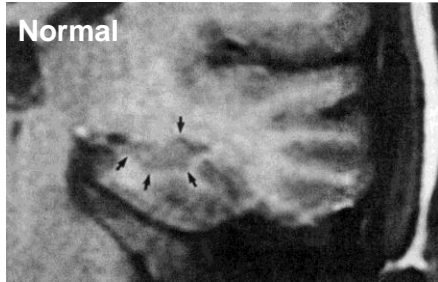


Verlust von Synapsen und Nervenzellen

Andere Pathologien:

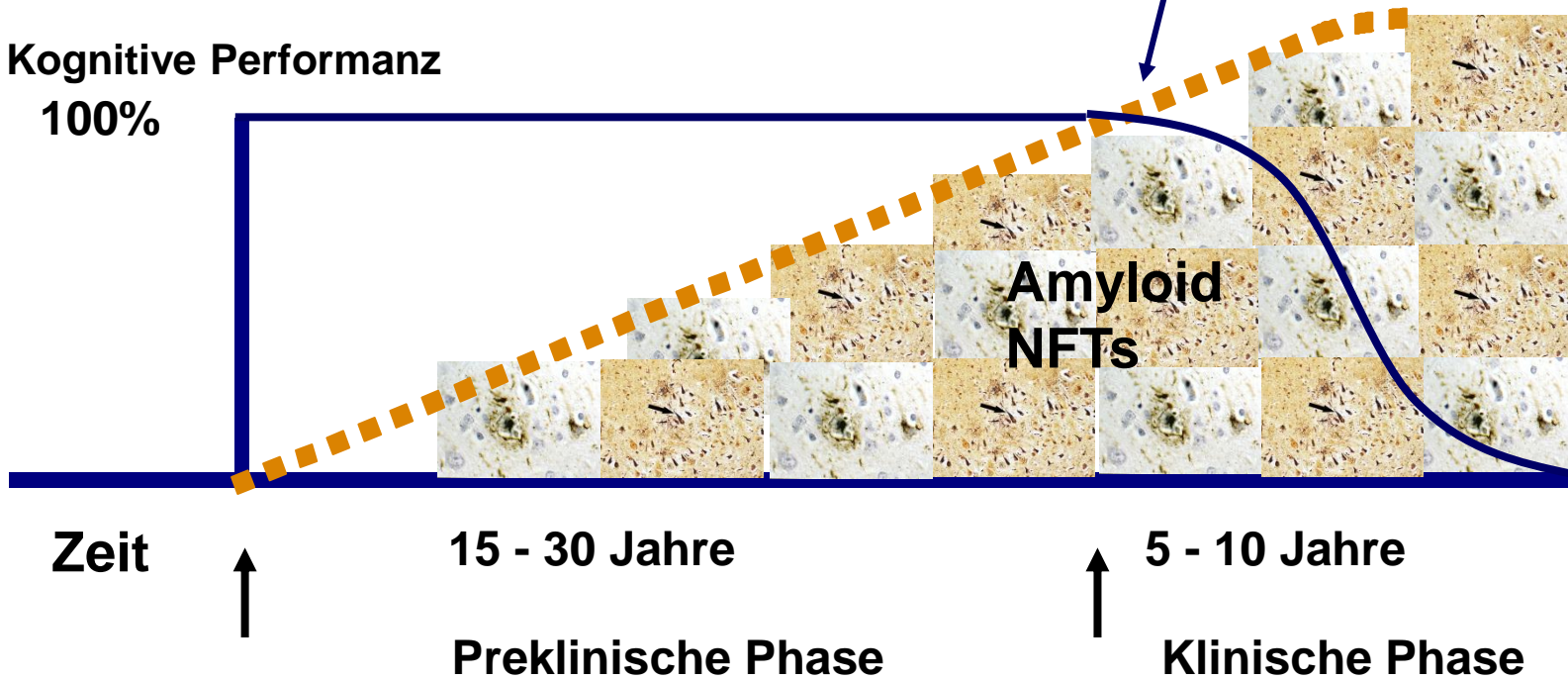
- Glukosestoffwechselstörung
- Freie Sauerstoffradikale (Oxidativer Stress)
- Glukokortikoide
- Immunologische Veränderungen
- Vaskuläre Schäden

