

MARC AUREL BUSCHE

PROFESSOR FÜR DEMENZIELLE ERKRANKUNGEN, UNIVERSITÄT BASEL

DEPARTEMENTSLEITER & CHEFARZT, UNIVERSITÄRE ALTERSMEDIZIN FELIX PLATTER

GROUP LEADER „BRAIN AGEING AND NEURODEGENERATION“, DEPARTEMENT BIOMEDIZIN

PROGRAMME LEADER, UK DEMENTIA RESEARCH INSTITUTE

Alzheimer früher erkennen und gezielter behandeln

Demenzen sind eine der grossen medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderungen unserer Zeit

- Weltweit > 55 Mio. Betroffene – etwa alle 3 Sekunden ein neuer Fall
- Demenzen häufigste Todesursache in vielen Ländern – oft nicht gezählt
- 3/4 der Menschen in Pflegeheimen leben mit einer Demenz
- 1/5 Patienten im Krankenhaus hat eine Demenz
- Hohe Belastung für Angehörige – etwa jede zweite Person wird im Leben jemanden mit Demenz pflegen
- Wir brauchen bessere Früherkennung, Versorgung, und wirksame Therapien

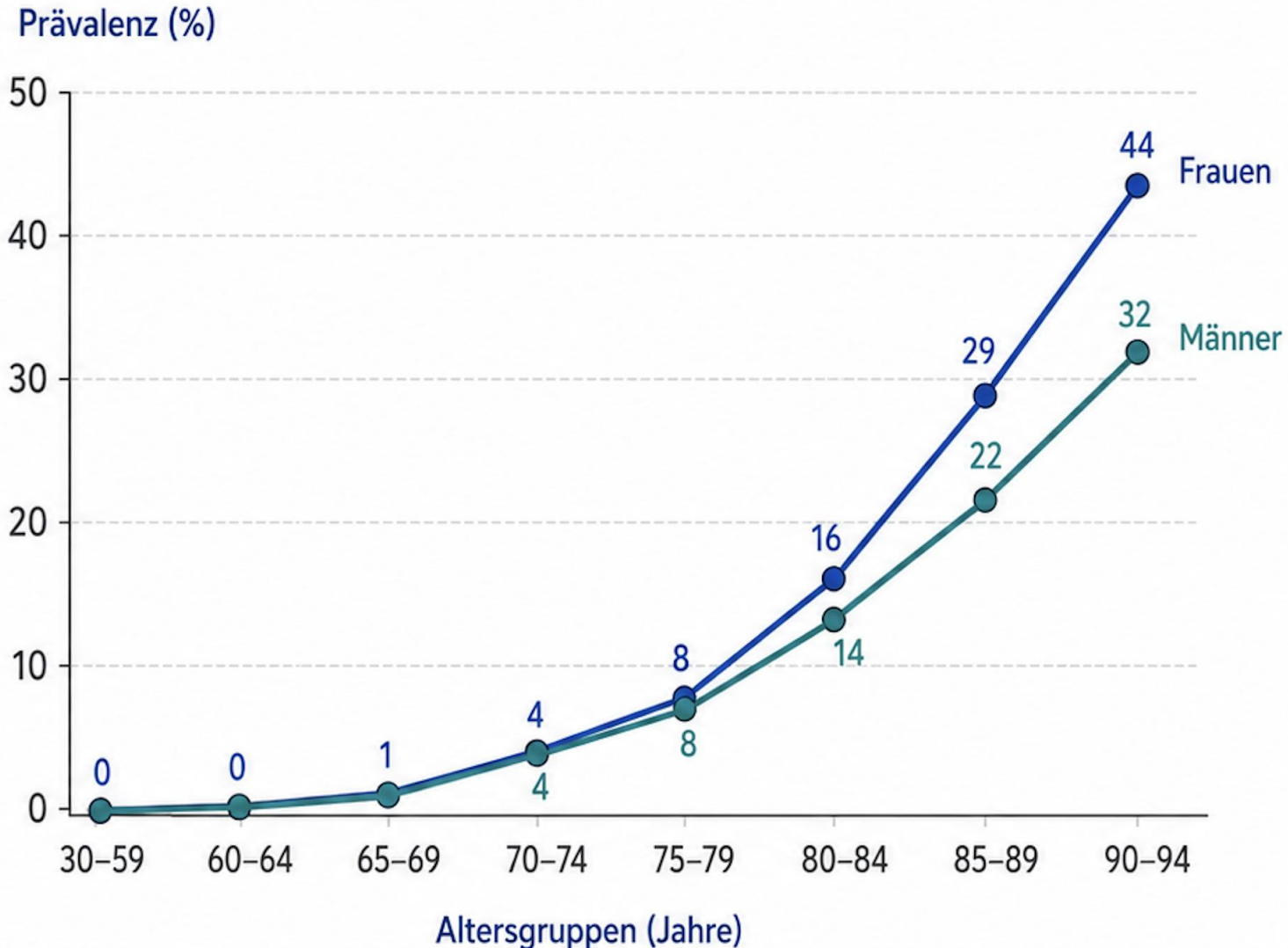
Weniger als 1 % der Kosten werden für Forschung ausgegeben

