

**„Kognitive Defizite im Alter: Risiko- und protektive Faktoren“**

**1 Alzheimer Demenz und Leichte Kognitive Beeinträchtigung**

Kognitive Defizite treten im Alter häufig auf. Laut einem Bericht der Deutschen Alzheimer Gesellschaft liegt die Prävalenz von Demenzerkrankungen in Deutschland bei insgesamt 6,8 % der über 65-jährigen (s. Tab. 1), wobei ein exponentieller Anstieg der Erkrankungsfälle mit dem Alter feststellbar ist (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2008). So sind in der Altersgruppe der 65- bis 69-jährigen rund 1 %, in der Gruppe der über 90-jährigen jedoch bereits knapp 35 % der Personen betroffen. Etwa zweidrittel der rund 1,1 Million Patienten in Deutschland leidet unter der Alzheimer Demenz (AD). Es handelt sich hierbei um die weltweit am häufigsten auftretende neurodegenerative Erkrankung. Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die AD bislang unheilbar (Gutzmann, 2003).

Als mögliches prodromales - und daher für die Früherkennung wichtiges - Stadium der AD gilt die so genannte „Leichte kognitive Beeinträchtigung“ (LKB) (Petersen, 2004). Diese nimmt bezüglich des Ausmaßes an kognitiven Leistungseinbußen eine Zwischenstellung zwischen normalem kognitiven Leistungsabbau und der AD ein (Schönknecht et al., 2005). Man geht davon aus, dass Menschen mit einer LKB – im Vergleich zu kognitiv gesunden Menschen – ein erhöhtes Risiko aufweisen im Laufe ihres Lebens an einer AD zu erkranken (Burns & Zaudig, 2002). Die Prävalenz der LKB variiert in epidemiologischen Studien zwischen 3-19 % der über 65-jährigen (Gauthier et al., 2006).

Neben der Suche nach neuen medikamentösen Behandlungsmethoden besteht ein großes Forschungsinteresse darin Faktoren zu identifizieren, die die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen beeinflussen. Hierzu zählen sowohl Risiko- als auch protektive Faktoren. Eine Theorie die sich mit protektiven Faktoren bzgl. der AD befasst ist die Theorie der Kognitiven Reserve (Stern, 2002).

**Tabelle 1: Demenzprävalenzen in Abhängigkeit des Alters**

<b>Altersgruppe</b>	<b>Mittlere Prävalenzrate (%)</b>	<b>Geschätzte Krankenzahl nach Altersstruktur Anfang 2007</b>
65-69	1,2	66.000
70-74	2,8	111.000
75-79	6,0	184.000
80-84	13,3	288.000
85-89	23,9	256.000
90 und älter	34,6	197.000
<b>65 und älter</b>	<b>6,8</b>	<b>1.102.000</b>

(Quelle: Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2008)

## 2 Die Theorie der Kognitiven Reserve

Ausgangspunkt der Theorie ist ein interessantes Phänomen. So besteht eines der Hauptmerkmale der AD in einer deutlichen anatomischen Veränderung des Gehirns. Es findet ein degenerativer Prozess statt, der besonders früh im Hippocampus und Parahippocampus beginnt und bereits bei Patienten mit einer LKB beobachtbar ist (Pantel et al., 2003). Der Degenerationsprozess beschleunigt sich im Verlauf der Erkrankung (Chan et al., 2003) und ist in seinem Ausmaß mit der Ausprägung der Symptomatik korreliert (Förstl, 2006). Jedoch sind Personen mit gleichem Atrophieausmaß nicht zwangsweise klinisch gleich stark beeinträchtigt. Auch können Personen, die ein vergleichsweise stärkeres Atrophieausmaß aufweisen, klinisch geringere Beeinträchtigungen zeigen als Personen mit vergleichsweise geringerer Atrophie (Stern, 2006). Das Atrophieausmaß ist also nicht mit der klinischen Manifestation der Erkrankung gleichsetzbar.

So genannte „passive“ Theorien, wie die „brain reserve theory“ (Katzman, 1993) gehen davon aus, dass Gehirne sich individuell bzgl. struktureller Faktoren von einander unterscheiden und daher manche Personen länger mit Gehirnschädigungen zurechtkommen als andere. So wäre es z.B. denkbar, dass Gehirne mit einer höheren Neuronenanzahl oder bestimmten positiven genetischen Einflussfaktoren Schädigungen länger kompensieren können. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der so genannten *strukturellen Reserve* des Gehirns.