Pathologie der Alzheimer-Demenz

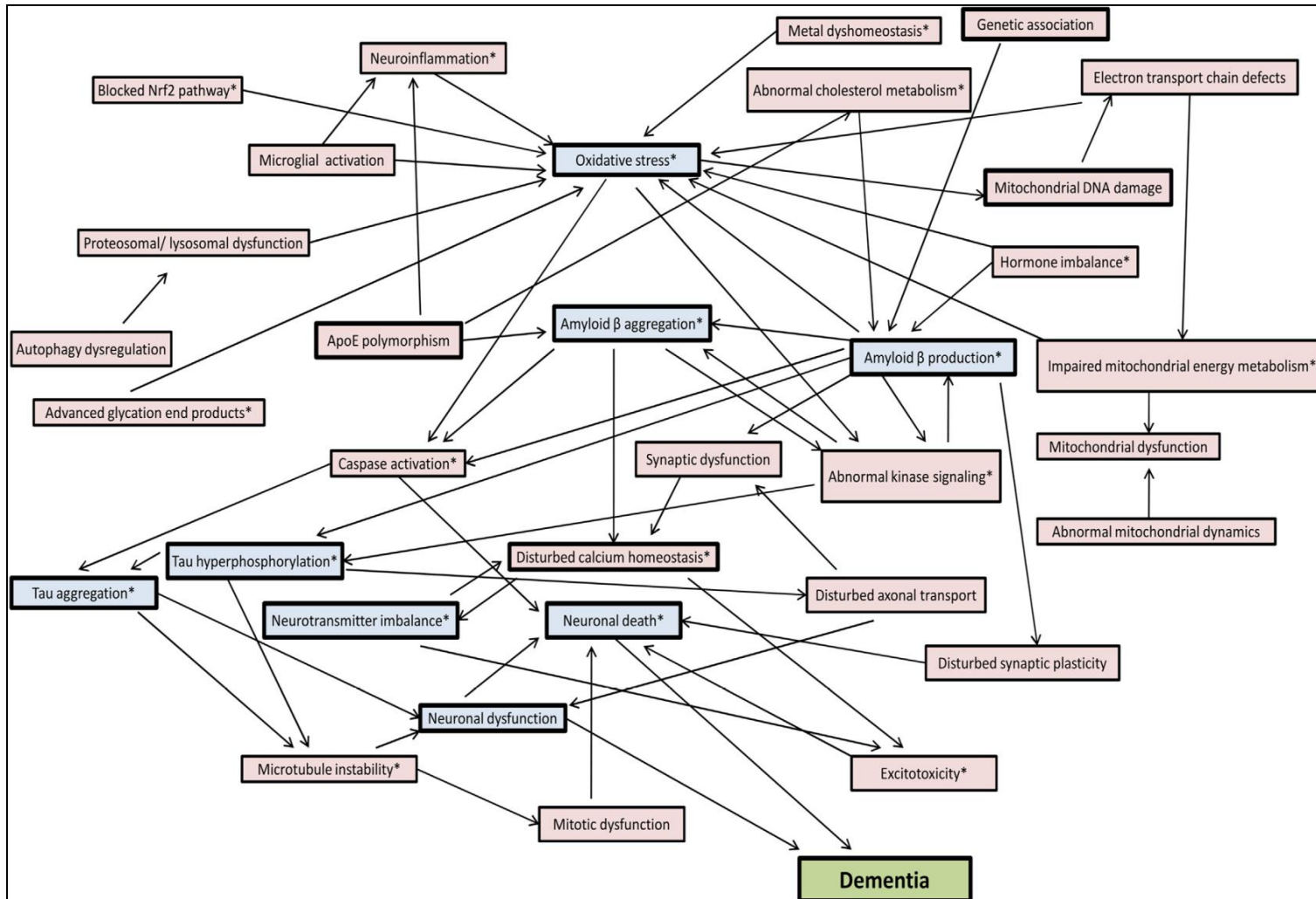


Kognitive Performanz
100%

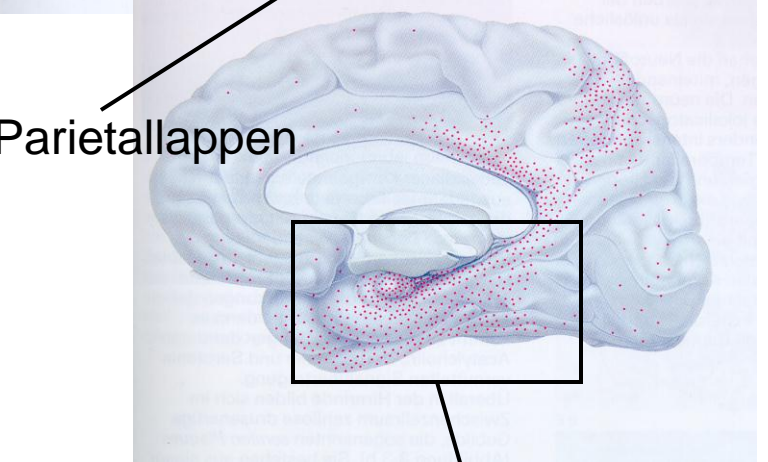
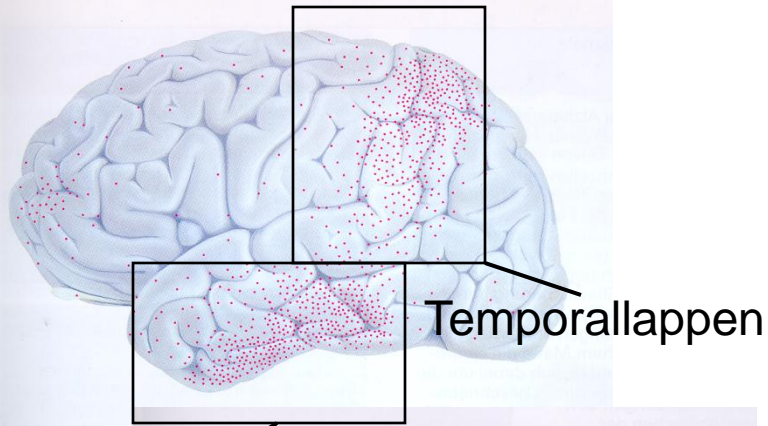
Erste Symptome
- Klinische Manifestation



