

digIDEM Bayern – „Science Watch LIVE“

Digitales Demenzregister Bayern



Alzheimer Forschung auf dem Prüfstand: Zeit für einen Paradigmenwechsel mit Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Christian Behl



Interdisziplinäres Zentrum für HTA und Public Health (IZPH)
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Universitätsklinikum
Erlangen



Gefördert durch

Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit, Pflege und Prävention



Moderation & Chatroom-Betreuung

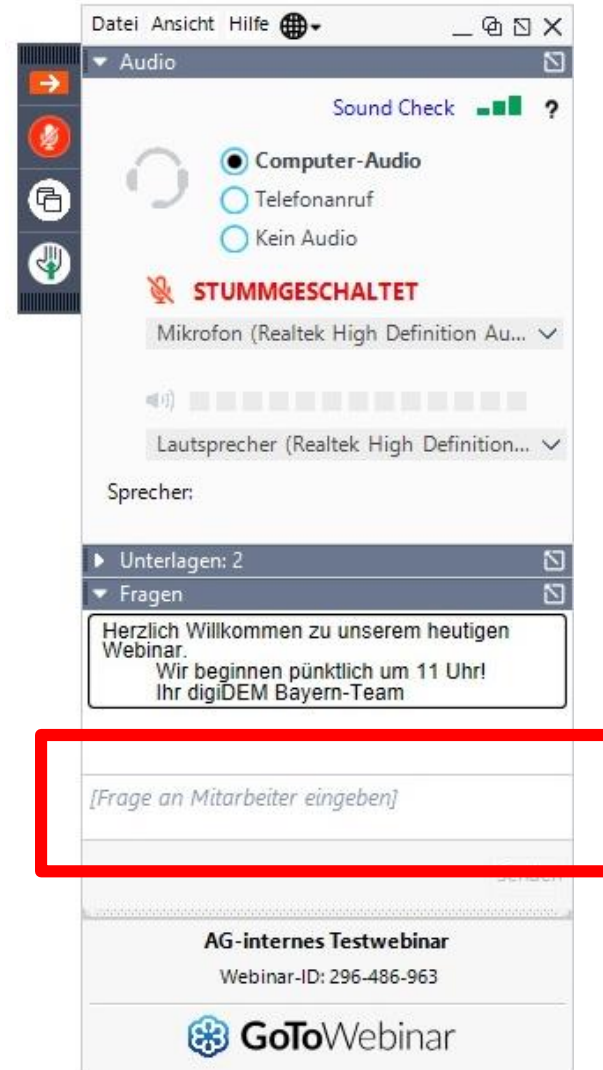


Univ.-Prof. Dr. med. Kolominsky-Rabas
Moderation



Anne Keefer, M. Sc.
Betreuung Chatroom & Fragen

GoToWebinar – wichtige Funktionen

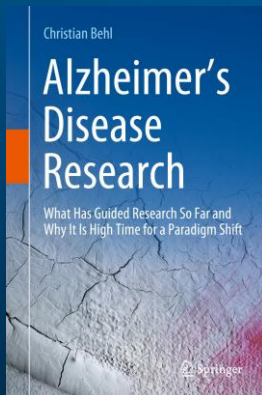




Gefördert durch
Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit, Pflege und Prävention



Alzheimer Forschung auf dem Prüfstand: Zeit für einen Paradigmenwechsel

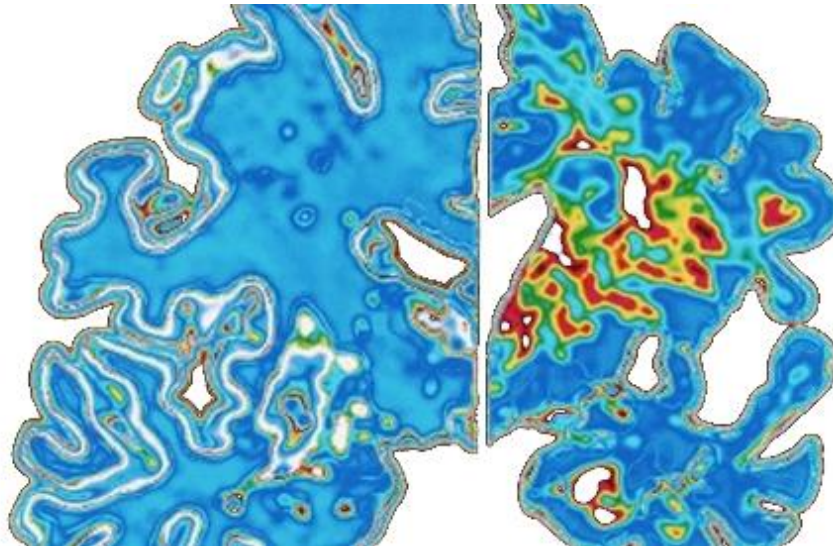


Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Christian Behl
The-Autophagy-Lab
Institut für Pathobiochemie
Department Vorklinische Medizin
Universitätsmedizin Mainz
cbehl@uni-mainz.de

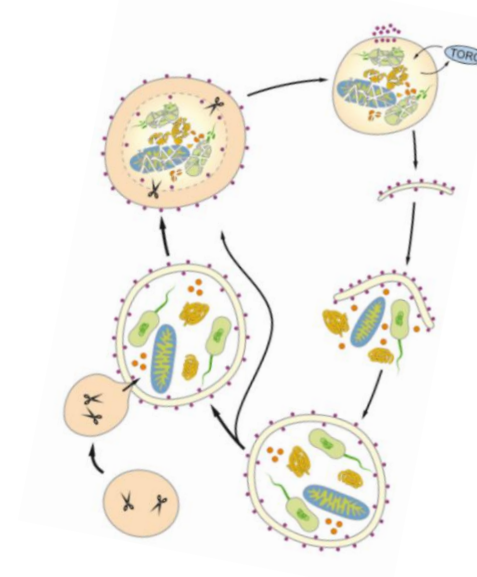


Alzheimer Forschung auf dem Prüfstand: Zeit für einen Paradigmenwechsel - **eigene Arbeitsgebiete**

Alzheimer Krankheit
Mechanismen der Neurodegeneration
Resistenz & Neuroprotektion



Autophagie
Protein- & Organellen-
Qualitätskontrolle



Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

SALK INSTITUTE
FOR BIOLOGICAL
STUDIES

MAX-PLANCK-INSTITUT
FÜR PSYCHIATRIE

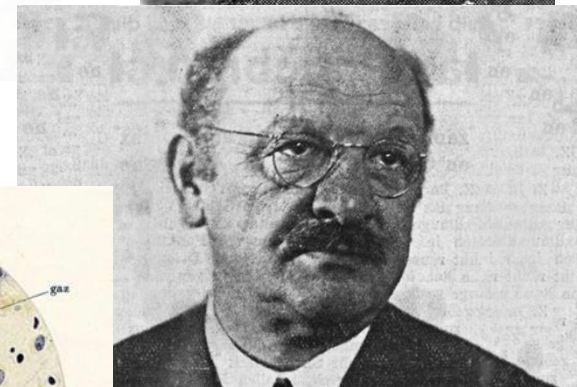
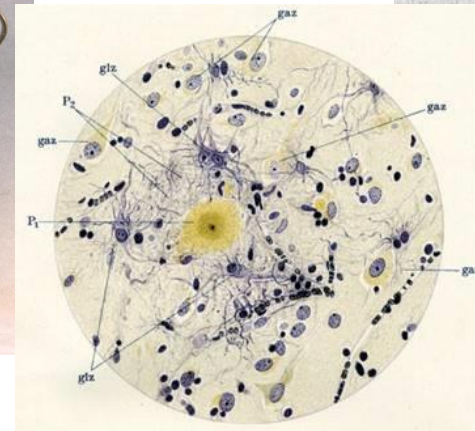
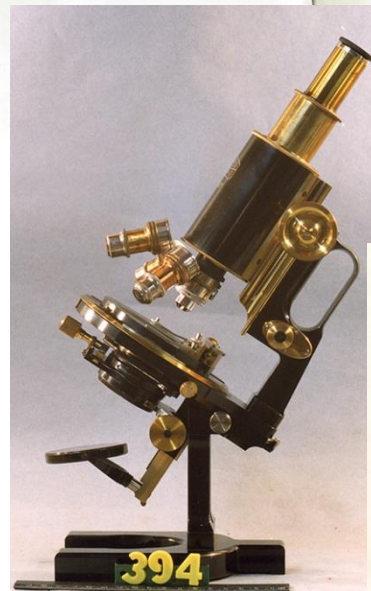
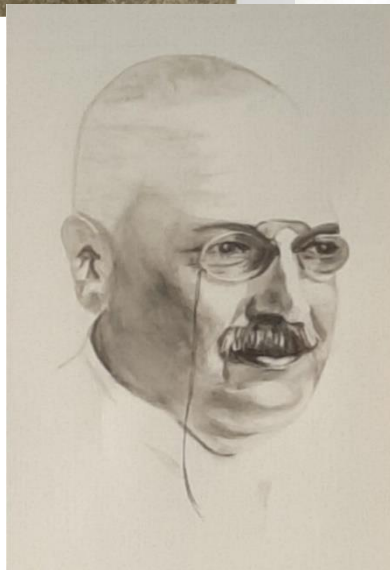
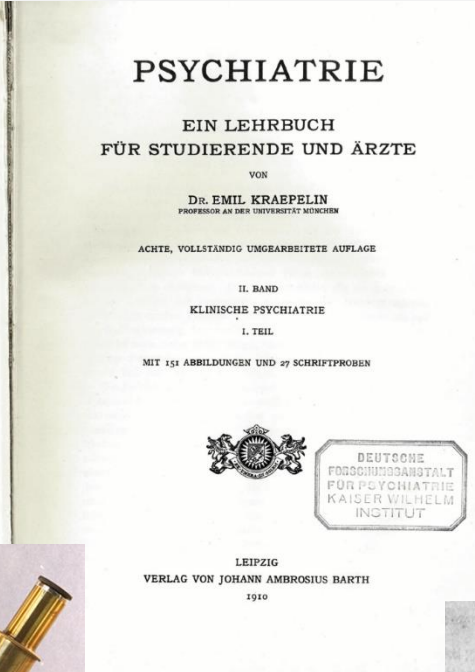
LMU
LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN



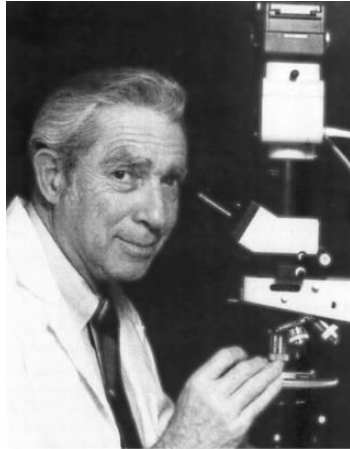
JG|U

JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Die Erforschung der Alzheimer Krankheit und die Suche nach der genauen Ursache und Therapien läuft seit Jahrzehnten



Die Erforschung der Alzheimer Krankheit und die Suche nach der genauen Ursache und Therapien läuft seit Jahrzehnten



Vol. 120, No. 3, 1984 BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS
 May 16, 1984 Pages 885-890

ALZHEIMER'S DISEASE: INITIAL REPORT OF THE PURIFICATION AND CHARACTERIZATION OF A NOVEL CEREBROVASCULAR AMYLOID PROTEIN

George G. GLENNER, M.D. and Caine W. WONG

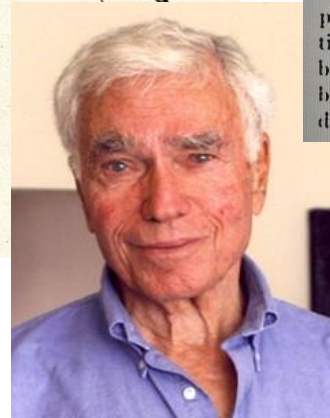
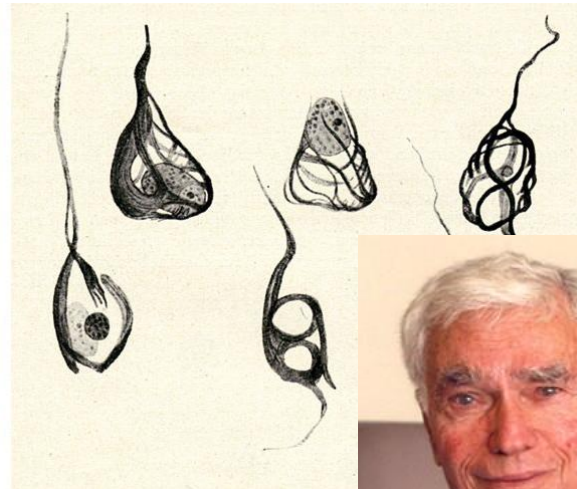
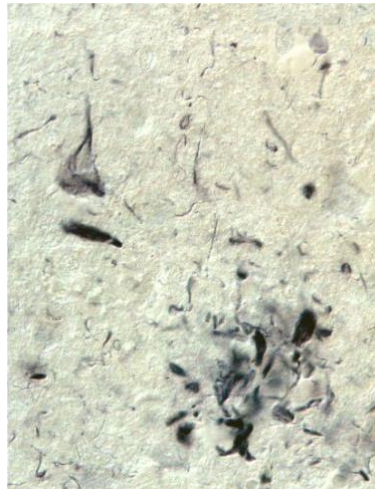
University of California, San Diego (M-012), La Jolla, CA 92093

Received April 2, 1984

SUMMARY: A purified protein derived from the twisted β -pleated sheet fibrils in cerebrovascular amyloidosis associated with Alzheimer's disease has been isolated by Sephadex G-100 column chromatography with 5 M guanidine-HCl in 1 N acetic acid and by high performance liquid chromatography. Amino acid sequence analysis and a computer search reveals this protein to have no homology with any protein sequenced thus far. This protein may be derived from a unique serum precursor which may provide a diagnostic test for Alzheimer's disease and a means to understand its pathogenesis.