Alter und Geschlecht sind die stärksten Risikofaktoren für eine Demenz



Die Prävalenz verdoppelt sich etwa alle 6 Jahre ab einem Alter von 65 Jahren

- ✓ 4 % der 70–74-Jährigen
- ✓ 8 % der 75–79-Jährigen
- ✓ 16 % der 80–84-Jährigen
- ✓ 27 % der 85–89-Jährigen
- ✓ 40 % der 90–94-Jährigen





Demenzursachen in der Schweiz

Häufigste Formen und ungefähre Grössenordnung



ca. 156'900

Menschen leben in der Schweiz mit Demenz



ca. 33'800

Neuerkrankungen pro Jahr



> 8'000

Betroffene sind jünger als 65 Jahre

Geschätzter Anteil an allen Demenzen



Alzheimer-Krankheit



60–70 %



Vaskuläre kognitive Störung



15–20 %



Lewy-Body-Krankheit



5–10 %



Frontotemporale Degeneration



< 5 %



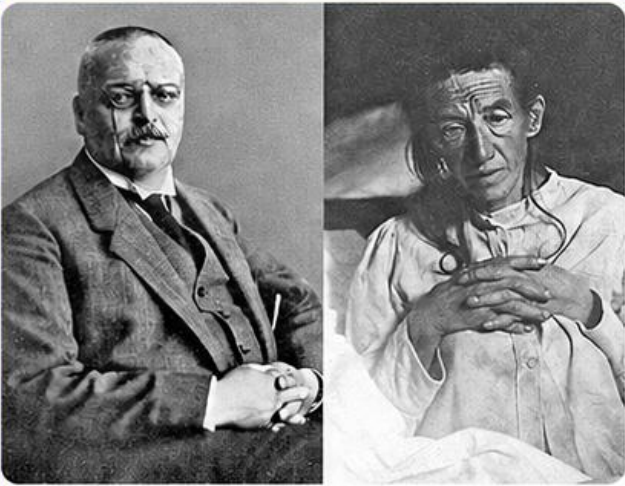
Andere und gemischte Formen



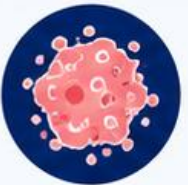
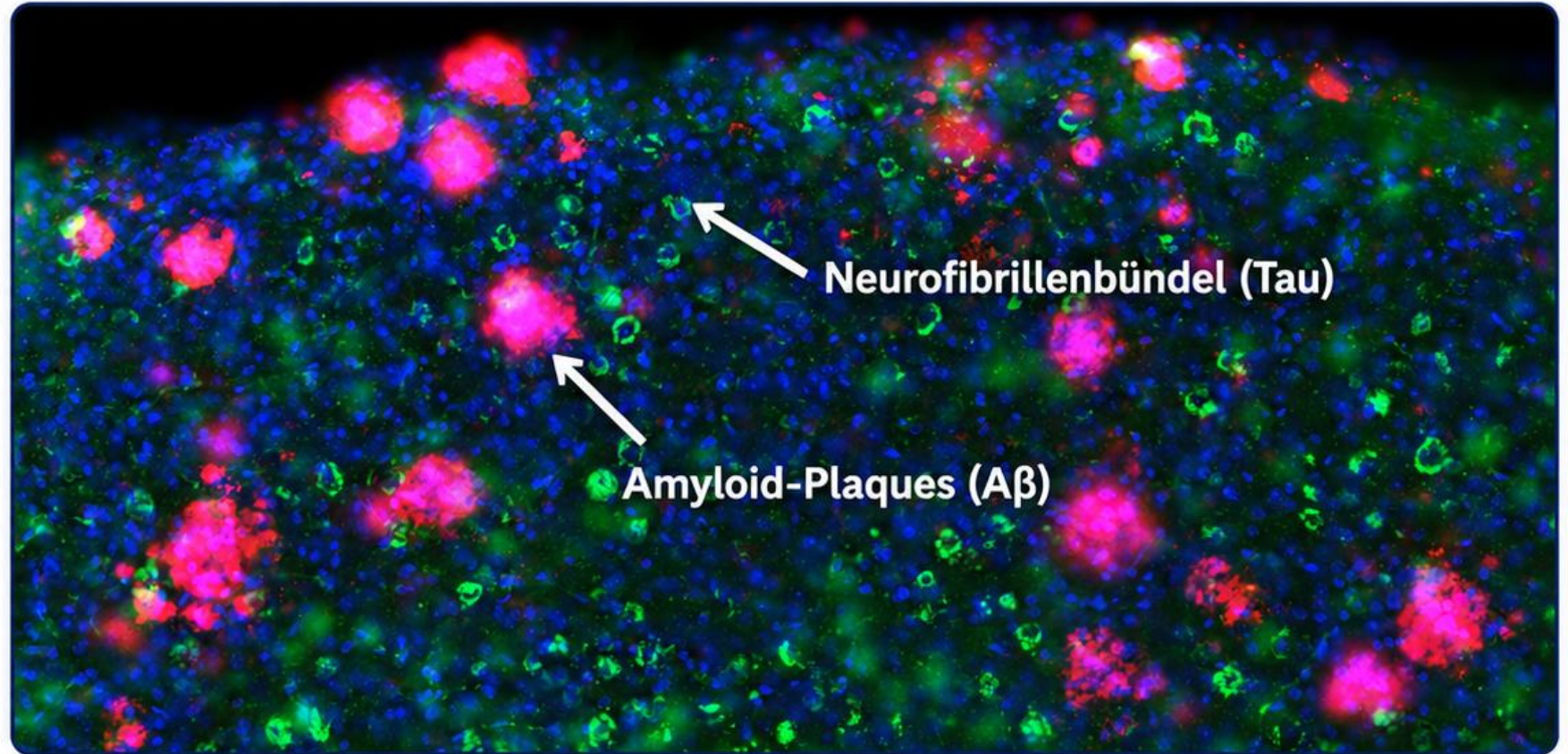
häufig

Typische Alzheimer-Pathologie

Historischer Meilenstein



Alois Alzheimer beschrieb
die Krankheit erstmals 1906.



Amyloid-Plaques (A β)

Plaques lagern sich
zwischen Nervenzellen ab.



Neurofibrillenbündel (Tau)

Tau verändert sich und
bildet Bündel in Nervenzellen.



Die Folge

Beides stört Nervenzellen
und ihre Verbindungen.



Plaques und Tau-Bündel sind charakteristische Merkmale der Alzheimer-Krankheit.

