

## **Alzheimer-Forschung –**

Opium fürs Volk?

*Dirk K. Wolter*

### Literatur

Agrawal S et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathologic change and microvascular pathologies in community-dwelling older persons. *Brain Pathology*. 2021; 00: e12939

Boyle PA et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Ann Neurol*. 2013; 74(3): 478-8

Calcoen D, et al. What does it take to produce a breakthrough drug? *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 14(3):161-2

Crary JF et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*. 2014; 128(6): 755-66

Cummings J et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's Dement* 2020; 6: e12050.

De Boer EMJ et al. TDP-43 proteinopathies: a new wave of neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 86–95.

Gebhardt U. In der Sackgasse. Trotz immenser Investitionen gibt es noch immer kein Mittel gegen Alzheimerdemenz. Verfolgt die Wissenschaft eine grundlegend falsche Fährte? *Gehirn & Geist* 5/2016: 68-74

Görß D et al. LATE: Nicht jede Demenz ist Alzheimer – Diskussion einer neuen Krankheitsentität am Fallbeispiel. Zum aktuellen Stand der „limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy“ (LATE). *Nervenarzt* 2021; 92: 18–26 <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00922-z>

Haass C et al. Hat die Alzheimer-Forschung versagt? Das Scheitern amyloidbasierter klinischer Studien. *Nervenarzt* 2019; 90: 884–890

ICD-8 (1972): Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten. Deutsche Ausgabe der internationalen Klassifikation der WHO: ICD (ICD = International Classification of Diseases), 8. Revision, und des internationalen Glossars. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde (DGPN). Herausgegeben von R. Degwitz, H. Helmchen, G. Kockott, W. Mombour. 4. korrigierte und erweiterte Auflage; Stand: Herbst 1974. Springer: Berlin/Heidelberg/New York 1975.

ICD-10: Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Herausgegeben von H. Dilling, W. Mombour und M. H. Schmidt. Verlag Hans Huber: Bern/Göttingen/Toronto 1991.

ICD-11 = International Classification of Diseases, 11. Revision. Die ICD-11 wurde im Mai 2019 auf der 72. Weltgesundheitsversammlung (World Health Assembly, WHA72) verabschiedet und wird am 1. Januar 2022 in Kraft treten, soll aber erst nach einer flexiblen Übergangszeit von bis zu 5 Jahren im Gesundheitswesen praktisch angewandt werden.

Illan-Gala I et al. Challenges associated with biomarker-based classification systems for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018; 10: 346-357

Ince PG (Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study – MRC CFAS): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169-375

Jack CR Jr: PART and SNAP. *Acta Neuropathol.* 2014; 128(6): 773-6

Jessen F, Frölich L (2018) ICD11: Neurokognitive Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86: 172–177

Kapasi A et al. Vascular contributions to cognitive impairment, clinical Alzheimer's disease, and dementia in older persons. *Biochimica et Biophysica Acta* 2016; 1862: 878–886

Kovacs GG et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathol* 2013; 126(3): 365-84

Lenzen-Schulte, Martina: Biomarker für Demenz: Alzheimer ab jetzt biologisch definiert. *Dtsch Ärztebl* 2018; 115(22): A-1053/B-891/C-887

Livingston G et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–46

Matthews FE et al. Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *PLoS Med.* 2009; 6(11): e1000180

McCleery et al. The National Institute on Aging and Alzheimer's Association research framework: A commentary from the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. *Alzheimer's Dement* 2019; 15: 179-181

Nelson PT et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019; 142(6): 1503–1527

Ngandu T et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255–63

Rubin R: Recently Approved Alzheimer Drug Raises Questions That Might Never Be Answered. *JAMA* 2021;326(6):469–472. doi:10.1001/jama.2021.11558

Sweeney MD et al. Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2019; 15: 158-167

Wharton SB et al: Epidemiological Neuropathology: The MRC Cognitive Function and Aging Study Experience. *J Alzheimers Dis.* 2011; 25(2): 359-72

Wilcock GK et al: Potential of Low Dose Leuco-Methylthioninium Bis(Hydromethanesulphonate) (LMTM) Monotherapy for Treatment of Mild Alzheimer's Disease: Cohort Analysis as Modified Primary Outcome in a Phase III Clinical Trial. *J Alzheimer's Dis* 2018; 61: 435–457

Wingo TS et al. 1 Association of Early-Onset Alzheimer Disease With Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Rare Genetic Coding Variants of APOB. *JAMA Neurol* 2019; 76(7): 809-817

Wolters FJ et al. / The Alzheimer Cohorts Consortium. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States. *Neurology* 2020; 95: e519-e531.