Sequence of Cerebrovascular Amyloid Protein

NH₂-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Gln-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val---COOH



Beta-Amyloid (1-40)

H₂N-ASP-ALA-GLU-PHE-ARG-HIS-ASP-SER-GLY-TYR-GLU-VAL-HIS-HIS-GLN-LYS-LEU-
 VAL-PHE-PHE-ALA-GLU-ASP-VAL-GLY-SER-ASN-LYS-GLY-ALA-ILE-ILE-GLY-LEU-
 MET-VAL-GLY-GLY-VAL-VAL-COOH

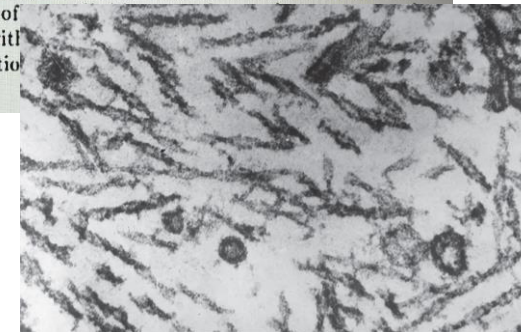
Beta-Amyloid (1-42)

H₂N-ASP-ALA-GLU-PHE-ARG-HIS-ASP-SER-GLY-TYR-GLU-VAL-HIS-HIS-GLN-LYS-LEU-
 VAL-PHE-PHE-ALA-GLU-ASP-VAL-GLY-SER-ASN-LYS-GLY-ALA-ILE-ILE-GLY-LEU-
 MET-VAL-GLY-GLY-VAL-VAL-ILE-ALA-COOH

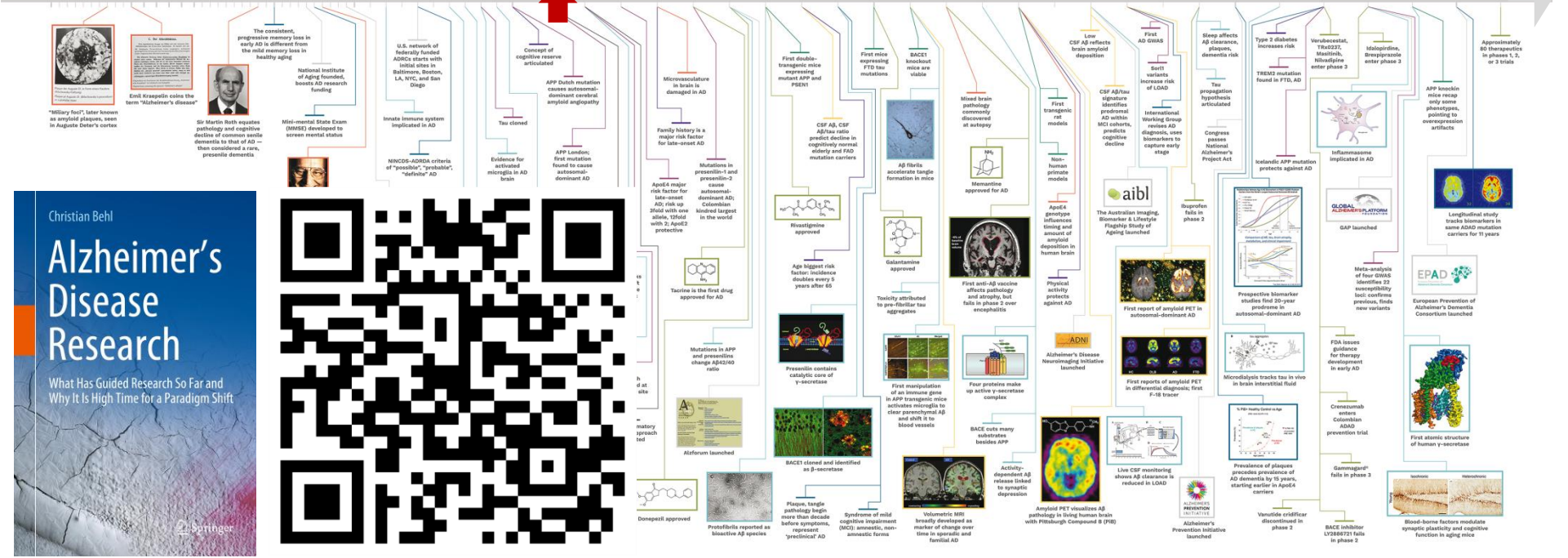
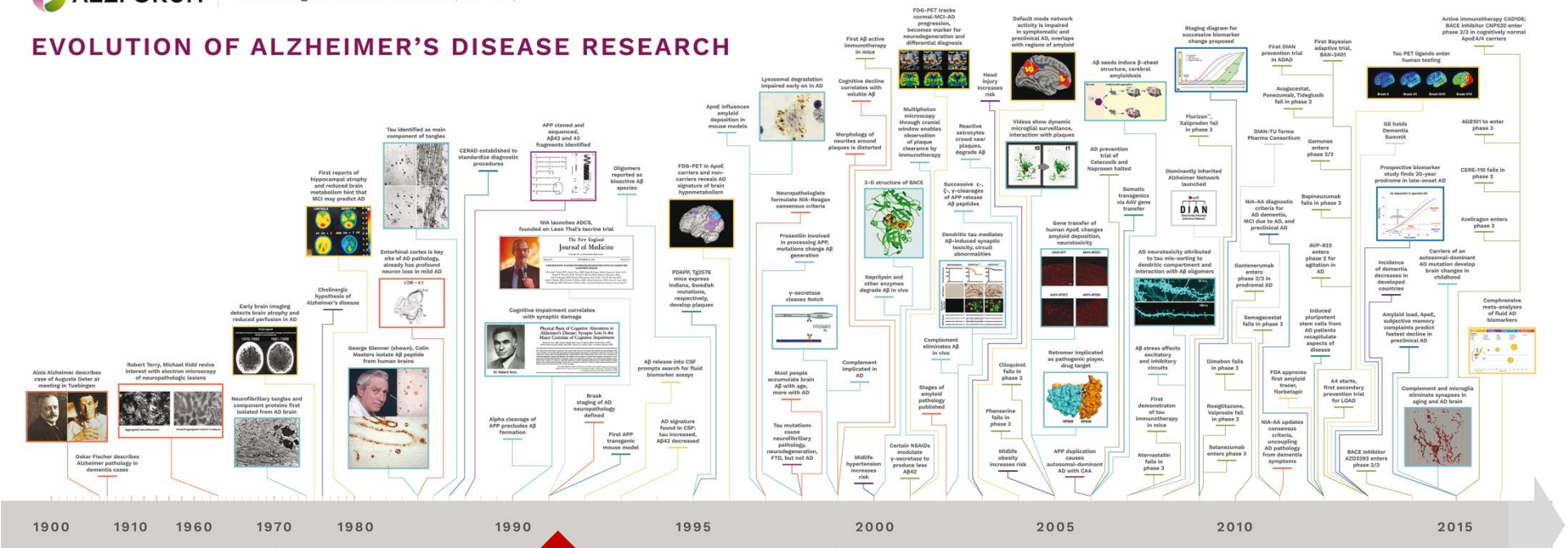
THE FINE STRUCTURE OF NEUROFIBRILLARY TANGLES IN ALZHEIMER'S DISEASE* † ‡

Robert D. Terry, M.D.§
 (New York, N.Y.)

The neurofibrillary tangle of Alzheimer is one of the most distinctive cytopathologic changes that occurs in the central nervous system. This communication presents the ultrastructure of brain biopsies of two patients with between these abnormal formations discussed.



EVOLUTION OF ALZHEIMER'S DISEASE RESEARCH



Christian Behl

Alzheimer's Disease Research

What Has Guided Research So Far and Why It Is High Time for a Paradigm Shift

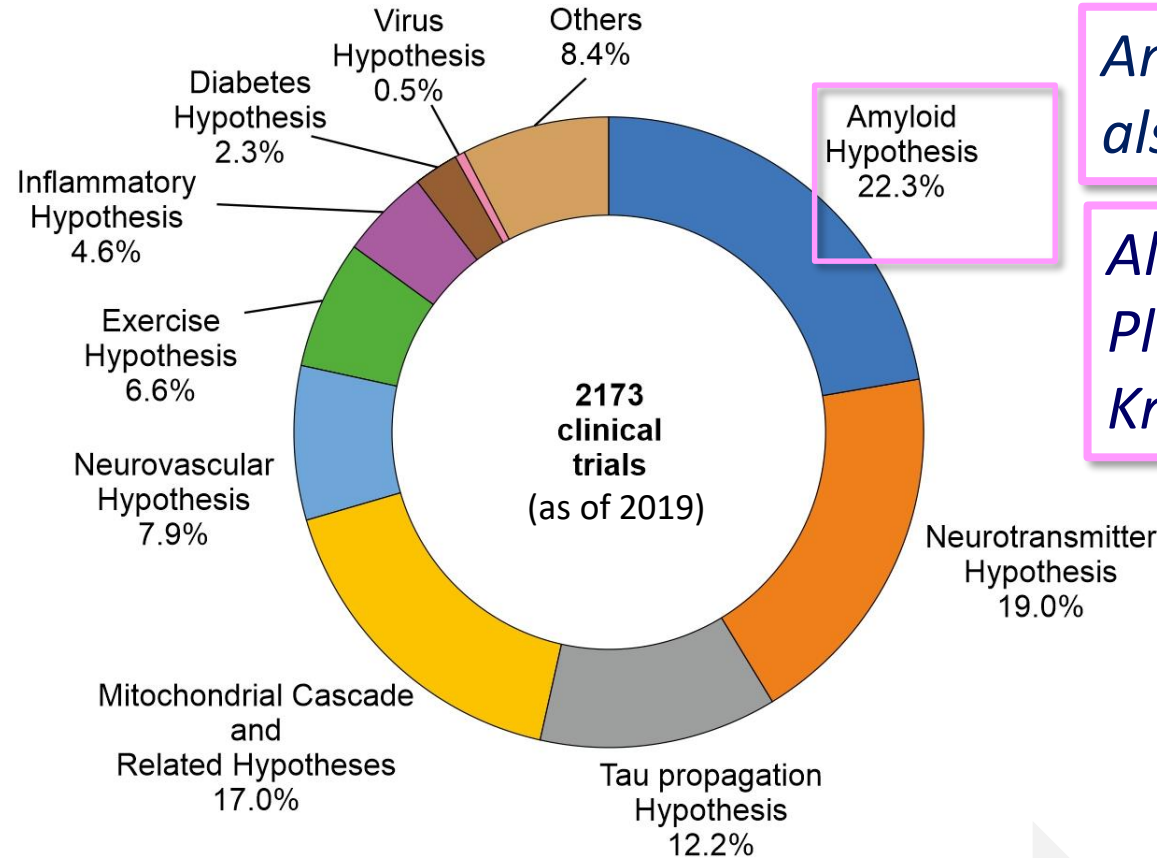


Alzheimer's Disease Research

What Has Guided Research So Far and Why It Is High Time for a Paradigm Shift

Springer

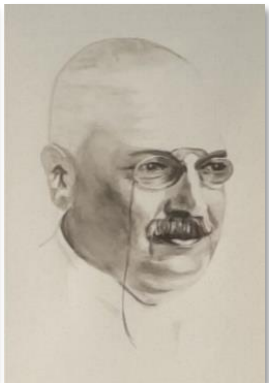
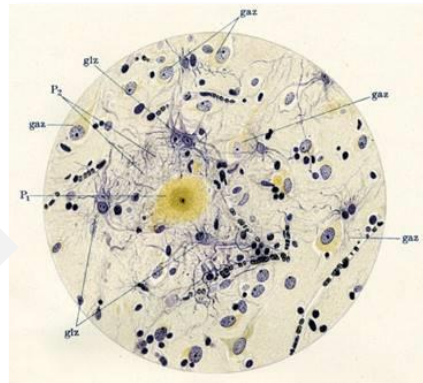
Verschiedene Hypothesen zur Entstehung der Alzheimer Krankheit werden in klinischen Studien untersucht



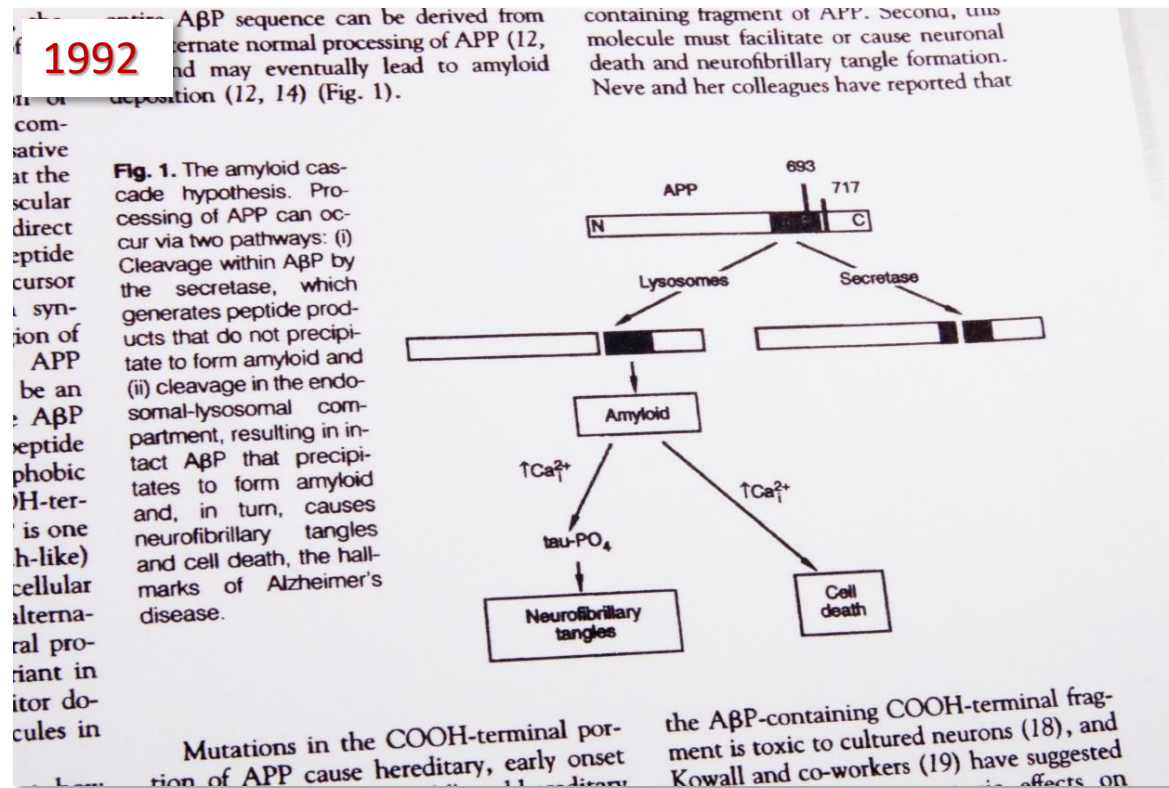
Amyloid-Kaskaden-Hypothese als Grundlage

Alzheimer als Plaques-und-Tangles-Krankheit

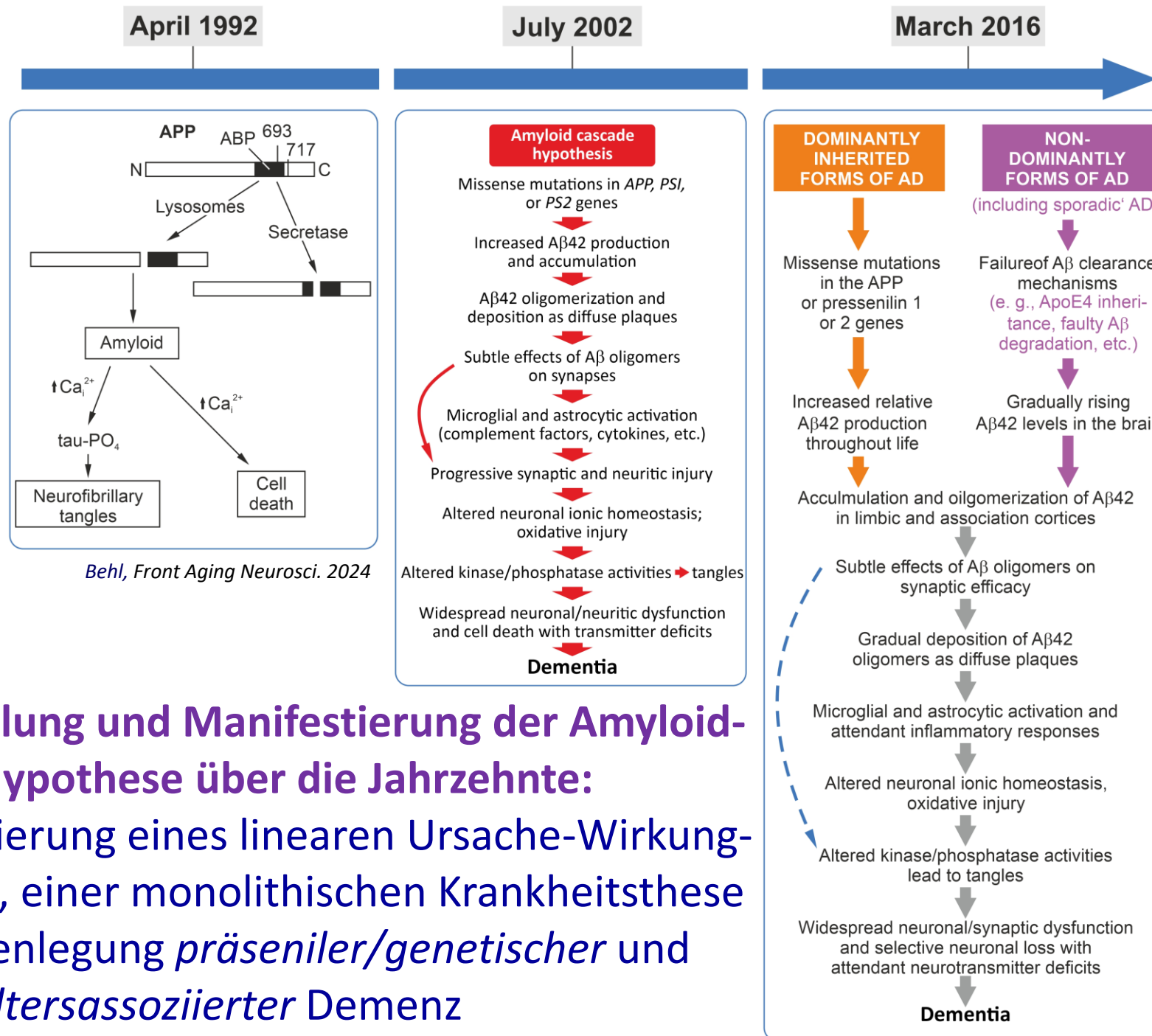
Biologische Definition von Alzheimer: ATN (NIA/AA) unterstreicht Alzheimer als *Plaques-und-Tangles-Krankheit*
(Jack et al., Neurology, 2016 & 2018; Nat. Med. 2024)