Frühe Diagnose ist entscheidend - das Behandlungsfenster für Donanemab ist kurz

„Frühe“ Alzheimer-Krankheit:
Therapiefenster für Donanemab
~3–4 Jahre



Biologisch sehr aktive Phase



Amyloid-Plaques
lagern sich ab



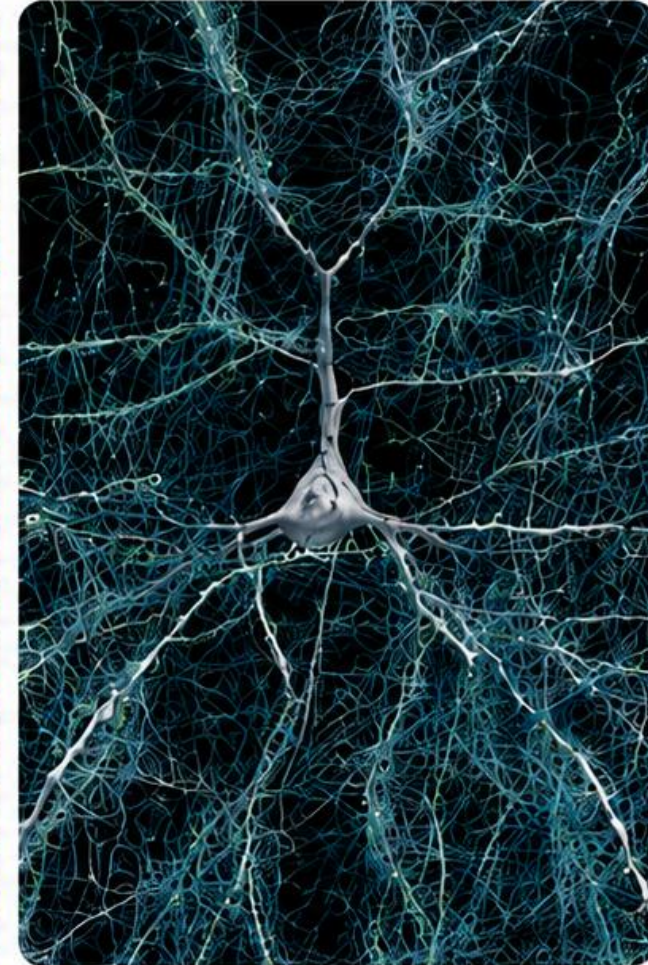
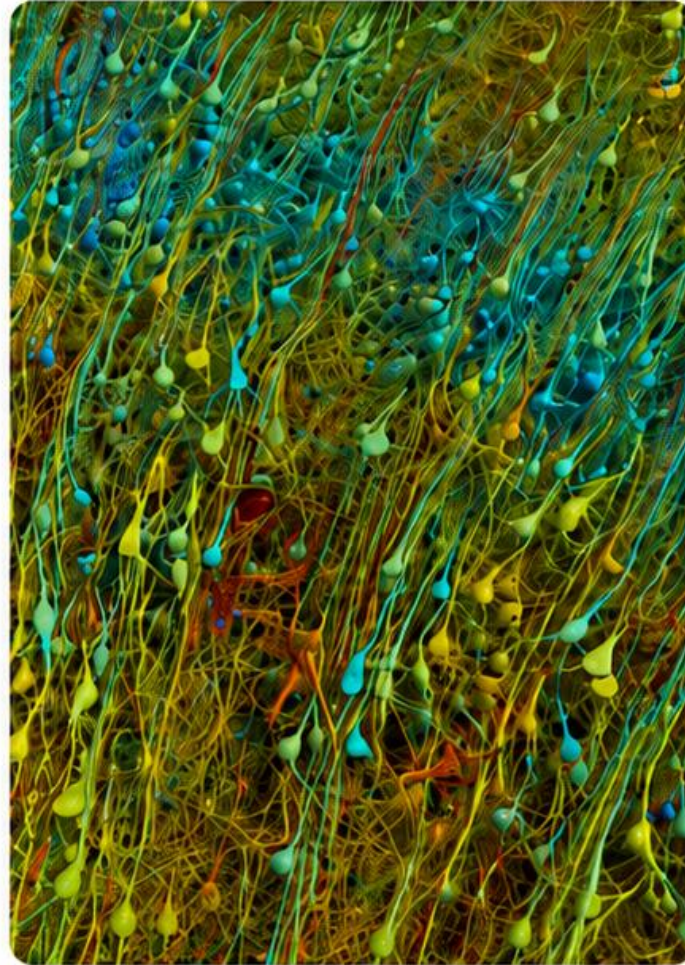
Synapsen und
neuronalen Netzwerke
werden gestört



Tau beginnt sich
auszubreiten

UNSER GEHIRN

- Das menschliche Gehirn ist hochkomplex
- 2 % unseres Körpergewichts, aber verbraucht ~20 % der Energie
- 86 Milliarden Nervenzellen, jede mit Hunderten bis Tausenden von Verbindungen zu anderen Nervenzellen
- Sie bilden das Fundament unseres Denkens, Fühlens und Erinnerns
- Verbindungen anfällig für Schäden und Degeneration
- Nervenzellen regenerieren sich kaum