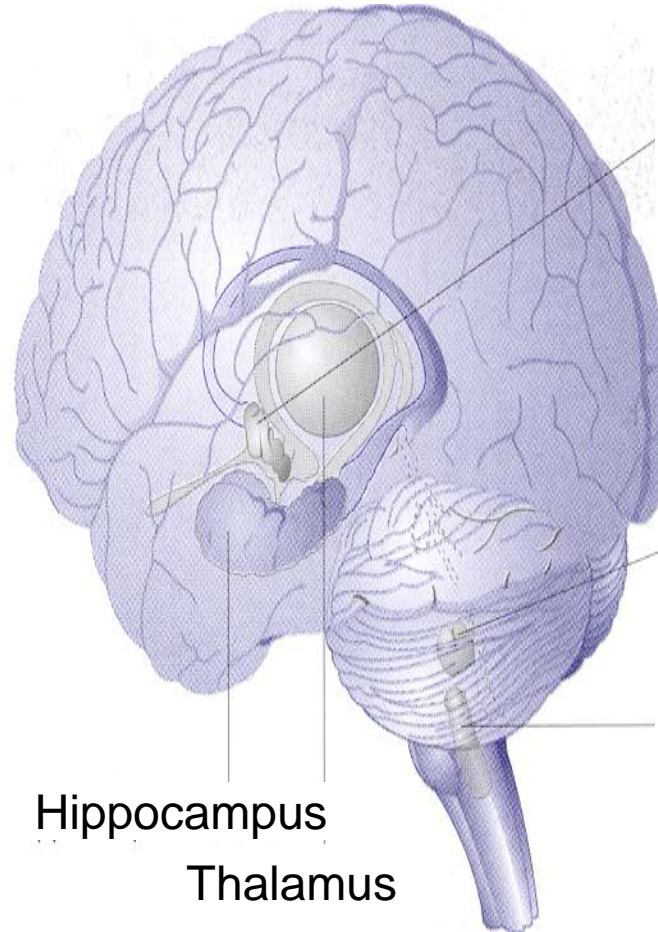
Pathogenese der Alzheimer-Demenz



Neuropathologische Veränderungen



Hippocampus



Nucleus basalis Meynert

Acetylcholin
80% Verlust

Locus coeruleus

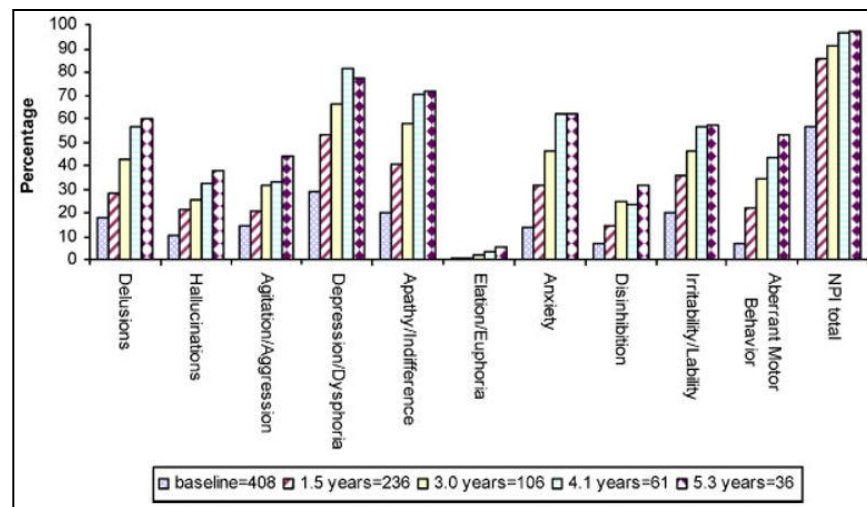
Noradrenalin
50%-70% Verlust

Raphekerne

Serotonin
20%-40% Verlust

Prävalenz der neuropsychiatrischen Symptome der Demenz

- **Wahn:** 18% (38% nach 5 Jahren)
- **Halluzinationen:** 10% (24%)
- **Agitation/Aggression:** 13% (24%)
- **Depression:** 29% (47%)
- **Apathie:** 20% (51%)