Amyloid-Kaskaden-Hypothese (1992): Amyloid beta protein (A β) als der zentrale Auslöser

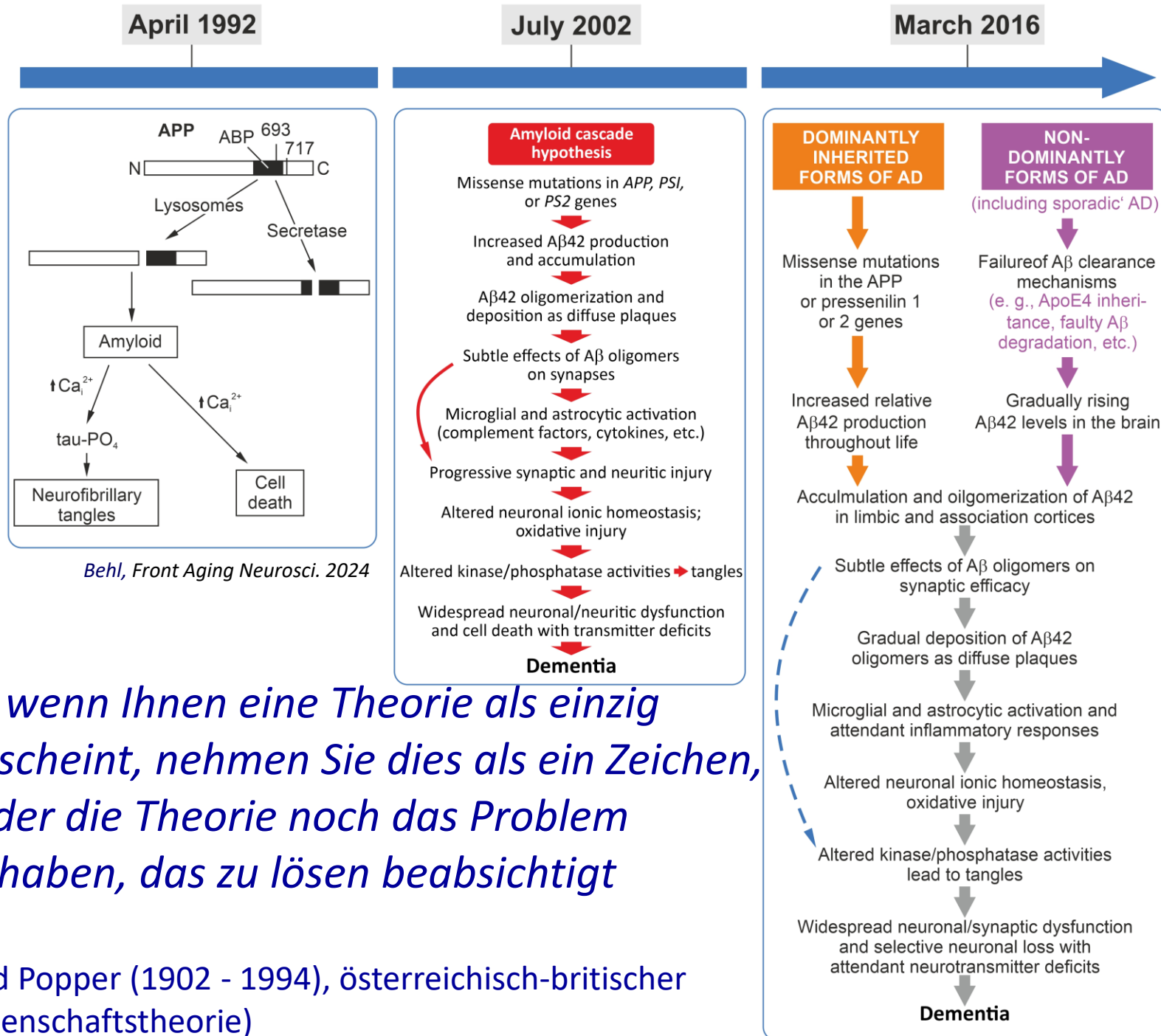


- Selkoe. The Molecular pathology of Alzheimer's Disease, Neuron. April 1991
- Hardy & Allsop. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. TIPS, October 1991
- **Hardy & Higgins. Alzheimer's Disease: The Amyloid cascade hypothesis. Science, April 1992**



Die Entwicklung und Manifestierung der Amyloid-Kaskaden-Hypothese über die Jahrzehnte:

- Manifestierung eines linearen Ursache-Wirkung-Konzepts, einer monolithischen Krankheitstheorie
- Zusammenlegung präseniler/genetischer und seniler/altersassoziierter Demenz



„Jedes Mal, wenn Ihnen eine Theorie als einzig mögliche erscheint, nehmen Sie dies als ein Zeichen, dass Sie weder die Theorie noch das Problem verstanden haben, das zu lösen beabsichtigt wurde.“

Sir Karl Raimund Popper (1902 - 1994), österreichisch-britischer Philosoph (Wissenschaftstheorie)

Central Wrong Turns in der Alzheimer Forschung

Arch Neurol—Vol 33, April 1976

Robert Katzman, MD
Bronx, NY

Editorial 217

Editorial

The Prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease

A Major Killer

An accompanying letter to the editor (p 304) provides another illustration of the malignancy of Alz-

studies indicate that the neurofibrillary tangle in both disorders is characterized by the twisted tubule that represents two neurofilaments joined

the two disorders, except by the age of the patient. Today, the majority of workers in the field accept the identity of the two disease.* We believe

▶ Extrapolation von genetisch verursachten Fällen (early onset, <5%) auf die altersassoziierten sporadischen (late onset, >95%) Fälle

Central Wrong Turns in der Alzheimer Forschung

Arch Neurol—Vol 33, April 1976

Robert Katzman, MD

Editorial 217

Editorial

Bronx, NY

The Prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease

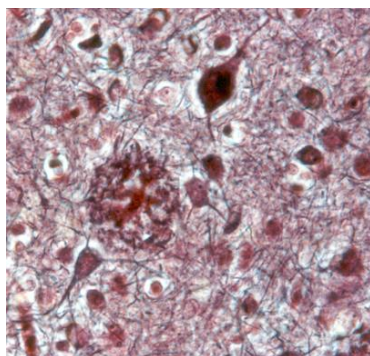
A Major Killer

An accompanying letter to the editor (p 304) provides another illustration of the malignancy of Alz-

studies indicate that the neurofibrillary tangle in both disorders is characterized by the twisted tubule that represents two neurofilaments joined

the two disorders, except by the age of the patient. Today, the majority of workers in the field accept the identity of the two disease.* We believe

▶ Extrapolation von genetisch verursachten Fällen (early onset, <5%) auf die altersassoziierten sporadischen (late onset, >95%) Fälle



▶ Fokus auf das Amyloid-beta Protein (Dominanz der Amyloid-Kaskaden-Hypothese, ab 1992)

Central Wrong Turns in der Alzheimer Forschung

Arch Neurol—Vol 33, April 1976

Robert Katzman, MD
Bronx, NY

Editorial 217

Editorial

The Prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease

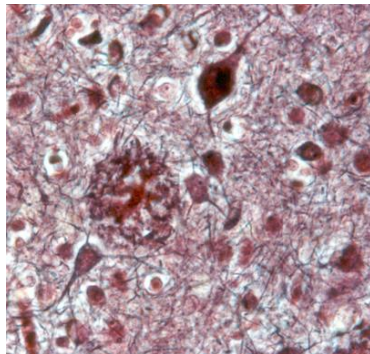
A Major Killer

An accompanying letter to the editor (p 304) provides another illustration of the malignancy of Alz-

studies indicate that the neurofibrillary tangle in both disorders is characterized by the twisted tubule that represents two neurofilaments joined

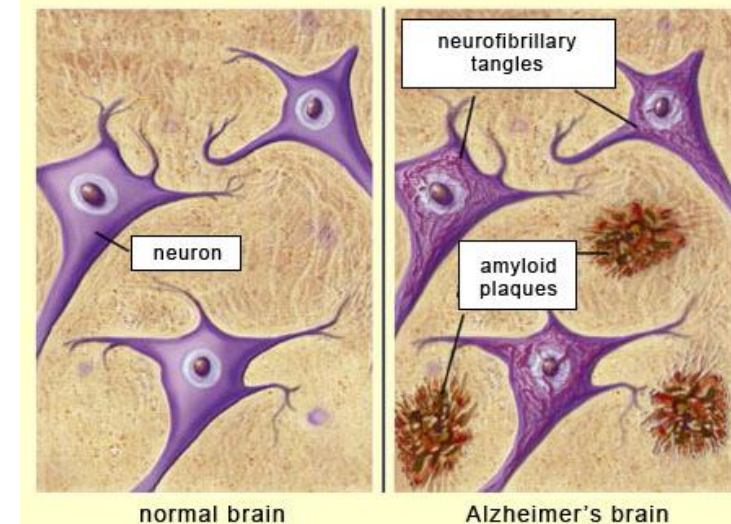
the two disorders, except by the age of the patient. Today, the majority of workers in the field accept the identity of the two disease.* We believe

▶ Extrapolation von genetisch verursachten Fällen (early onset, <5%) auf die altersassoziierten sporadischen (late onset, >95%) Fälle



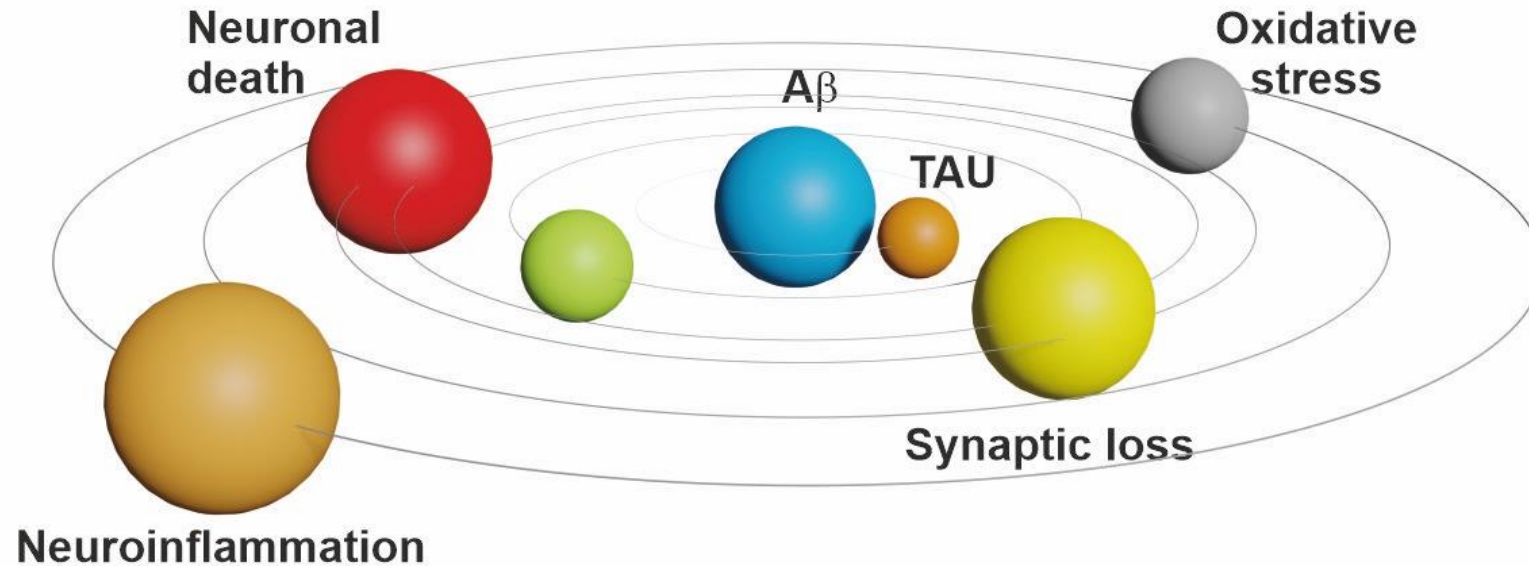
▶ Fokus auf das Amyloid-beta Protein (Dominanz der Amyloid-Kaskaden-Hypothese, ab 1992)

▶ Zementierung der Erkrankung als *Plaques-und-Tangles-Krankheit*



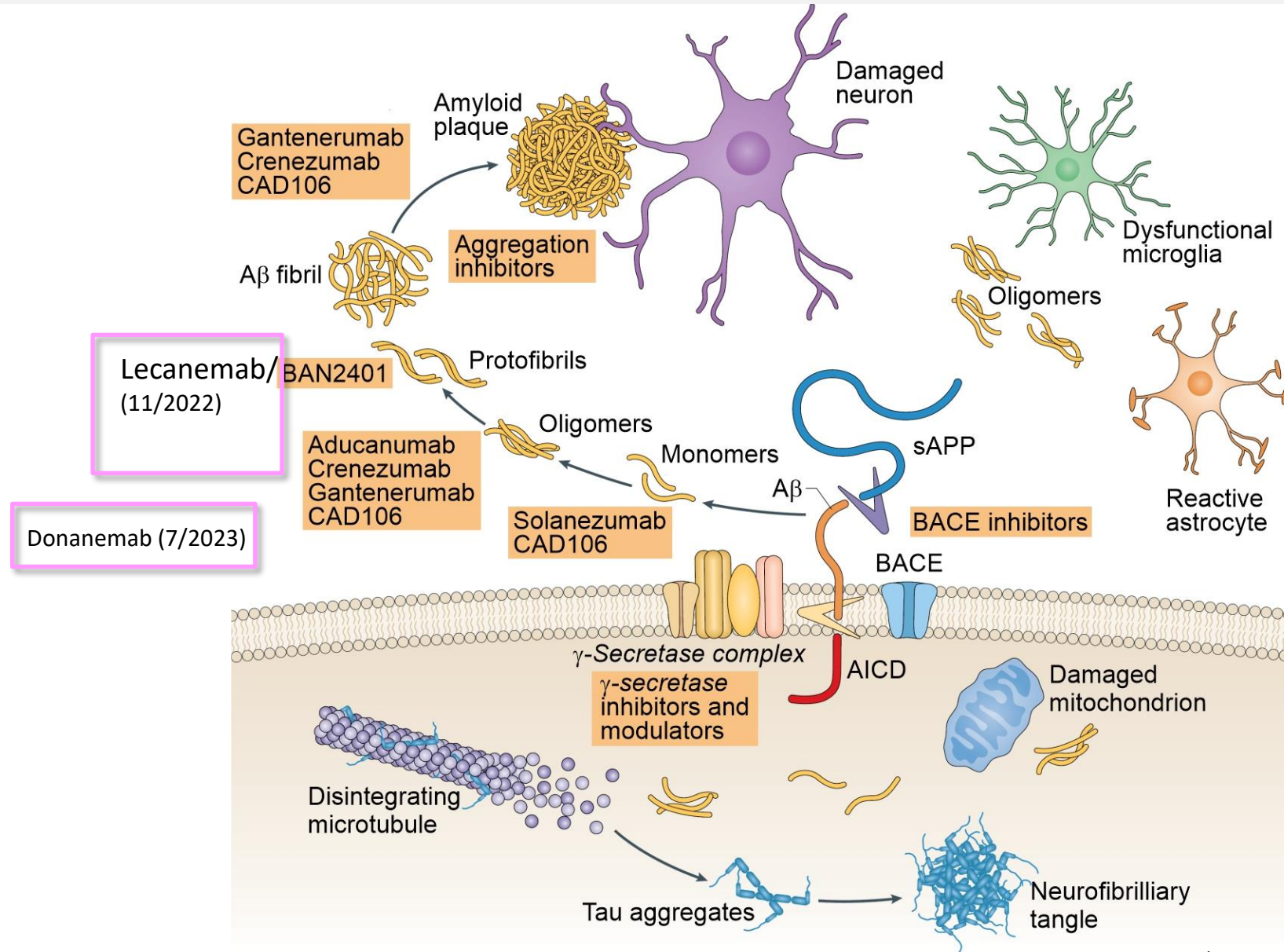
Die letzten 30 Jahre der Alzheimer Forschung waren sehr *amyloidozentrisch*: $A\beta$ als zentrales pharmakologisches Ziel