Google Research & [Lichtman Lab](#)/Harvard University

DEMENZ – VERLUST VON VERBINDUNGEN AUF VIELEN EBENEN

- **Auf biologischer Ebene:** Verbindungen zwischen Nervenzellen gehen verloren, und ganze Netzwerke im Gehirn brechen auseinander – das ist ein Kern der Erkrankung.
- **Doch Demenz bedeutet auch andere Arten von Verbindungen, die schwächer werden:**
 -  Verlust von Arbeit, Alltagsaufgaben, sozialen Aktivitäten und Mobilität
 -  Verlust von Kontakten zu Freunden
 -  Verlust der Verbindung zu den eigenen Erinnerungen
 -  Und schliesslich auch zu den Menschen, die einem am nächsten stehen



Verlust von Verbindungen (Synapsen) bei Alzheimer

1 Früh betroffen

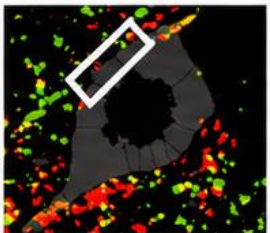
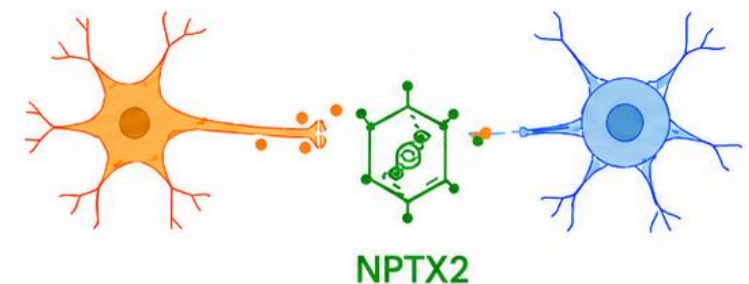
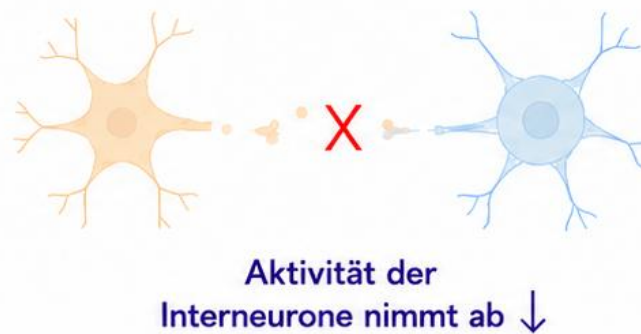
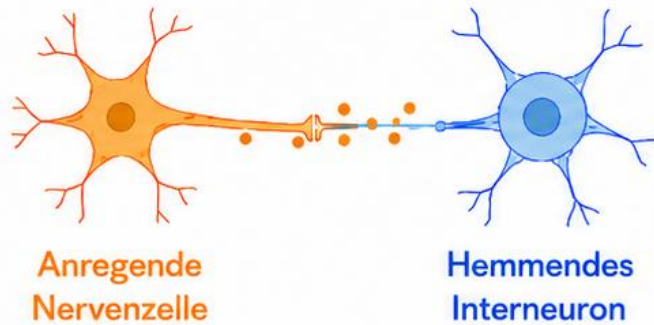
Eine der ersten gestörten Verbindungen ist die zwischen anregenden Nervenzellen und hemmenden Interneuronen.

2 Warum?

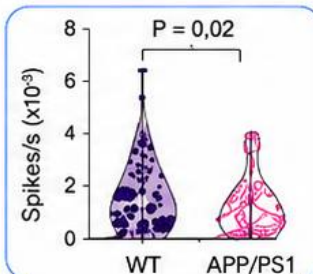
Ein wichtiger Grund ist der Verlust des Proteins **NPTX2**.