- **Angst:** 14% (32%)
- **Disinhibition:** 2% (15%)
- **Irritabilität:** 17% (27%)
- **Motorische Unruhe:** 7% (29%)
- **97% haben mind. 1 Symptom**

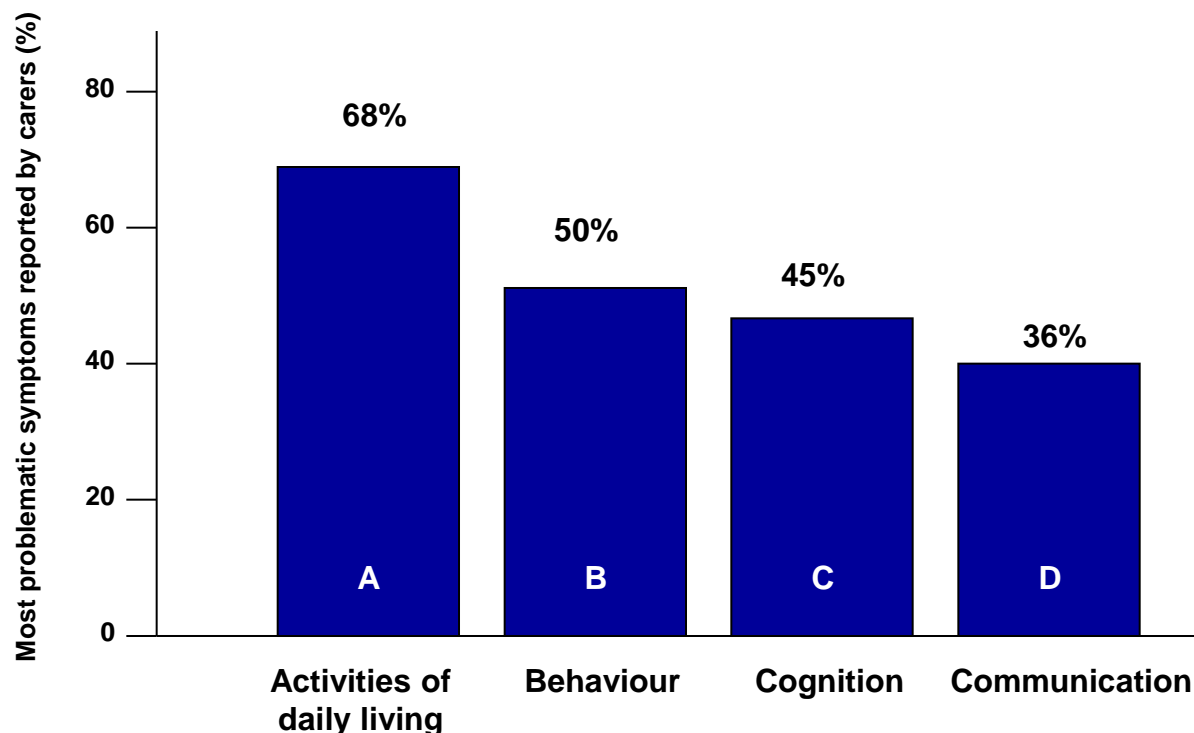


Steinberg et al. 2010, Cache County Study

- 85% der Patienten durch diese Symptome schwer belastet *Ballard et al 2008, Lyketsos et al 2007*
- Symptome belasten die Betreuer *Rabin et al 1982* die selber Depression entwickeln *Ballard et al 1996*
- Frühe und öftere Institutionalisierung *Steele et al 1990*

Was wollen die Betreuer?