The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease



the unlabeled green planet may indicate an unknown processes with impact on the disease's pathogenesis

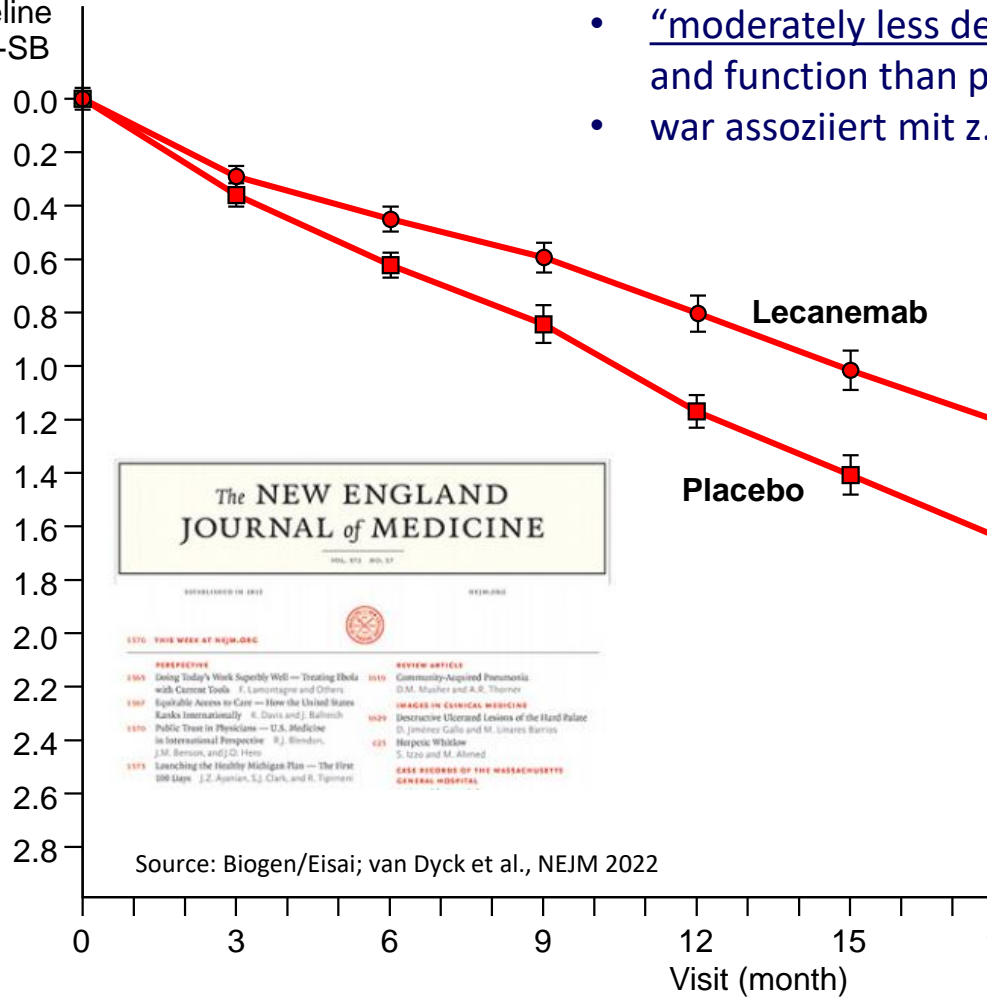
Fast alle bisherigen Anti-Amyloid Ansätze sind klinisch gescheitert, die Gründe sind vielfältig



Lecanemab (Leqembi™) und Donanemab (Kinsula™) in klinischen Studien

Adjusted Mean Change from Baseline (±SE) in CDR-SB

Worsening



Lecanemab/CLARITY-AD Trial

- “moderately less decline on measures of cognition and function than placebo” nach 18 Monaten
- war assoziiert mit z.T. starken Nebenwirkungen



Source: Biogen/Eisai; van Dyck et al., NEJM 2022

(N) Placebo:	875	849	828	813	779	767	751
(N) Lecanemab:	859	824	798	779	765	738	711

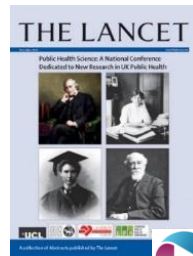
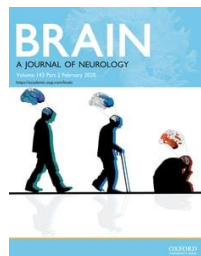
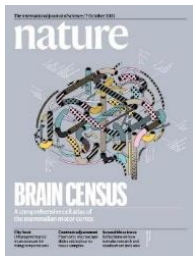
Donanemab/TRAILBLAZER-ALZ-2 Trial

Bei früh-symptomatischen Patienten (mit Aβ und tau):
 “donanemab significantly slowed clinical progression at 76 weeks in those with low/medium tau and in the combined low/medium and high tau pathology population”
 (Sims et al., JAMA July 17, 2023)



Lecanemab und Donanemab in klinischen Studien: heftige Kontroverse im Feld

- *FDA approves Alzheimer's drug lecanemab amid safety concerns. Reardon S., **Nature** 2023*
- *Lecanemab: turning point, or status quo? An ethics perspective. Daly T., **Brain** 2023*
- *Lecanemab for Alzheimer's disease. Walsh S et al. **BMJ** 2022*
- *Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. Editorial. **Lancet** 2022*
- *Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. Kurkinen M, **Adv Clin Exp Med** 2023*



Lecanemab und Donanemab in klinischen Studien: heftige Kontroverse im Feld

- *FDA approves Alzheimer's drug lecanemab amid safety concerns. Reardon S., **Nature** 2023*
- *Lecanemab: turning point, or status quo? An ethics perspective. Daly T., **Brain** 2023*
- *Lecanemab for Alzheimer's disease. Walsh S et al. **BMJ** 2022*
- *Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. Editorial. **Lancet** 2022*
- *Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. Kurkinen M, **Adv Clin Exp Med** 2023*

1. **Sehr geringe Wirkung/Frage nach klinischer Bedeutung (*clinical meaningfulness*)**
2. **Teilweise massive Nebenwirkungen**
3. **Sehr selektive Studien, extrem teure Therapie**
5. **Nur für wenige anwendbar (Ausschlusskrit.)**
6. **Placebo Kontrolle (Saline)/Auswirkungen (?)**
7. **Keine Wirkung bei Frauen und bei APOE4**

The New York Times

<https://www.nytimes.com/2024/03/08/health/alzheimers-drug-donanemab.html>

F.D.A. Delays Action on Closely Watched Alzheimer's Drug

Eli Lilly's donanemab was expected to be approved this month, but the agency has decided to convene a panel of independent experts to evaluate the drug's safety and efficacy.



By Pam Belluck

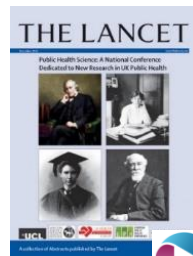
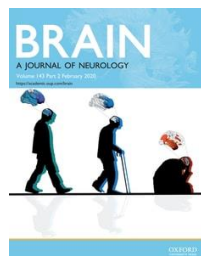
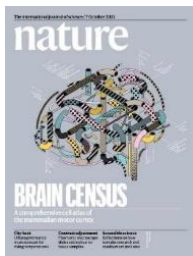
Pam Belluck has been reporting about Alzheimer's and other dementias for over a dozen years.

March 8, 2024

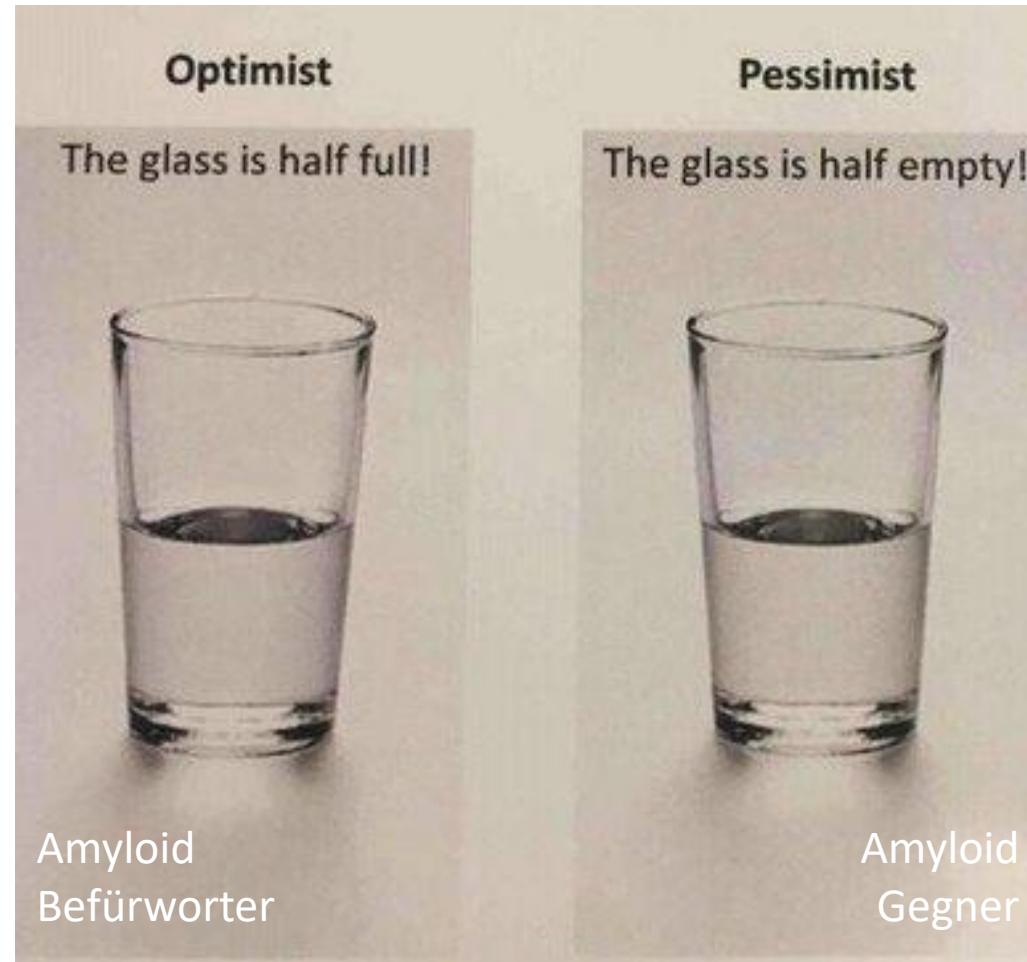
“European Medicines Agency has recommended refusal of the marketing authorisation for Leqembi...” (25.7.2024)

Heftige Kontroverse über die klinischen Effekte und deren Relevanz.

Konsens: Große Notwendigkeit für zusätzliche Ansätze für die Therapie.



Folge: Das Alzheimer Feld ist stark gespalten



Laufende Kontroverse zur klinischen Relevanz von Lecanemab (und Donanemab).

Forschungsansätze über A β hinaus werden dringend benötigt.

Aktuell zur Alzheimer Therapie in Deutschland eingesetzte Medikamente

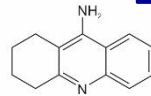
Medikament

Krankheitsstadium

Nebenwirkungen



Donepezil



Leicht bis mittelschwer

Durchfall, Übelkeit,
Erbrechen

Rivastigmin

Leicht bis mittelschwer

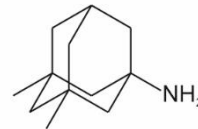
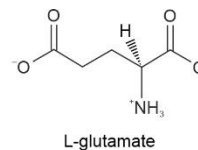
Appetitlosigkeit, Schwindel, Übelkeit,
Erbrechen, Durchfall

Galantamin

Leicht bis mittelschwer

Durchfall, Übelkeit, Erbrechen

Memantin



Mittelschwer bis schwer

Schläfrigkeit, Schwindel, Atemnot,
Gleichgewichtsstörungen, erhöhter
Blutdruck, Verstopfungen, erhöhte
Leberwerte, Kopfschmerzen

Ginkgo biloba

Leicht bis mittelschwer

Durchfall, Hautausschlag, Erbrechen

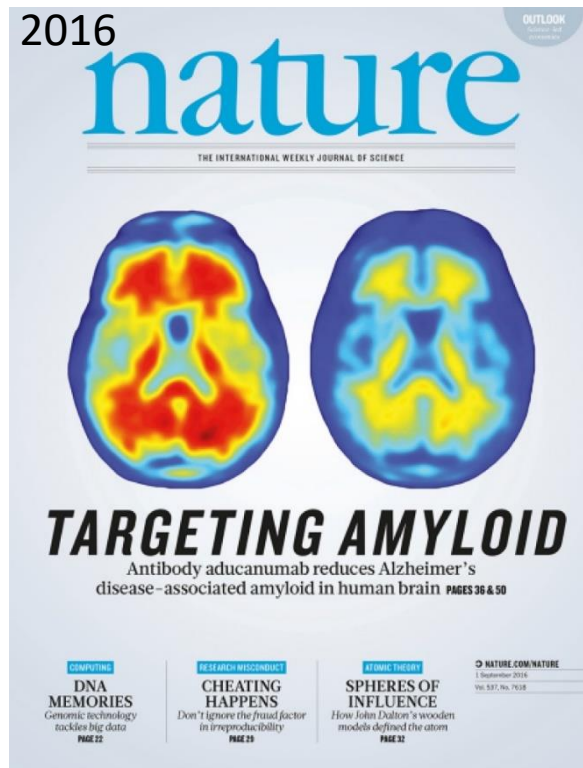
Zusätzlich in USA eingesetzte Alzheimer Medikamente

In USA zugelassene Anti-Amyloid Therapien:

Aducanumab (2021; wird nicht mehr weiter verfolgt)

Lecanemab (Januar 2023)

Donanemab (Juli 2024)



The New York Times How an Unproven Alzheimer's Drug Got Approved

Though some of its own senior officials said there was little evidence of benefit for patients, the F.D.A. nonetheless greenlighted Biogen's Aduhelm, or aducanumab.

By Pam Belluck, Sheila Kaplan and Rebecca Robbins
Published July 19, 2021

FDA APPROVES ALZHEIMER'S DRUG AMID SAFETY CONCERNS

2023

Reports of deaths potentially linked to the treatment dampen excitement over key approval.

By Sara Reardon

The US Food and Drug Administration (FDA) has approved lecanemab, the second-ever treatment for Alzheimer's disease that is intended to tackle the root of the condition and the slow cognitive decline that results. Researchers welcome the decision, but their excitement is clouded by reports of patient deaths and that the FDA acted improperly last year when approving the first drug of this kind.

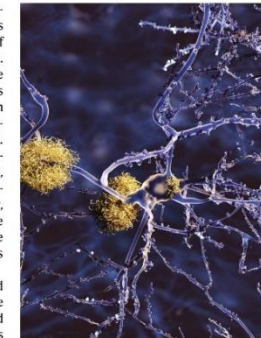
Because it slows progression of the condition when taken in the early stages, lecanemab will allow individuals to have "more time to participate in daily life and live independently", says Joanne Pike, president and chief executive of the Alzheimer's Association in Washington DC.

Lecanemab, which will be sold under the brand name Leqembi, is the first Alzheimer's treatment shown to slow cognitive decline in a robust clinical trial and is the second treatment to be approved in less than two years. It is made by the biopharmaceutical companies Eisai in Tokyo, and Biogen in Cambridge, Massachusetts. The drug, a monoclonal antibody, is infused into a patient intravenously, from where it enters their brain and clears the amyloid plaques thought to cause cognitive impairment and dementia in Alzheimer's disease.

"The findings provide hope for patients and families, but it is also an important step in the development of successful ways to modify and prevent the clinical onset of the disease," says Eric Reiman, executive director of the Banner Alzheimer's Institute in Phoenix, Arizona. Lecanemab was authorized under the

FDA's accelerated approval pathway, which is reserved for therapies for diseases with few treatments; it also does not require data from phase III trials. But researchers are hopeful about Biogen and Eisai's phase III data, which were published last November (C. H. van Dyck *et al. N. Engl. J. Med.* 388, 9–21; 2023). That trial, conducted on about 1,800 people with early-stage Alzheimer's, found that the antibody slowed cognitive decline by 27% over 18 months of treatment.