3 Unser Ansatz

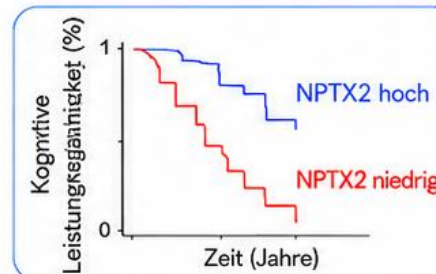
Wenn **NPTX2** wieder erhöht wird, werden die Synapsen stabilisiert und die Aktivität der Interneurone normalisiert sich wieder.



Weniger Erregung an hemmenden Interneuronen bei frühem Alzheimer.

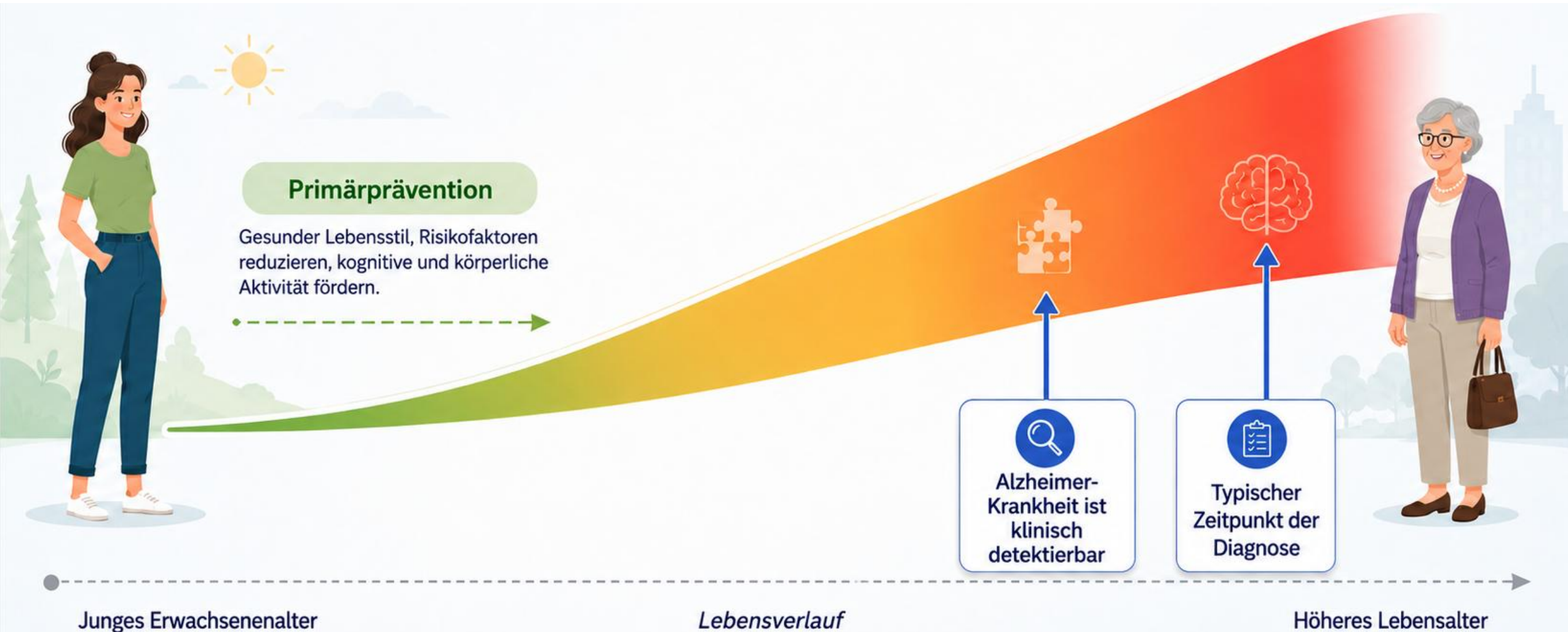


Die Aktivität der Interneurone nimmt ab.



Höhere NPTX2-Werte gehen mit langsamerem kognitivem Abbau einher.

Alzheimer ist früh erkennbar, wird aber oft (zu) spät diagnostiziert



Viele Menschen wollen diagnostische Klarheit



Alzheimer's Research UK, 2021

74%

“74% of the population would want to know before the appearance of visible clinical symptoms, if they or a family member had developed Alzheimer's.”