The european dementia carer's survey



- A: Showering/bath 25%
- Being left alone 20%
- Incontinence 19%
- Finding belongings 16%
- Moving in general 14%
- Sleeping 12%
- B: Agitation/aggression 16%
- Personality changes 16%
- Irritability 11%
- Wandering/restlessness 10%
- Depression 8%
- C: Memory/confusion 32%
- Concentration/attention 12%
- Orientation 12%
- Recognising people 7%
- D: Following conversation 17%
- Comprehension of language 14%
- Speaking 12%
- Writing/reading 3%

Folgen der neuropsychiatrischen Symptome

- Belastung der Betroffenen sowie der Angehörigen
- Frühe Institutionalisierung
- Schlechtere Prognose
- Schnellere Abbau
- Abnahme der Lebensqualität

Behandlung der Alzheimer-Demenz

Familien-
betreuung

Behandlung
kognitiver Störungen

Therapie begleitender
somatischer Erkrankungen

Behandlung Neuro-
psychiatrischer Symptome

Information
Beratung
Psychoedu-
kative Mass-
nahmen

**Pharmako-
therapie**

- Cholinesterasehemmer
- Antioxidantien
- Glutamatantagonisten
- (Östrogen)
- Entzündungshemmende
Substanzen
- Pflanzliche Extrakte
- Andere Nootropika

**Nicht-medikamentöse
Therapien: Gedächtnis-
Training usw.**

**Pharmako-
therapie**

- Depression
- Angst
- Wahn, Halluzinationen
- Unruhe
- Aggression
- Schlafstörungen

**Psychosoziale und
Psychotherapeutische
Strategien**

Aktuell vorhandene Behandlungsoptionen

Therapie der kognitiven Störungen:

1. **Cholinesterase-Hemmer:** *Acetylcholinerge Neurotransmission*
2. **Memantin:** *Glutamaterge Neurotransmission*

- Stabilisierung der kognitiven Symptome für 1-2 Jahre
- Signifikante Verbesserung von Apathie, Angst und optischen Halluzinationen
- Verbesserte Lebensqualität, wahrscheinlich durch verbesserte Kognition
- Reduzierte Ko-Medikation
- Wirksam über limbische, cholinerge Strukturen

Aktuell vorhandene Behandlungsoptionen

Behandlungsziele:

- Depression, Unruhe, Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen, Wahn, Halluzinationen, Enthemmung und Aggressivität
- Begleitende somatische/neurologische Erkrankungen
- Delir
- Schmerz
- Gangstörung/motorische Störungen
- Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme
- Aufrechthaltung der Körperpflege
- Begleitung in der Lebensendphase

Schwierigkeiten: Multimorbidität, Polypharmazie

Prävention

Faktoren:	Studien:	Anzahl Teilnehmer:	Assoziation:
Medikamente: NSAIDs Statine Antihypertensiva	6 4 2	33600 6827 3599	Mögliches red. Risiko Keine evidente Assoziation Keine Assoziation
Hormone: Melatonin Gonodale Steroide	- 9	- 16294	- Postmenopausal red. Risiko
Ernährungsfaktoren: Mediterranes Diät Früchte und Gemüse B Vitamine und Folat Vitamine C, E, β -carotene Ginkgo biloba	2 2 5 8 -	3285 17056 5927 11033 -	Reduziertes Risiko Reduziertes Risiko für Gemüse Keine sign. Assoziation Keine Assoziation -
Andere Faktoren: Physische Aktivität Kognitives Training	1 1	170 2802	Reduziertes Risiko Leicht reduziertes Risiko

Mögliche therapeutische Strategien bei Alzheimer-Demenz

1. Modulation der Neurotransmission:

- Cholinesterase-Inhibitoren
- N-methyl D-aspartate receptor antagonism
- Serotonin-Rezeptor-Modulation
- Histaminerge Modulation
- Adenosine-Rezeptor-Modulation

2. Tau basierte Therapien:

- Inhibition der Tau-Phosphorylation
- Stabilisierung der Microtubuli
- Blockade der Tau-Oligomerization
- Erhöhung der Tau-Degradation
- Tau basierte Immunotherapie

3. Amyloid basierte Therapien:

- Modulation der Sekretase-Enzyme
- Amyloid-Transport
- Prävention der Amyloid-Aggregation
- Erhöhung der Amyloid-Clearance
- Amyloid basierte Immunotherapie