The FDA's decision does not take the phase III study into account – Biogen and Eisai



Amyloid plaques (gold) in the brain are a hallmark of Alzheimer's disease.

Zur Alzheimer Therapie neu in den USA zugelassene Anti-Amyloid Medikamente (Antikörper)



Der Disput über die Antikörper-Therapie wird schärfer

The New York Times

What Drugmakers Did Not Tell Volunteers in Alzheimer's Trials

Genetic tests showed that certain patients were predisposed to brain injuries if they took the drugs. That information remained secret.

▶ Listen to this article · 29:10 min [Learn more](#)



By Walt Bogdanich

Oct. 23, 2024, 5:01 a.

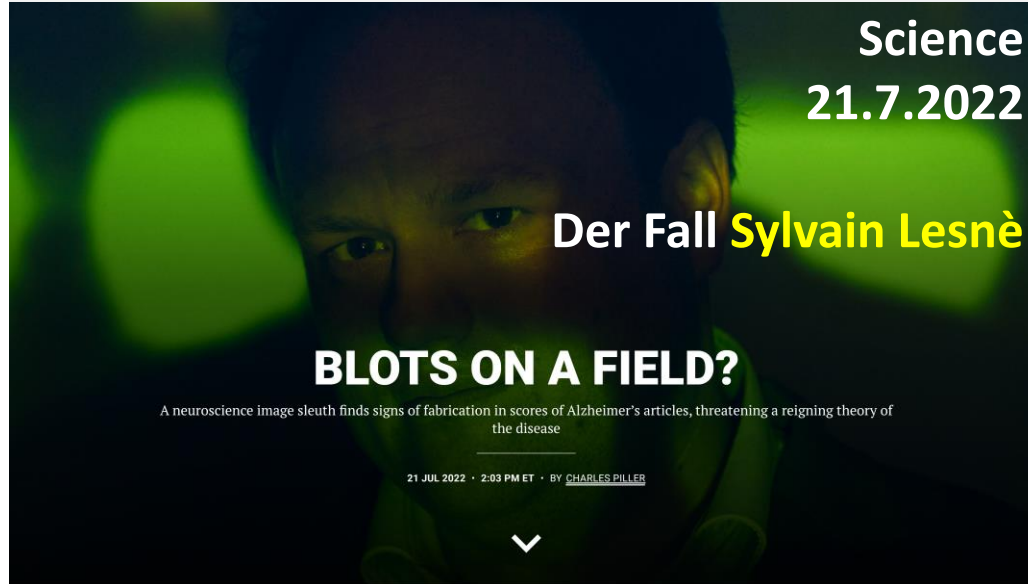
By 2021, nearly 7 million Americans had Alzheimer's disease, a number that is projected to rise to 13 million by 2050. The disease is often diagnosed at a windfall – when a loved one is suddenly demented. It is a confounded re

“Leqembi and Kisunla seek to remove a misshapen protein called beta amyloid that forms plaque in the brains of patients with Alzheimer's. To a large extent the drugs have succeeded, a remarkable scientific achievement. **Yet the drugs do not halt cognitive decline or reverse brain damage.**

The evidence of their limited benefit has contributed to a growing realization that **the dominant theory of Alzheimer's** — that sticky bands of amyloid trigger a cascade of toxic events leading to the disease — **is at best incomplete and perhaps simply wrong.**

NYT, October 23, 2024

Mögliche Betrugsfälle erschüttern aktuell erneut das Alzheimer und Amyloid-Forschungsfeld heftig



Science
21.7.2022

Der Fall **Sylvain Lesnè**

BLOTS ON A FIELD?

A neuroscience image sleuth finds signs of fabrication in scores of Alzheimer's articles, threatening a reigning theory of the disease

21 JUL 2022 · 2:03 PM ET · BY [CHARLES PILLER](#)

▼

Neuroscientist and physician Matthew Schrag found suspect images in dozens of papers involving Alzheimer's disease, including Western blots (projected in green) measuring a protein linked to cognitive decline in rats. JOSEPH ROSS

aufgedeckt von



Science
26.9.2024

Der Fall **Eliezer Masliah**

PICTURE IMPERFECT

Scores of papers by Eliezer Masliah, prominent neuroscientist and top NIH official, fall under suspicion

26 SEP 2024 · 9:00 AM ET · BY [CHARLES PILLER](#)

▼

DANIEL GARCIA

Alternative Hypothesen und Erklärmodelle

The *oxidative-stress-hypothesis*

The *alternative-amyloid-hypothesis*

The *mitochondrial-cascade-hypothesis*

The *two-hit-hypothesis*

The *thinking-outside-the-box-approach*

The *presenilin-hypothesis*

The *endosomal-lysosomal (autophagy) disturbance-hypothesis*

The *hub-and-spoke-model*

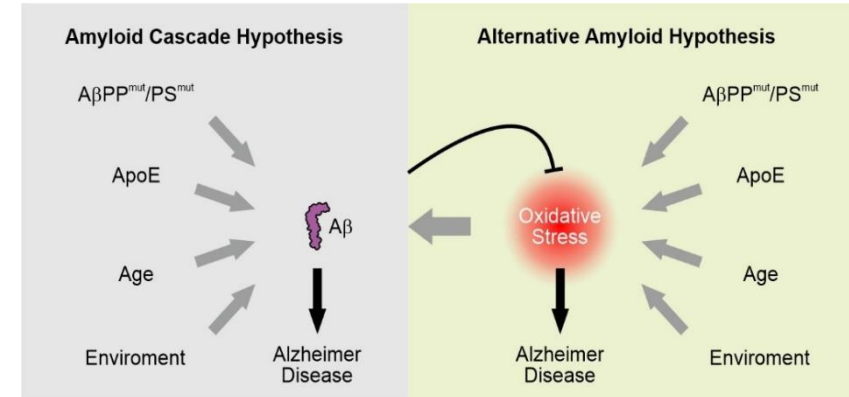
The *antimicrobial-protection-hypothesis*

The *infectious-hypothesis*

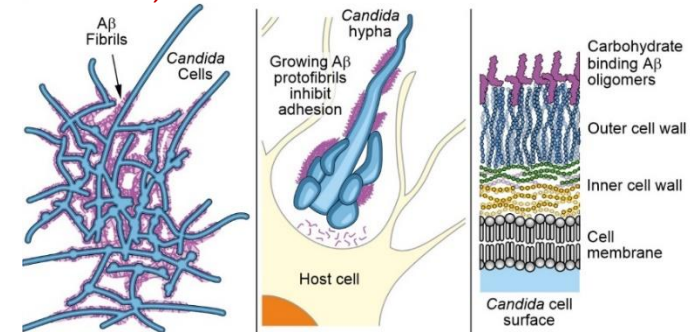
The *altered-lipostasis-hypothesis*

The *small-HDL-particle-hypothesis*

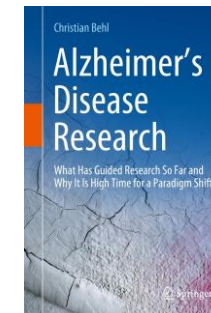
Vielfache Ziele und vielfache Risikogene bei sporadischem Alzheimer



adapted from Lee et al., 2006



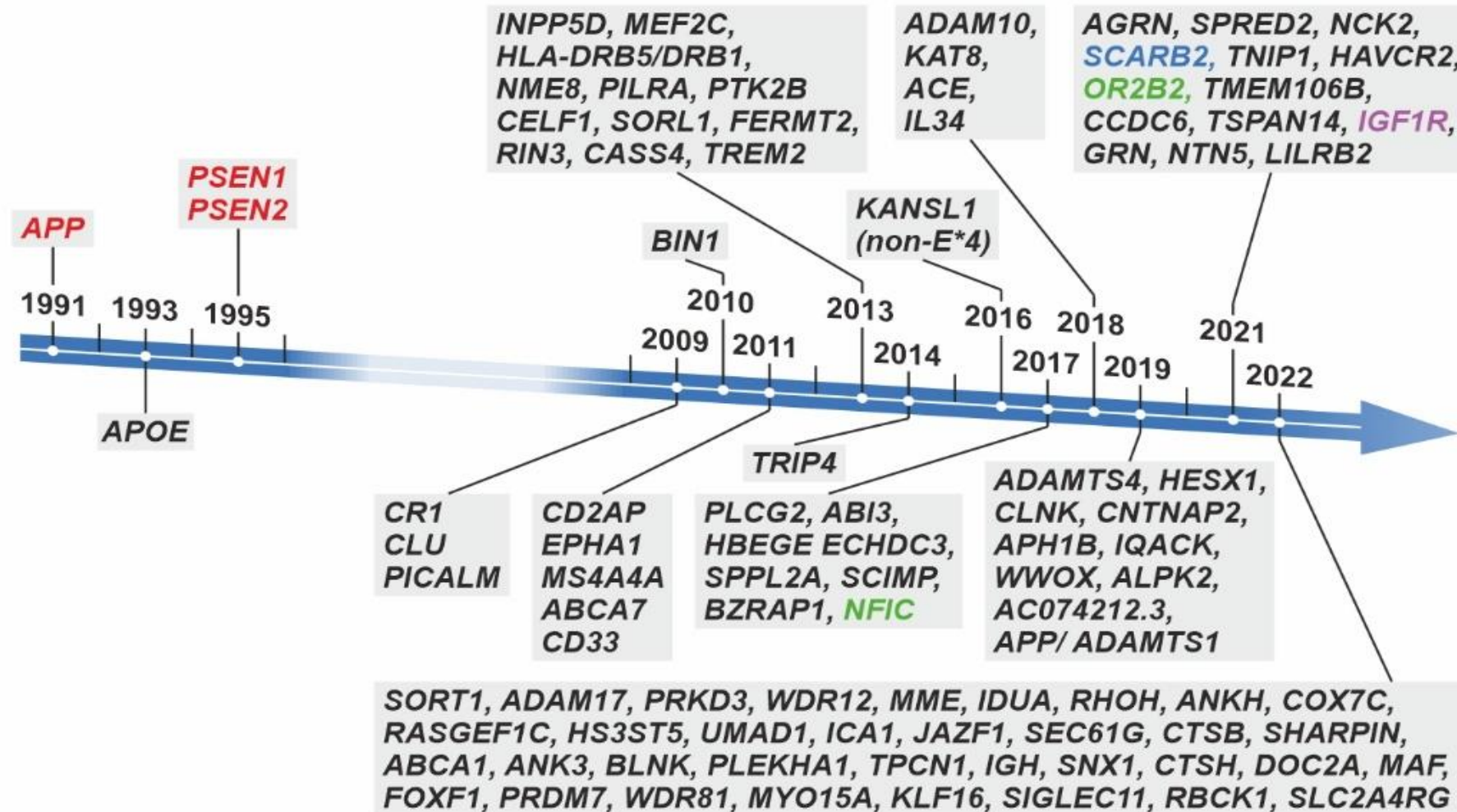
adapted from Moir et al., 2018



Extensively summarized in Behl, 2023 (Springer/Nature)

Sporadischer Alzheimer als multigenetische Erkrankung (GWAS Studien)

Timeline of AD Genetics



Identifizierung von Risikogenen: 80 Risikogene sind bekannt (2023)

Identifizierte Gene (GWAS) mit Rolle bei der Alzheimer Pathogenese

Nominated GWAS gene or familial disease causing gene	Deregulated pathways	References
ABCA1, ABCA7, ABI3, ACE, ADAM17, ADAMTS1, ANK3, ANKH, APH1B, APOE, APP, BCKDK, BIN1, BLNK, CASS4, CD33, CD2AP, CLNK, CLU, COX7C, CR1, CTSB, a CTSH, DOC2A, EED, EPDR1, EPHA1, FERMT2, FOXF1, GRN, HLA-DQA1, HS3ST5, ICA1, IDUA, IGH gene cluster, IL34, INPP5D, JAZF1, KLF16, LILRB2, MAF, MINDY2, MME, MS4A4A, MYO15A, NCK2, PLCG2, PLEKHA1, PRDM7, PRKD3, PTK2B, RASGEF1C, RBCK1, RHOH, SCIMP, SEC61G, SHARPIN, SIGLEC11, SLC24A4, SLC2A4RG, SNX1, SORL1, SORT1, SPDYE3, SPI1, SPPL2A, TMEM106B, TNIP1, TPCN1, TREM2, TREML2, TSPAN14, TSPOAP1, UMAD1, UNC5CL, USP6NL, WDR12, WDR81, WNT3	<ul style="list-style-type: none">• Angeborene Immunität• Fettstoffwechsel• Endosom/Lysosom• Ubiquitin Proteasom• Synaptische Funktion• Cholesterinstoffwechsel• APP Stoffwechsel• Ephrin Signalfunktion• Complement Aktivierung	Bellenguez et al., Kunkle et al., Jansen et al., Gatz et al., Wightman et al., and Lambert et al. <i>(von: Balusu et al., Neuron 2023)</i>

In Konsequenz:

- Alzheimer Beginn, Verlauf und Resistenz sind höchst individuell
- Neue Modelle, die diese Individualität abbilden, werden benötigt
- Neue Modelle sollten unterschiedliche Prozesse/Faktoren integrieren

Alzheimer-Vorbeugung: Prävention von 14 Risikofaktoren könnte Demenzfälle verhindern

THE LANCET

•Lancet-Kommission stellt zwei zusätzliche relevante Risikofaktoren für eine Demenz-Erkrankung vor: **LDL-Cholesterinspiegel und Sehverlust**

•**würden alle 14 Risikofaktoren eliminiert, könnten laut des Berichts 45 Prozent der Demenzfälle verhindert werden**

•Experten erklären Schwierigkeiten bei der Ermittlung von Risikofaktoren und halten den 45-Prozent-Wert für unrealistisch

Quelle: Science Media Center, 31.7.2024

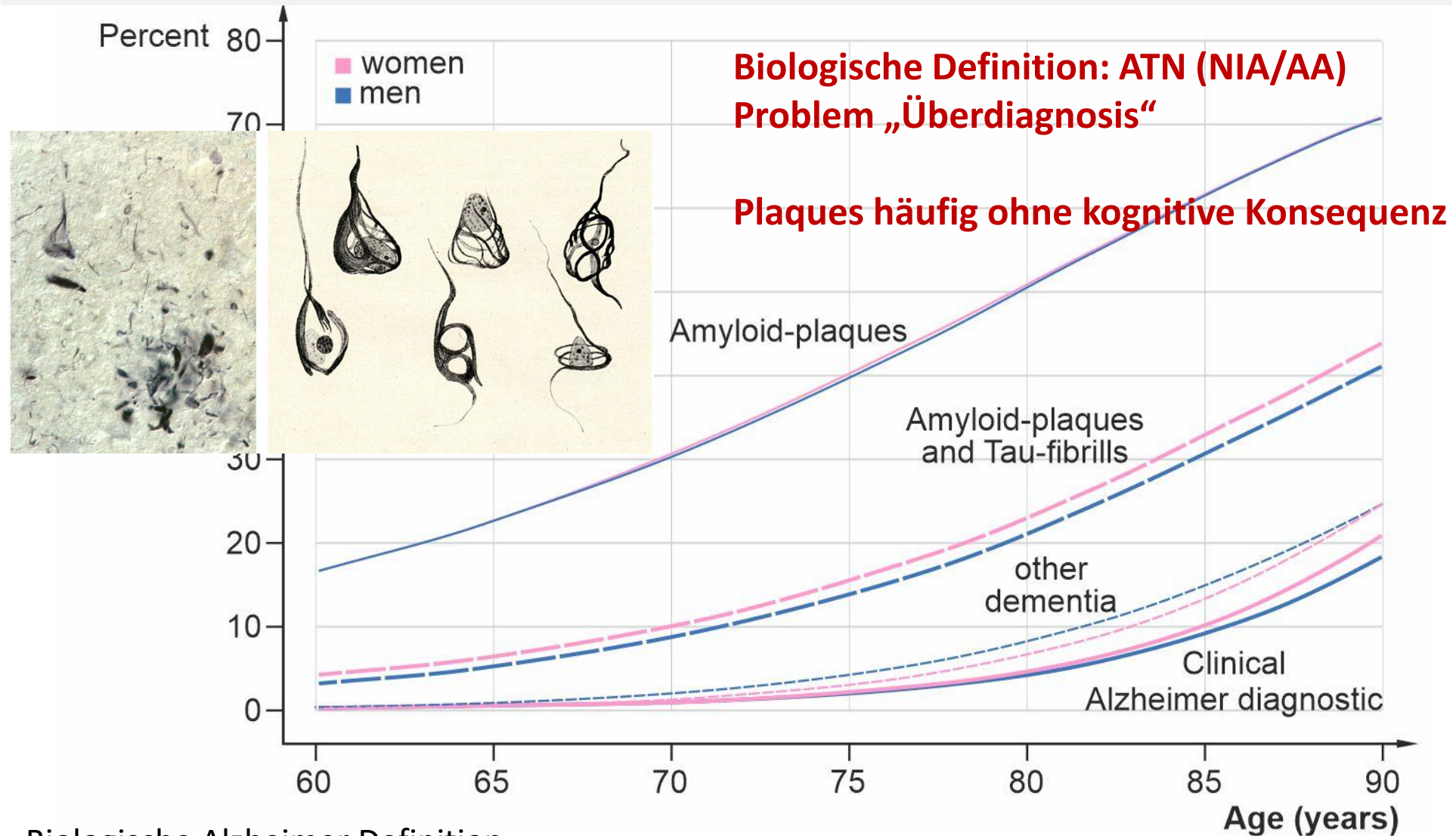
*Livingston G et al. (2024).
Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. The Lancet Commissions.*