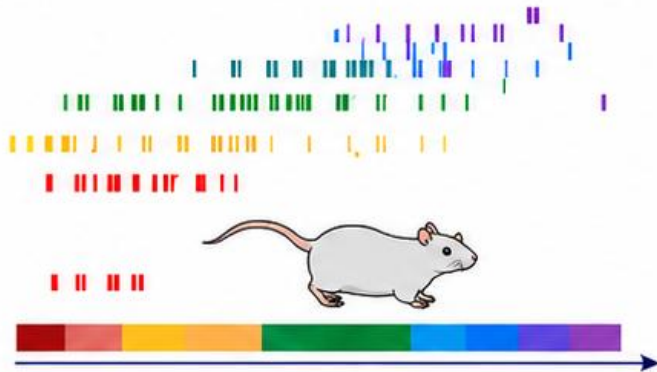


Source: The Right to Know: Accurate and Earlier Diagnosis of Dementia, May 2021

Von der Maus zum Menschen: MEG prüft unsere Hypothese

Gestörte Reaktivierung von Zellverbänden als möglicher früher Marker der Alzheimer-Krankheit

1 Präklinische Forschung



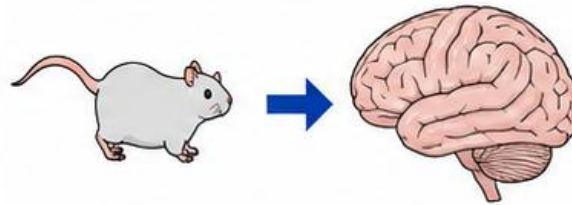
In Mausmodellen sehen wir **frühe Veränderungen** der Hirnaktivität.



Eine wichtige Hypothese:
Die Reaktivierung von Zellverbänden ist gestört.

2

Unsere Hypothese



Was wir in der Maus sehen,
könnte auch beim Menschen
früh nachweisbar sein.

3 Prüfung beim Menschen mit MEG



Mit MEG messen wir die **Aktivität des Gehirns** bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit.



So prüfen wir, ob die Reaktivierung von Zellverbänden auch beim Menschen **verändert** ist.



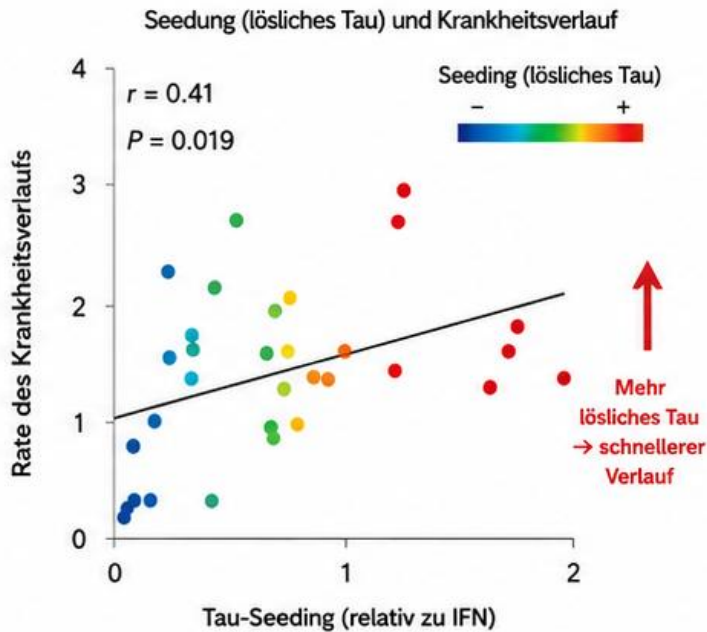
Ziel: Veränderungen der Hirnaktivität früher erkennen

und dadurch eine frühere Diagnose ermöglichen.

Lösliches Tau kann Nervenzellen aus dem Takt bringen

1 Mehr lösliches Tau – schnellerer Verlauf

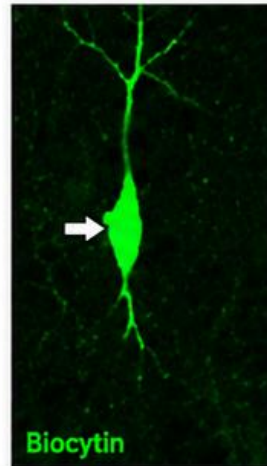
Diese lösliche Tau-Form hängt eng mit dem klinischen Fortschreiten zusammen.