4. Modulation der intrazellulären Signal-Kaskade

5. Reduktion des Oxidativen Stresses:

- Exogene antioxidative Supplementation
- Verstärkung der internen Abwehr-Mechanismen

6. Mitochondriale Strategien

7. Modulation der zellulären Calcium-Homeostase

8. Anti-inflammatorische Therapien

9. Andere: Gonadotropin-Supplementation, Lipid-Senker, Wachstumsfaktor-Supplementation, Metal-Chelation, Epigenetische Modifizier, Caspase-Inhibitoren, Modulation der Nitric-Oxide-Synthase, Nucleic Acid Drugs

Therapien in der Entwicklungsphase

- (Stand November 2012)

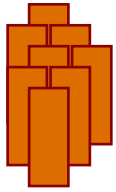
• Therapeutic	Putative mechanism/effect	Status
• AC-1204	Improvement of mitochondrial function via induction of ketosis	Phase II
• ACI 091	BACE1 inhibitor	Phase II
• ACC-001	Vaccine - Ab (1-6) amino terminal fragment	Phase II
• Affitope AD02	Vaccine - Ab (1-6) amino terminal fragment	
• a-Tocopherol	Vitamin E	Phase III
• AZD 1336	α4b2 nicotinic agonist	Phase II
• BAN2401	Humanized monoclonal antibody targeting Ab protofibrils	Phase I
• Bexarotene	RAR agonist	Approved for non-Hodgkin's lymphoma
• Avagacestat (BMS-708163)	γ-Secretase inhibitor	Phase II
• CAD 106	Vaccine - Ab (1-6) amino terminal fragment	Phase II
• CTS-21116	BACE1 Inhibitor	Phase I
• Curcumin	Neuroprotective	Phase II
• Crenezumab	Humanized antibody to Ab40/Ab42	Phase I/II
• Dapsone	Anti-inflammatory	Phase II
• DHA	Omega 3 fatty acid	Phase III
• EHT 0202	α-Secretase activator	Phase II
• ELN 0005	Inhibitor of oligomer formation	Phase II
• Etanercept	TNF-α antagonist	Phase II open label investigator study
• EVP-6124	α7 Nicotinic receptor agonist.	Phase III?
• Exanatide	GLP1 agonist/insulin secretagogue	Phase II
• Gammagard	Intravenous Immunoglobulin (IVIg)	Phase III
• Gantenerumab	Humanized monoclonal antibody to Ab1-11	Phase II/III prodromal AD/API EOAD trial
• GSK933776	Humanised IgG1 monoclonal antibody against the N-terminal of Ab	Phase I
• Insulin Intranasal	Brain insulin receptor agonist	Phase II
• Liraglutide	GLP1 analog	Phase II
• Lu AE58054	5-HT6 antagonist	Phase II
• MK 8931	BACE1 inhibitor	Phase I/II
• NIC5-15	Insulin sensitizer	Phase II
• Nicotinamide	Modulator of sirtuin activity/microtubule stability	Phase II
• PBT2	Inhibitor of metal-dependent aggregation/plaque disaggregator? Modulator of TNFα production	Phase II
• Resveratrol	Neuroprotectant/SIRT1 activator	Phase III
• Ro 5313534	α7 nicotinic receptor agonist.	Phase II
• SB-742457	5-HT6 antagonist	Phase II
• Simvastatin/Statins	HMG-CoA reductase inhibitor	Phase II/III
• Solanezumab	Humanized monoclonal antibody to Ab16-24	Phase III
• T-817MA	Neurotrophic/Neuroprotectant	Phase II
• Thalidomide	Immunomodulator	Phase II
• TRx-0237/LMTX	Tau Aggregation Inhibitor	Phase I
• UB311	Vaccine - Ab (1-14) amino terminal fragment	Phase I
• V950	Aβ amino-terminal peptides conjugated to ISCO-MATRIX1	Phase I
• Valsartan	Angiotensin receptor blocker	Approved

Mullane et al 2013
 Referenzen:
 AlzForum/Drugs in
 Clinical Trails und
 ClinicalTrials.gov