14 Risikofaktoren im Überblick

- geringe Bildung
- eingeschränkte Hörfähigkeit
- hoher Cholesterinspiegel
- Depressionen
- Kopfverletzungen
- Bewegungsmangel
- Diabetes Typ 2
- Rauchen
- Bluthochdruck
- starkes Übergewicht
- übermäßiger Alkoholkonsum
- soziale Isolation
- Luftverschmutzung
- Einschränkungen der Sehkraft

Quelle: www.alzheimer-forschung.de

Dennoch aktuell: weiter Amyloid-Fokus unterstützt durch die biologische Definition der Erkrankung (*biomarker*)



**Biologische Definition: ATN (NIA/AA)
Problem „Überdiagnose“**

Plaques häufig ohne kognitive Konsequenz

Biologische Alzheimer Definition
„Plaques-und-Tangles-Krankheit“

(Jack et al., *Neurology*, 2016;
Jack et al., *Nat Med* 2024)

Alzheimer Definition und Alzheimer Forschung: Quo Vadis?


Eine klinisch orientierte und vielfach akzeptierte Definition der Alzheimer Demenz lautet:

“Alzheimer’s is an ill-defined multi-determined condition with age as a major risk factor” (Lon Schneider, 2022)

nature reviews neurology

<https://doi.org/10.1038/s41582-024-00940-4>

Perspective

 Check for updates

Is Alzheimer disease a disease?

Amos D. Korczyn¹✉ & Lea T. Grinberg^{2,3,4} 

Abstract

Dementia, a prevalent condition among older individuals, has profound societal implications. Extensive research has resulted in no cure for what is perceived as the most common dementing illness: Alzheimer disease (AD). AD is defined by specific brain abnormalities – amyloid- β

Sections

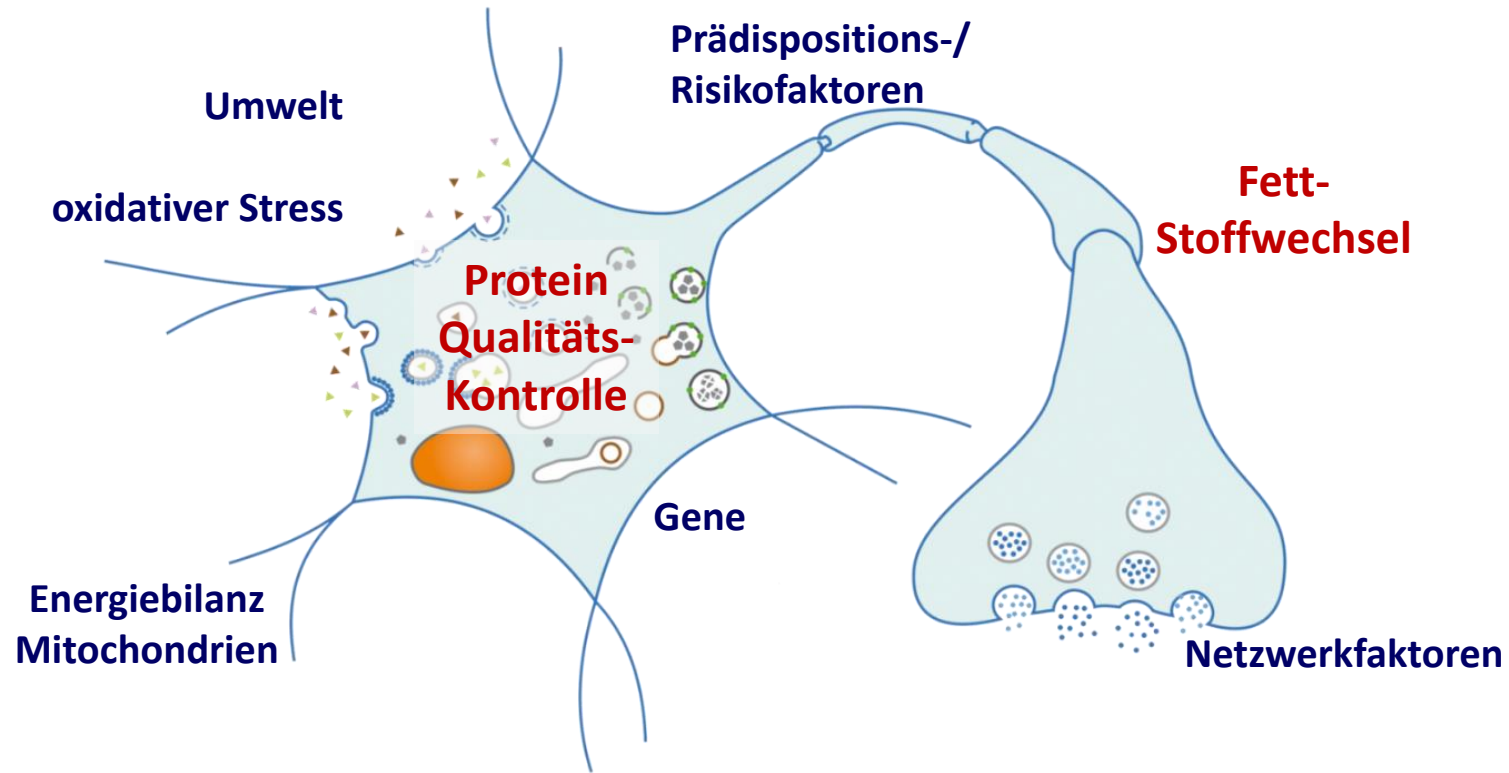
Introduction

What is AD?

Is AD a disease?

Altersassoziierte Herausforderungen an Nervenzellen

Alzheimer ist eine genetisch diverse, altersassoziierte Erkrankung



Ändernde Bedingungen / Herausforderungen und Insulte / Alterung / Krankheit

Altersassoziierte Herausforderungen an Nervenzellen: back to the 90's

Alzheimer ist eine genetisch diverse altersassiierte Krankheit



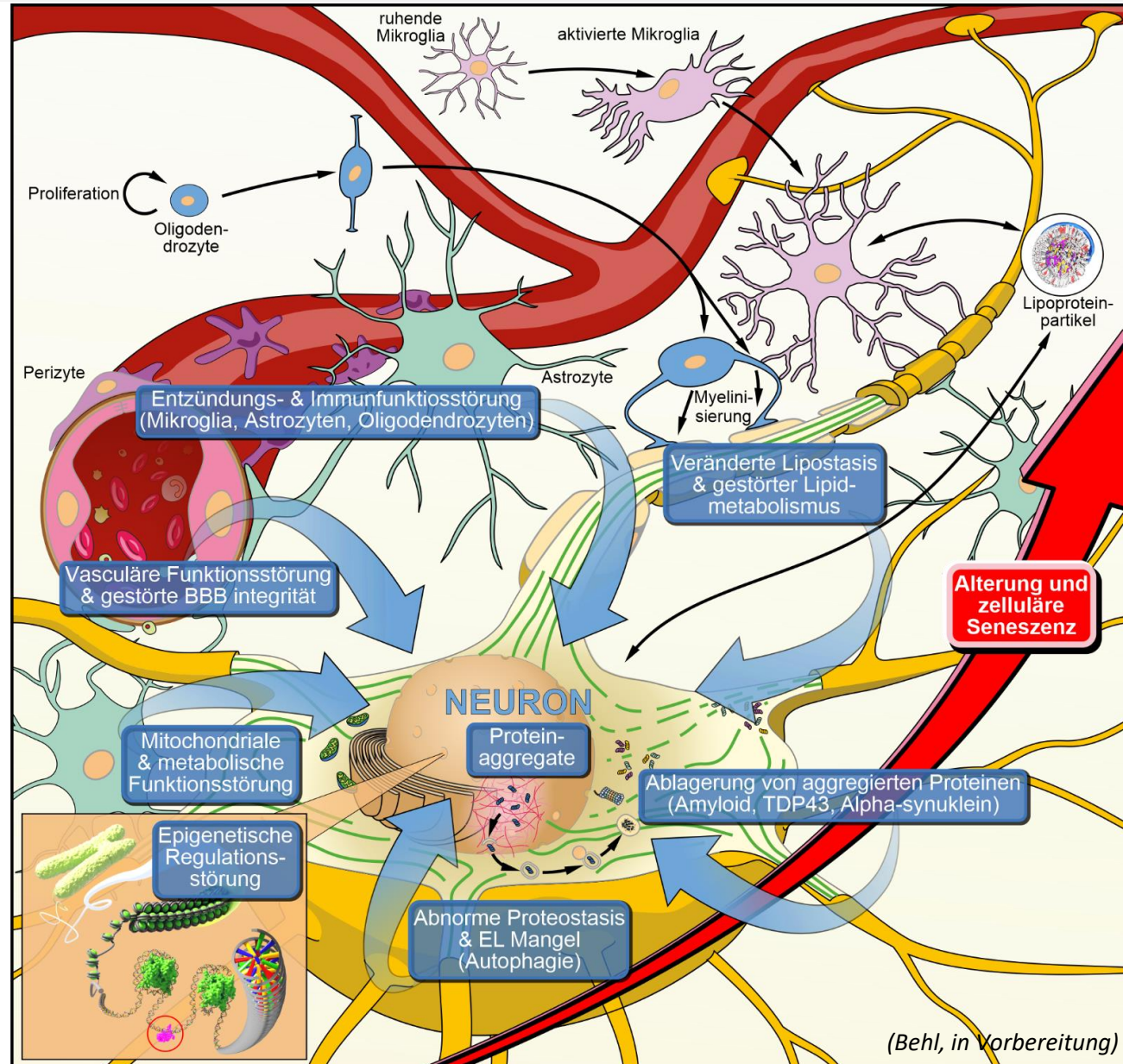
Aktuell verstärkter Fokus auf:



- Fettstoffwechsel, ApoE (1993)
genetischer Risikofaktor, APOE4/E4 genetische Alzheimer Form
(Fortea et al., Nature Med 2024)
- Neuroinflammation (“3. pathologisches Korrelat von Alzheimer“)
- Gefäßveränderungen, Mikrobiom, mitochondriale Dysfunktion
- Co-Pathologien
- **Protein Homöostase/Autophagie/lysosomale Dysfunktion (1990s)**
- **Individuelle Resistenz/Resilienz/kognitive Reserve**

Ändernde Bedingungen / Herausforderungen und Insulte / Alterung / Krankheit

Sporadischer Alzheimer als *multizelluläre* und *multifaktorielle* Hirnerkrankung

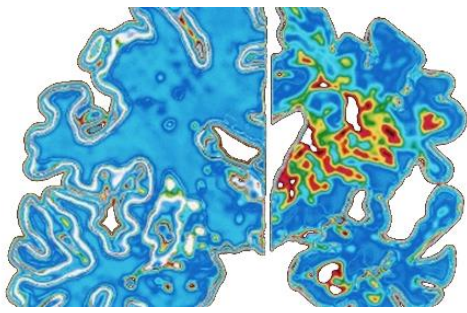


Neues Modell:

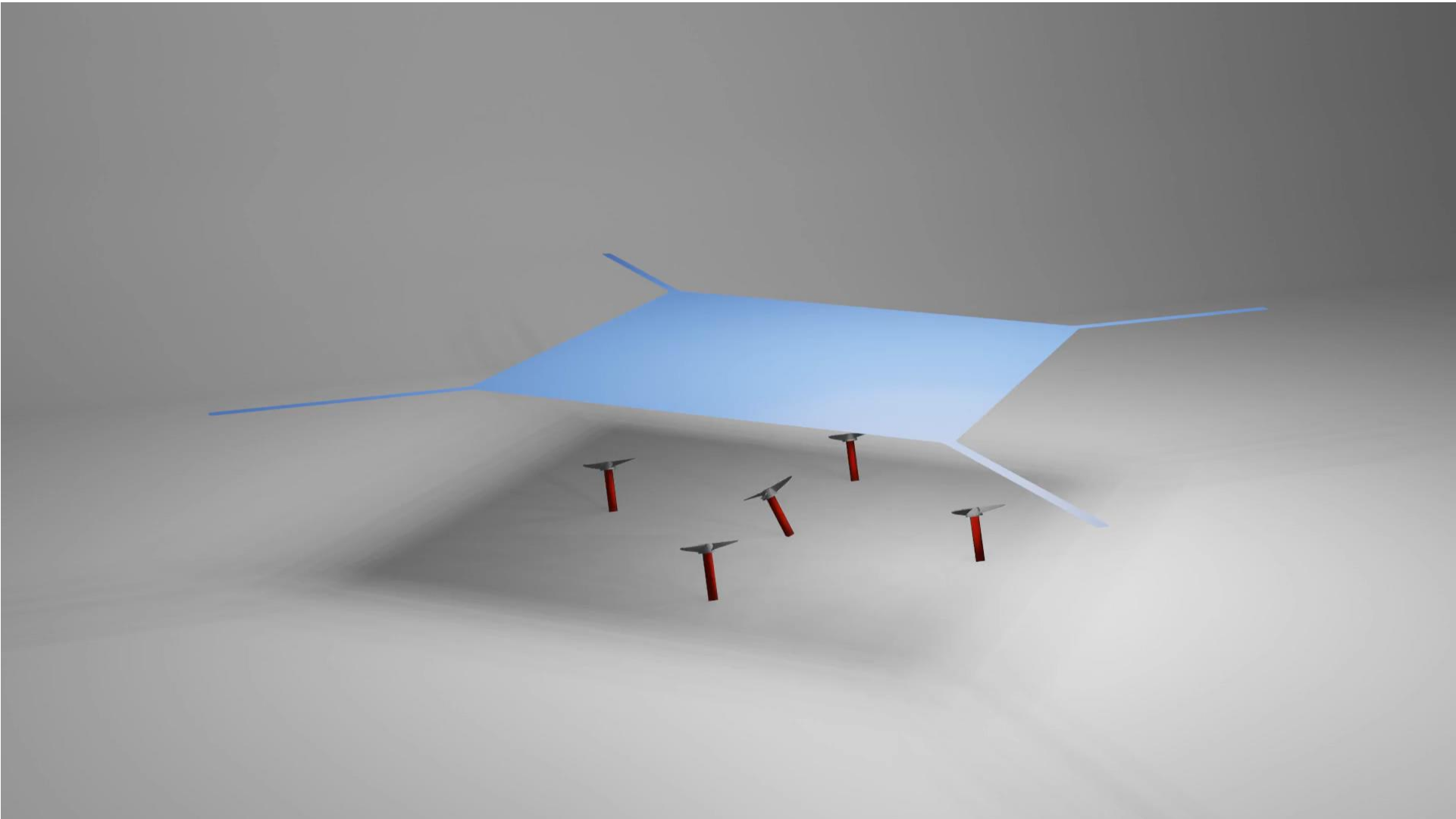
Adaptive-Matrix-Model (AMM) der Alzheimer Krankheit