Tabelle 1

Neuropsychologische Domänen

DSM-5

Komplexe Aufmerksamkeit  
 Exekutivfunktionen  
 Lernen und Gedächtnis  
 Sprache  
 Perzeptiv-motorische Fähigkeiten  
 Soziale Kognition

ICD-11

Gedächtnis  
 Exekutivfunktionen  
 Aufmerksamkeit  
 Sprache  
 Soziale Kognition und Urteilsvermögen  
 Psychomotorisches Tempo  
 Visuell-räumliche Wahrnehmung und visuokonstruktivische Fähigkeiten

DSM-5	ICD-11
Komplexe Aufmerksamkeit	Gedächtnis
Exekutivfunktionen	Exekutivfunktionen
Lernen und Gedächtnis	Aufmerksamkeit
Sprache	Sprache
Perzeptiv-motorische Fähigkeiten	Soziale Kognition und Urteilsvermögen
Soziale Kognition	Psychomotorisches Tempo
	Visuell-räumliche Wahrnehmung und visuokonstruktivische Fähigkeiten

Tabelle 2 auf der folgenden Seite

## Kognitive Leistungsfähigkeit und Profil der AK-Biomarker

	<b>Kognitiv nicht beeinträchtigt</b>	<b>MCI Kognitiv leicht beeinträchtigt</b>	<b>Demenz</b>
Amyloid-Marker <b>neg</b> Tau-Marker <b>neg</b> (Neurodegen-M.) <b>neg</b>	Unauffällige AK-Biomarker, kognitiv unbeeinträchtigt	Unauffällige AK-Biomarker mit MCI	Unauffällige AK-Biomarker mit Demenz
Amyloid-Marker <b>pos</b> Tau-Marker <b>neg</b> (Neurodegen-M.) <b>neg</b>	Präklinische AK-artige pathologische Veränderungen	AK-artige pathologische Veränderungen mit MCI	AK-artige pathologische Veränderungen mit Demenz
Amyloid-Marker <b>pos</b> Tau-Marker <b>neg</b> (Neurodegen-M.) <b>pos</b>	AK-artige und zusätzliche verdächtige pathologische Veränderungen, kognitiv unbeeinträchtigt	AK-artige und zusätzliche verdächtige pathologische Veränderungen mit MCI	AK-artige und zusätzliche verdächtige pathologische Veränderungen mit Demenz
Amyloid-Marker <b>pos</b> Tau-Marker <b>pos</b> (Neurodegen-M.) <b>neg</b>	Präklinische Alzheimer-Krankheit	Alzheimer-Krankheit mit MCI (Prodromale Alzheimer-Krankheit)	Alzheimer-Krankheit mit Demenz
Amyloid-Marker <b>pos</b> Tau-Marker <b>pos</b> (Neurodegen-M.) <b>pos</b>			
Amyloid-Marker <b>neg</b> Tau-Marker <b>neg pos</b> (Neurodegen-M.) <b>neg pos</b>	Non-Alzheimer-Pathologie, kognitiv unbeeinträchtigt	Non-Alzheimer-Pathologie mit MCI	Non-Alzheimer-Pathologie mit Demenz

AK = Alzheimer-Krankheit, MCI = Mild Cognitive Impairment

Amyloid-Marker =  $\beta$ -Amyloid42 oder  $\beta$ -Amyloid42/ $\beta$ -Amyloid42 im Liquor, Amyloid-PET

Tau-Marker = aggregiertes Tau (neurofibrilläre Tangles), phospho-Tau im Liquor, Tau-PET

Neurodegen-Marker = Marker für Neurodegeneration oder neuronale Schädigung, z. B. MRT, FDG-PET, gesamt-Tau im Liquor