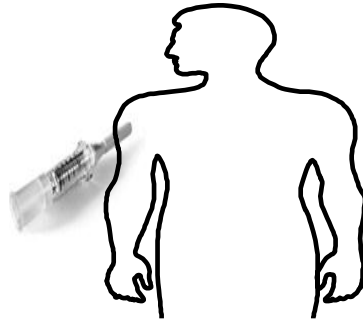
Impfung gegen Amyloid- β

Vaccine

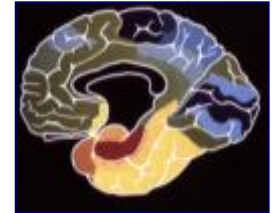
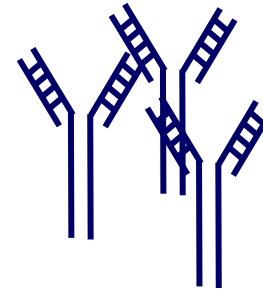
Pre-aggregated $A\beta_{42}$



+ Immunogenic Adjuvans



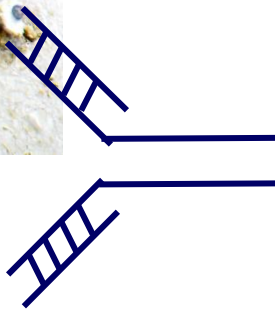
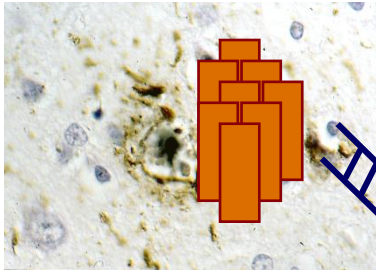
Blood