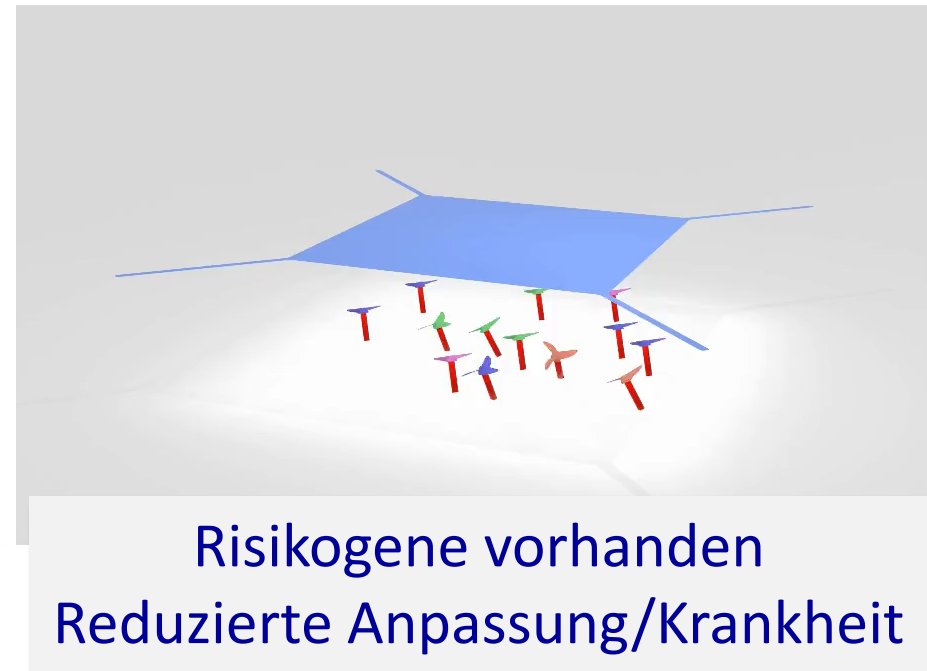
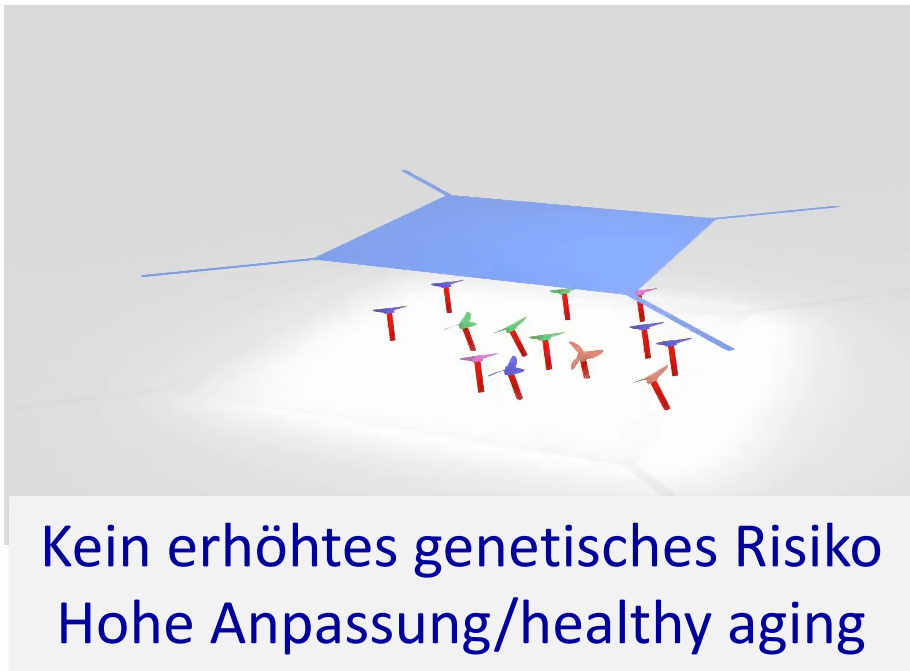
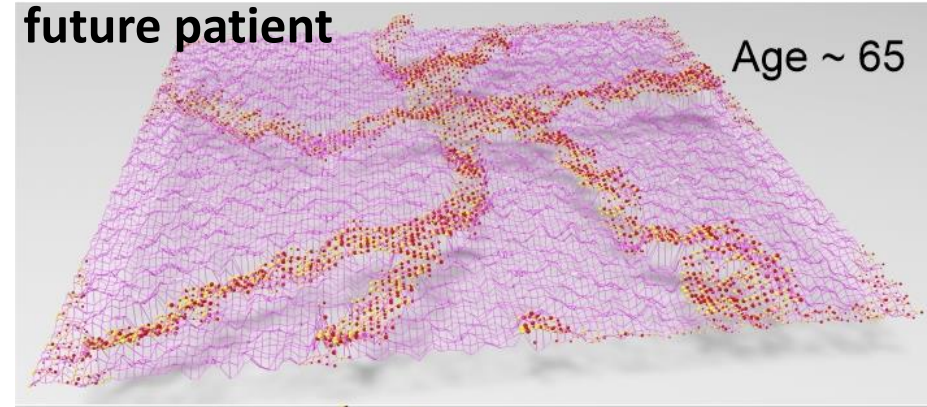
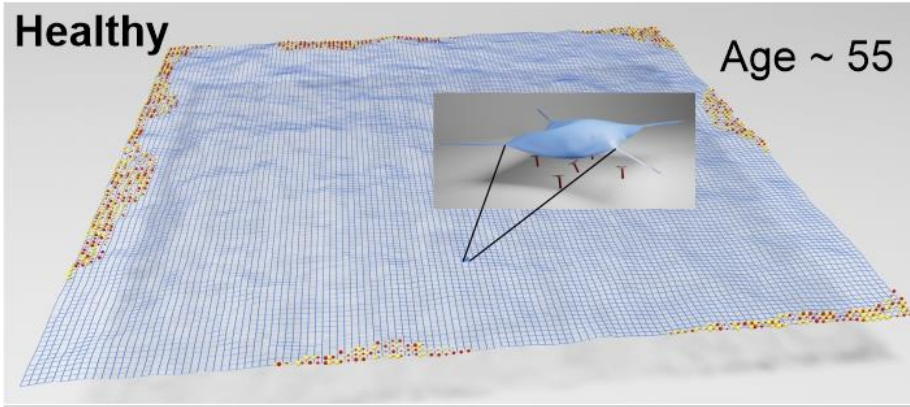
Axel Haacke, Blue Sail (1964/65); SF MoMa



- Verschiedene Faktoren wirken auf das Gehirn ein
- Gehirn ist sehr anpassungsfähig
- Individuelle Anpassungsfähigkeit/Resistenz hängt von der Genetik ab
- Individuelles Krankheitsrisiko ist genetisch determiniert

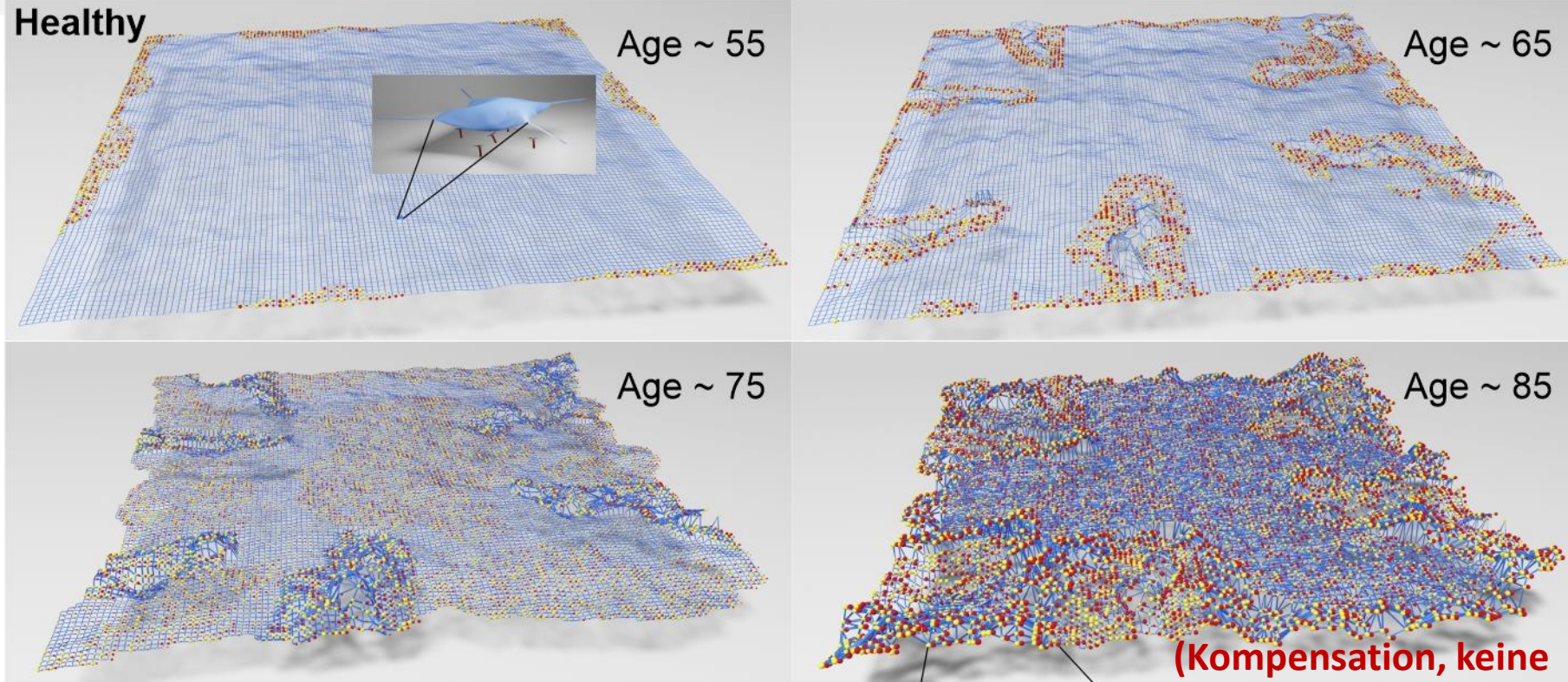


Neues Modell: *Adaptive-Matrix-Model (AMM)* der Alzheimer Krankheit



Neues Modell:

Adaptive-Matrix-Model (AMM) der Alzheimer Krankheit

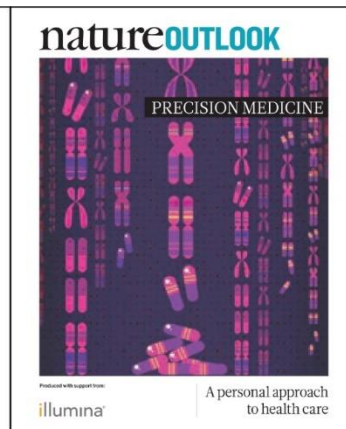
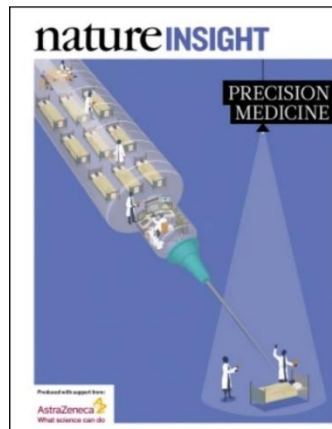


(Kompensation, keine kognitive Einschränkung)

plaques tangles
+ und andere Pathologien

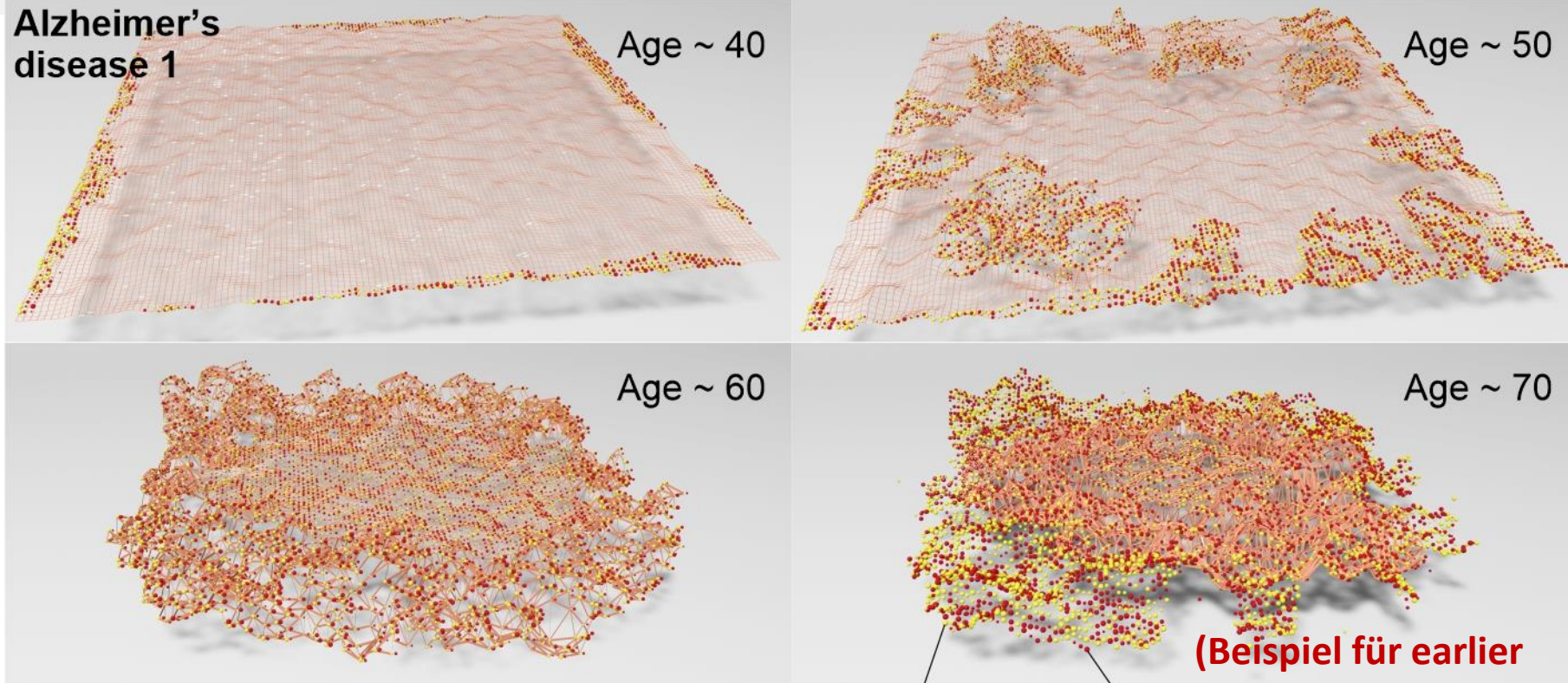
Alzheimer ist eine höchst individuelle Erkrankung

- Personalisierte Medizin ist gefordert
- Kategorisierung aufgrund von Risikogenen-/faktoren (z.B. ApoE Kategorisierung)



Neues Modell:

Adaptive-Matrix-Model (AMM) der Alzheimer Krankheit

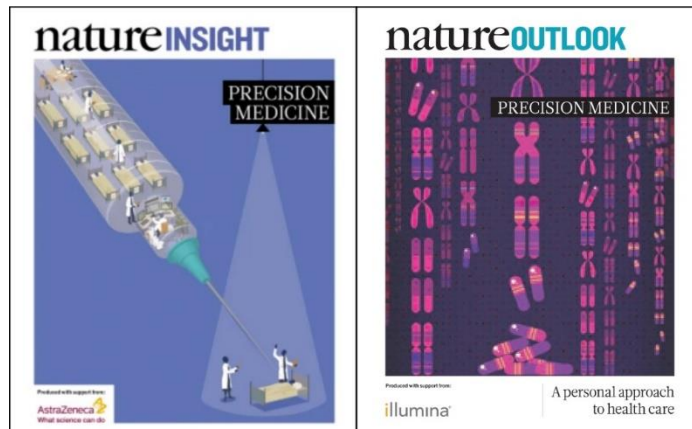


(Beispiel für earlier onset, APOE4)

plaques
tangles
+ und andere Pathologien

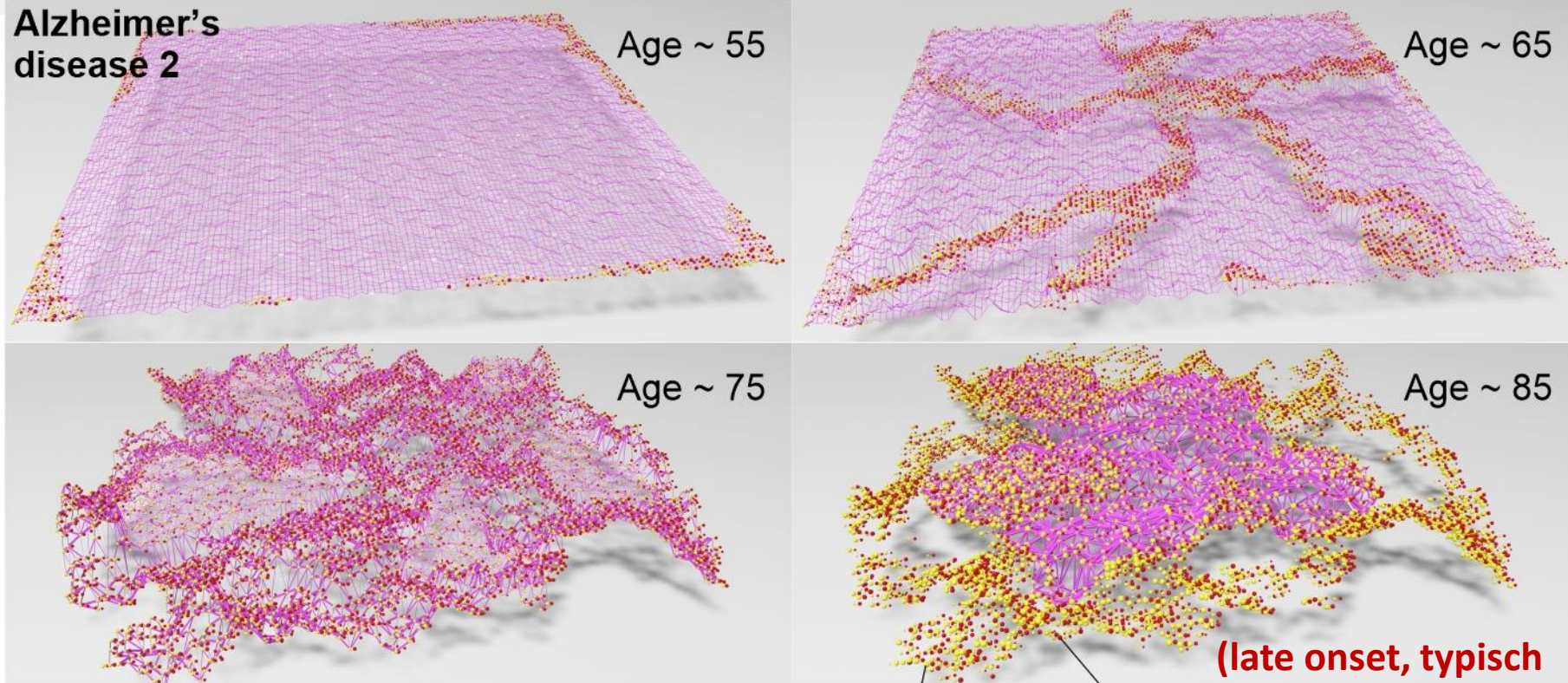
Alzheimer ist eine höchst individuelle Erkrankung

- Personalisierte Medizin ist gefordert
- Kategorisierung aufgrund von Risikogenen-/faktoren (z.B. ApoE Kategorisierung)



Neues Modell:

Adaptive-Matrix-Model (AMM) der Alzheimer Krankheit

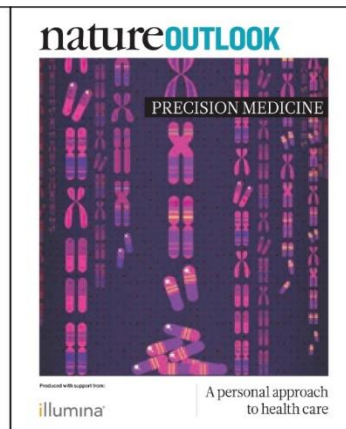
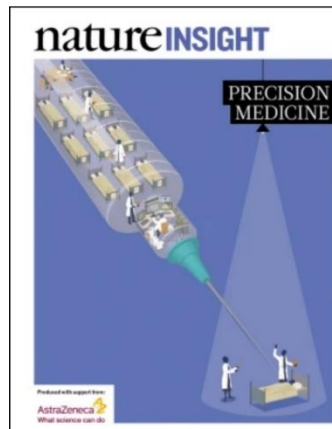


(late onset, typisch altersassoziiert)

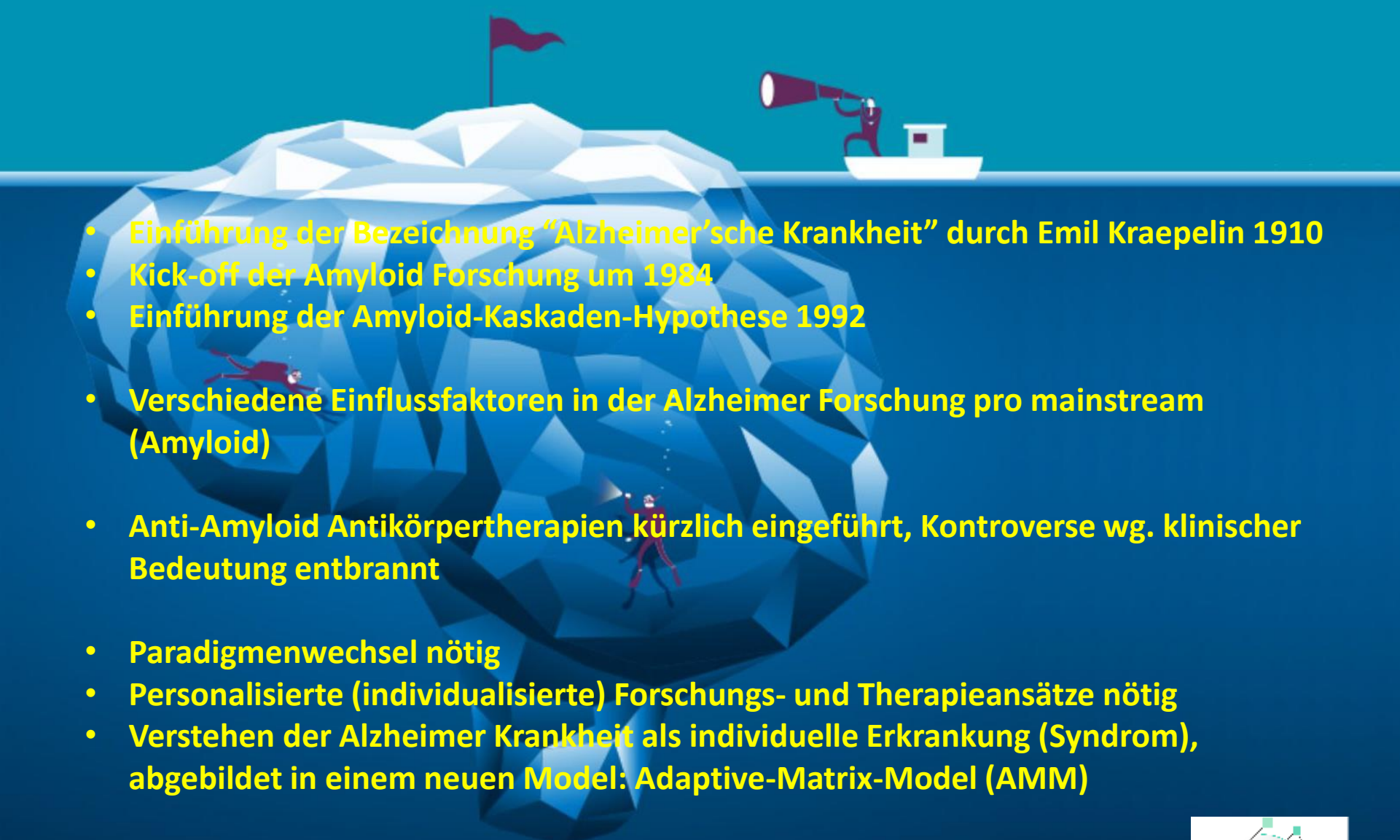
plaques tangles
+ und andere Pathologien

Alzheimer ist eine höchst individuelle Erkrankung

- Personalisierte Medizin ist gefordert
- Kategorisierung aufgrund von Risikogenen-/faktoren (z.B. ApoE Kategorisierung)

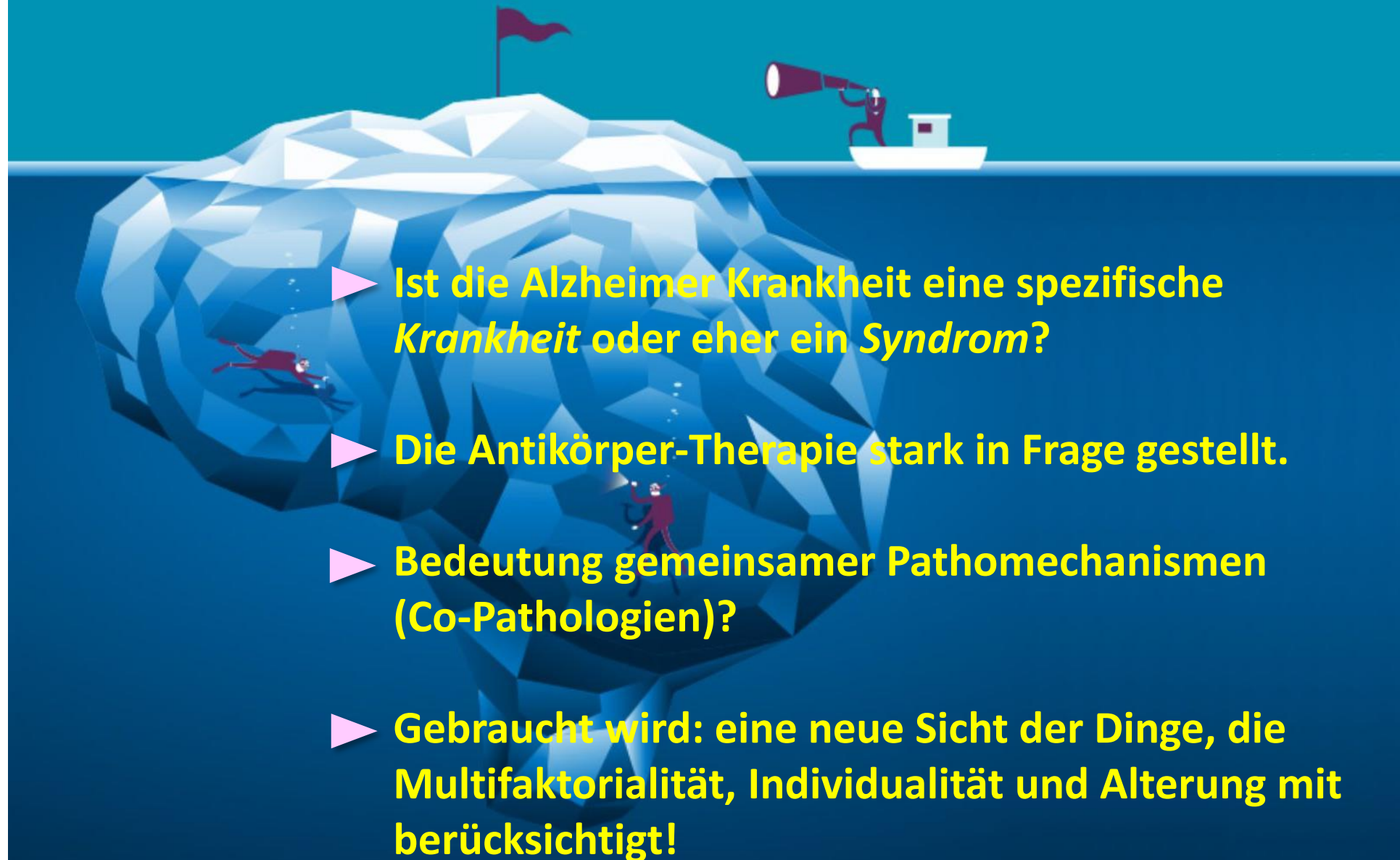


Zusammenfassung und sehr viele offene Fragen

- 
- An illustration of an iceberg floating in the ocean. The tip of the iceberg is above the water line, while the much larger part is submerged. A small white boat with a red figure on deck using a telescope is on the surface. A red figure is also visible on the submerged part of the iceberg. The background is a gradient from light blue at the top to dark blue at the bottom.
- Einführung der Bezeichnung “Alzheimer’sche Krankheit” durch Emil Kraepelin 1910
 - Kick-off der Amyloid Forschung um 1984
 - Einführung der Amyloid-Kaskaden-Hypothese 1992
 - **Verschiedene Einflussfaktoren in der Alzheimer Forschung pro mainstream (Amyloid)**
 - **Anti-Amyloid Antikörpertherapien kürzlich eingeführt, Kontroverse wg. klinischer Bedeutung entbrannt**
 - **Paradigmenwechsel nötig**
 - **Personalisierte (individualisierte) Forschungs- und Therapieansätze nötig**
 - **Verstehen der Alzheimer Krankheit als individuelle Erkrankung (Syndrom), abgebildet in einem neuen Model: Adaptive-Matrix-Model (AMM)**
 - **Information und Vernetzung der scientific community, die alternativen Blick zulässt (www.ni2n.org)**



Zusammenfassung und sehr viele offene Fragen

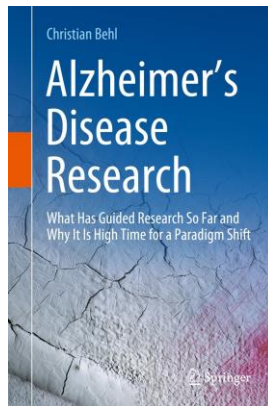


- ▶ **Ist die Alzheimer Krankheit eine spezifische Krankheit oder eher ein Syndrom?**
- ▶ **Die Antikörper-Therapie stark in Frage gestellt.**
- ▶ **Bedeutung gemeinsamer Pathomechanismen (Co-Pathologien)?**
- ▶ **Gebraucht wird: eine neue Sicht der Dinge, die Multifaktorialität, Individualität und Alterung mit berücksichtigt!**

Alzheimer Forschung auf dem Prüfstand: Zeit für einen Paradigmenwechsel

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Ausführliche Diskussion
aller Themen in Behl,
Springer/Nature 2023



Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Christian Behl
The-Autophagy-Lab
Institut für Pathobiochemie
Department Vorklinische Medizin
Universitätsmedizin Mainz
cbehl@uni-mainz.de



Alzheimer Forschung auf dem Prüfstand: Zeit für einen Paradigmenwechsel



Ihre Fragen an Prof. Dr. rer. nat. Christian Behl



„Neue Medikamente gegen die Alzheimer-Krankheit – ein Fortschritt?“

Termin: 12.11.2024, 11:00-11:45 Uhr

Referent: Prof. Dr. med. Elmar Gräßel

- Leiter des Zentrums für Medizinische Versorgungsforschung, Uniklinikum Erlangen
- Gründungsmitglied Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V.

Anmeldung:





„Geschlechterunterschiede bei Demenz“

Termin: 19.11.2024, 11:00-11:45 Uhr

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Elke Kalbe

- Leiterin der Abteilung für Medizinische Psychologie, Neuropsychologie & Gender Studies, Uniklinik Köln
- Prodekanin für Akademische Entwicklung und Gender, Uniklinik Köln

Anmeldung:





Sie haben noch nicht genug?

- Alle Webinare online abrufbar: <https://digidem-bayern.de/science-watch-live/>
- Heute zum ersten Mal dabei?
Melden Sie sich für unseren Newsletter an: <https://digidem-bayern.de/newsletter/>
- digiDEM Bayern auf Social Media   