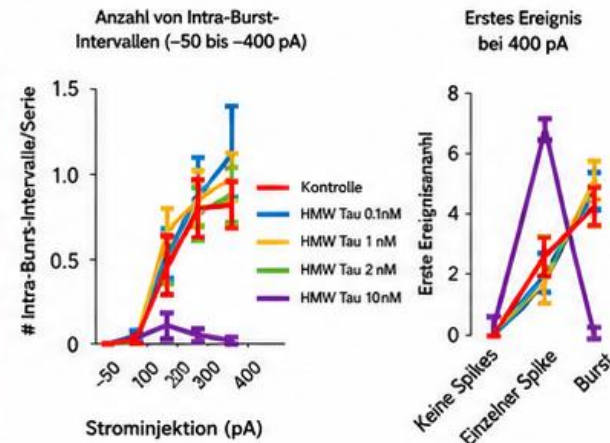
2. Schon kleine Mengen stören Nervenzellen

Nanomolare Mengen reichen aus, um Aktivitätsmuster zu stören, die für Lernen und Gedächtnis wichtig sind.

Lösliches Tau gelangt in die Nervenzelle



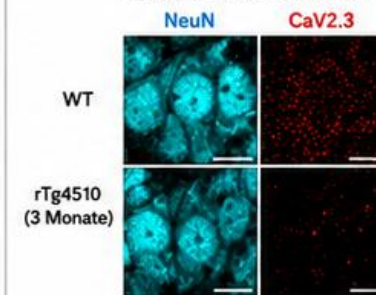
Burst-Aktivität wird durch hochmolekulares Tau reduziert



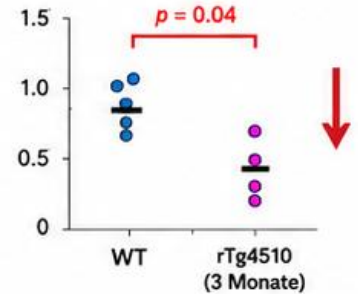
3. Möglicher Mechanismus und Therapieansatz

Lösliches Tau senkt CaV2.3. Wenn lösliches Tau reduziert wird, normalisieren sich CaV2.3 und die Burst-Aktivität wieder.

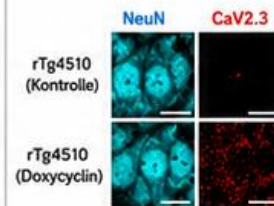
Lösliches Tau senkt CaV2.3 in Nervenzellen



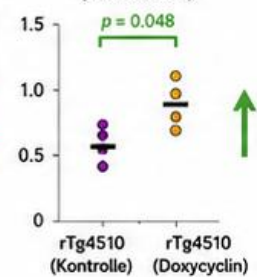
CaV2.3 Dichte (normalisiert)



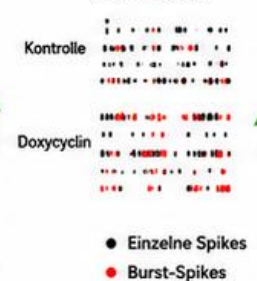
Tau-Reduktion normalisiert CaV2.3 und Burst-Aktivität



CaV2.3 Dichte (normalisiert)



Burst-Aktivität (normalisiert)



Kernaussage: Lösliches Tau könnte erklären, warum Tau so eng mit Symptomen zusammenhängt – und stellt ein mögliches Therapieziel dar.

Forschung und Klinik arbeiten Hand in Hand

Gemeinsam bringen wir Erkenntnisse schneller vom Labor zu den Patientinnen und Patienten –
und klinische Fragen zurück in die Forschung.

Departement Biomedizin



Forschung

Universitäre Altersmedizin Felix Platter



Klinik



Austausch in
beide Richtungen

Vielen Dank

Bei Fragen können Sie mich jederzeit kontaktieren.



Bei Fragen können Sie mich
jederzeit kontaktieren.



marcaurel.busche@felixplatter.ch



Tel. 0613264091



UK Dementia
Research Institute



DBM
Basel
Department of
Biomedicine



universitäre
altersmedizin

felix
platter