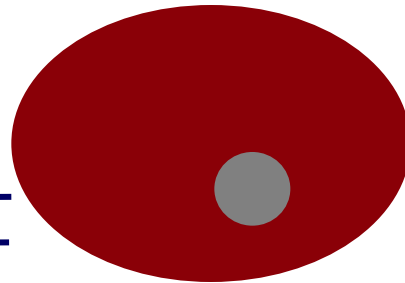
Brain

Brain

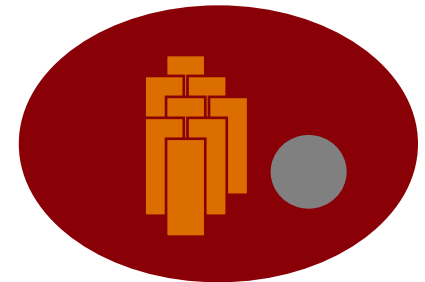
Amyloid



anti-amyloid antibody



activated microglial cell



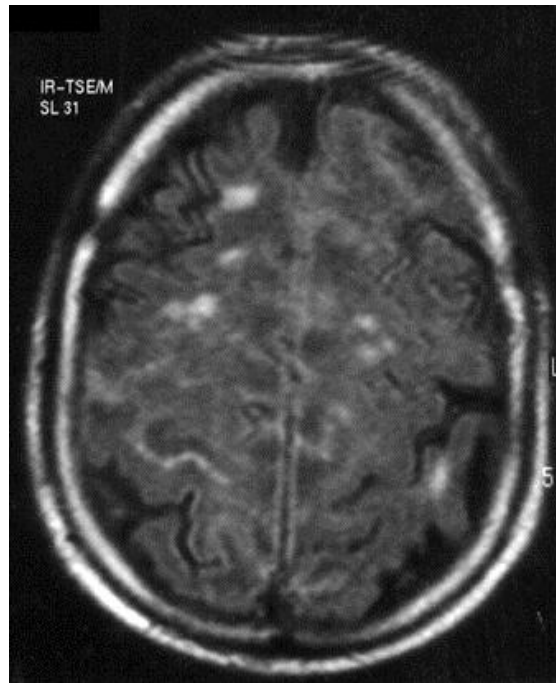
phagocytosis

Klinische Immunisation bei Alzheimer-Demenz

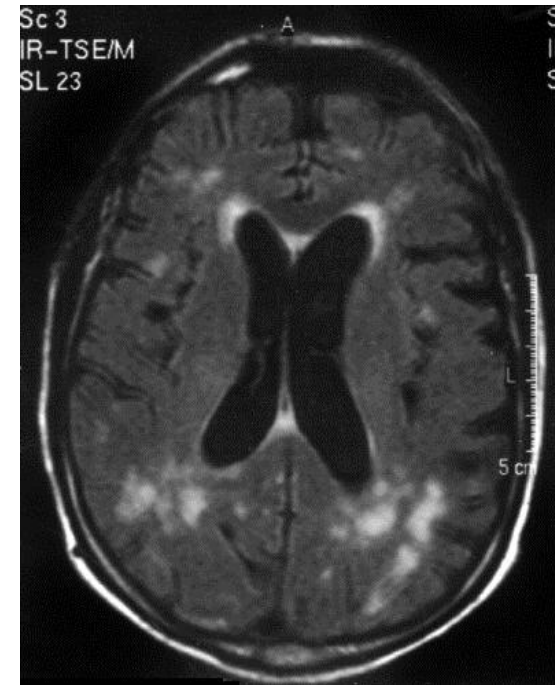
Signal-Hypertensitäten

- 6% der Fälle mit aseptischer Meningoencephalitis
- Genauer Mechanismus nicht bekannt
- Keine Korrelation mit Antikörper-Titer
- Mögliche abnormale T-Zell-Aktivierung durch A β

Subkortikale weisse Substanz
und central sulcus



Tiefe weisse Substanz



Fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) Bilder 22 Tage nach Impfung

Immunbasierte Therapieansätze

Substanz	Therapieansatz	Firma
ACC-001+QS-21	Aktive Immunisierung	Wyeth&Elan
Affitope AD01	Aktive Immunisierung	Affiris
Bapineuzumab ABB01	Passive Immunisierung	Wyeth&Elan
CAD-106	Aktive Immunisierung	Novartis
GSK933776A	Passive Immunisierung	GlaxoSmithKline
LY2062430	Passive Immunisierung	Eli Lilly
PF-04360365/RN-1219	Passive Immunisierung	Pfizer&Rinat NS
R1450	Passive Immunisierung	Hoffmann-LaRoche
V950	Aktive Immunisierung	&MorphoSys
Gammagard	Passive Immunisierung	Merck
(Immunoglobuline)		Well Medical of
		Cornell Univ.
		&Baxter BioScience

- **Gedächtnistraining:** Gezielte Übung von Gedächtnisleistung durch Fragespiele, Kreuzworträtsel oder andere Hirnleistungsübungen (Komputer gesteuertes Training)
- **Ergotherapie:** Beschäftigungs- und Arbeitstherapie zur Förderung der Selbstständigkeit und der Alltagsfähigkeiten
- **Musiktherapie:** Förderung der Ausdrucks- und Kommunikationsmöglichkeiten durch Musik
- **Milieutherapie:** Positive Veränderung des Umfelds
- **Physiotherapie**
- **Bewegungs- und Aktivierungstherapie**
- **Entspannungstherapie**
- **Tanztherapie**
- **Humorwerkstatt**

- Hohe Evidenz für den Einsatz von Interventionen mit Verhaltensmanagement
- Aufbau „angenehmer“ Aktivitäten für den Patienten und Vermittlung von Problemlösungsverhalten an die Angehörigen
- Nachhaltiger Effekt: 6 Monate nach der Intervention
- Depression bei Patienten und bei Angehörigen verbessert

Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsprogramm für Patienten mit Leichter Alzheimer-Demenz und neuropsychiatrischer Begleitsymptome, und ihre Angehörigen

- Verhaltensanalyse und Zielsetzung
- Lebensrückblick
- Psychoedukation
- Aufbau angenehmer Aktivitäten
- kognitive Umstrukturierung
- Trainieren des Angehörigen in Verhaltensmanagement:
 - Stressmanagement und Emotionsregulation
 - Aufbau angenehmer Aktivitäten
 - Soziale Unterstützung
- Paarberatung

Interventionen bei Angehörigen

- Meta-Analyse von 78 Studien
- Grosser und schnell eintretender Effekt bei Interventionen mit multiplen Komponenten: *Psychoedukation, Psychotherapie, praktische Übungen*
- Mittlerer Effekt für Psychoedukation und Psychotherapie allein
- Effekt grösser bei individualisierter Intervention
- Mehr als 10 Sitzungen effektiver bei Depression
- Effektiver wenn der Patient mitwirkt

- Ambulante Dienste (Spitex, aufsuchende Dienste etc)
- Tageskliniken
- Kurzzeitpflege
- Platzierung in Alters- und Pflegeheimen:

aufgrund von schweren neuropsychiatrischen und körperlichen Symptomen Steele et al 1990; Jost&Grossberg 1995

aufgrund von schweren kognitiven Defiziten Heyman et al 1987

aufgrund von Aggressivität, Unruhe, schwere Desorientierung, Psychose und Inkontinenz Haupt&Kurz 1993; Stern et al 1997



Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich Klinik für Alterspsychiatrie

Abteilung für Psychiatrische Forschung
und Klinik für Alterspsychiatrie



Universität Zürich

DANKE!

Prof. Dr. med. E. Savaskan