„Aktive“ Theorien, wie die „cognitive reserve theory“ (Stern, 2002) gehen davon aus, dass das Gehirn bei Schädigungen nicht passiv reagiert, sondern versucht diese Schädigungen aktiv zu kompensieren. Hierbei werden bestehende und ggf. neue kognitive Verarbeitungs- und Kompensationsstrategien genutzt. Stern geht davon aus, dass jeder Mensch im Laufe seines Lebens ein individuelles Ausmaß an Kognitiver Reserve (KR) entwickelt. Erst wenn diese KR aufgebraucht ist kommt es zur klinischen Manifestation entstandener Gehirnschädigungen. Faktoren, die zur KR beitragen sind u. a. der sozioökonomische Status, Bildung, Berufserfolg und das prämorbid soziale sowie intellektuelle Aktivitätsniveau. Im Gegensatz zur *strukturellen Reserve* spricht man in diesem Zusammenhang von der so genannten *funktionellen Reserve* (s. Abb. 1).

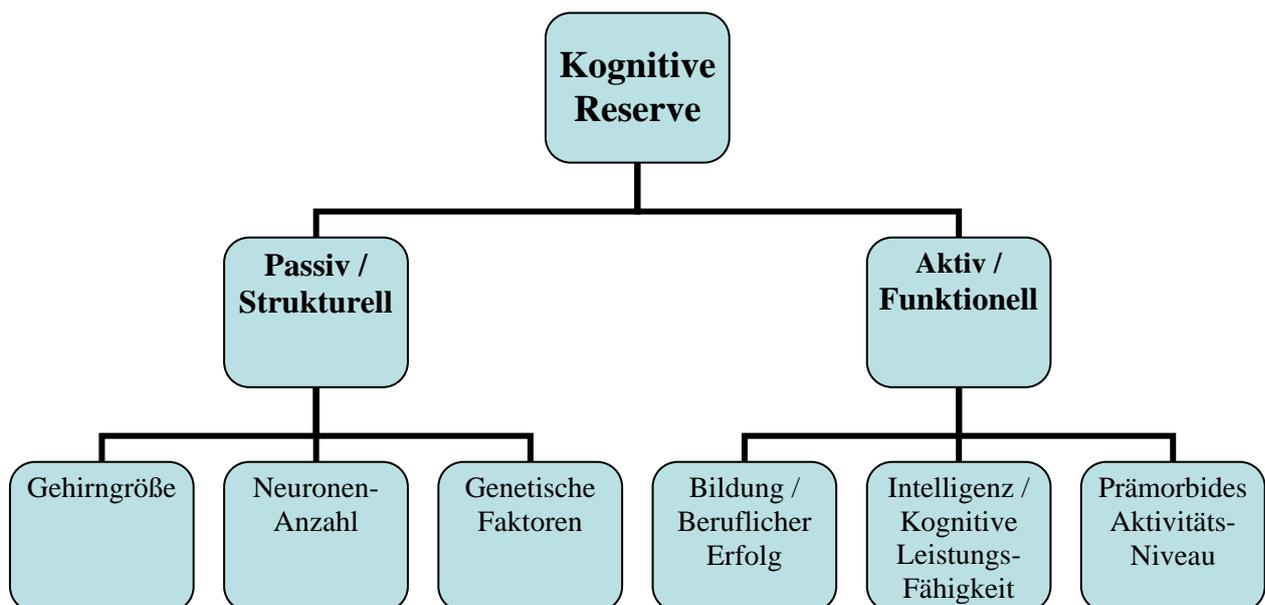


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Reserve-Konzeptes

Stern stützt sich in seiner Theorie auf Ergebnisse epidemiologischer Studien. So sprechen viele Befunde beispielsweise für einen positiven Zusammenhang zwischen einer höheren Bildung und niedrigerer Demenzzinzidenz (Anttila et al., 2002, Qiu et al., 2001). Neben den bereits von Stern beschriebenen Faktoren sind jedoch sicherlich zusätzliche Variablen denkbar, die zur KR beitragen könnten. In der Nonnen-Studie wiesen bspw. niedrige linguistische Fähigkeiten im jüngeren Erwachsenenalter auf die Ausprägung der Alzheimer-Pathologie im Alter hin (Snowdon et al., 2000). Whalley (2004) geht davon aus, dass lebenslange Ernährungsgewohnheiten und der allgemeine Lebensstil zur kognitiven Gesundheit im späten Erwachsenenalter beitragen. Somit bietet die Theorie der KR durchaus Raum für eine Ergänzung um weitere protektive Faktoren.

Es ist davon auszugehen, dass strukturelle und funktionelle Reserve nicht getrennt voneinander existieren sondern in einem gewissen Zusammenhang stehen. So konnte in einer fMRT Studie von Hempel et al. (2004) eine Optimierung der Gehirnaktivität gesunder Probanden durch das Training einer Arbeitsgedächtnisaufgabe festgestellt werden. Dieser Befund spricht für eine positive Wirkung von kognitivem Training auf eine ökonomisierte Nutzung des Gehirns. In einer weiterführenden fMRT Studie von Schröder et al. (2007) konnte in einer Aufgabe zum deklarativen Gedächtnis ebenfalls ein Trainingseffekt bei gesunden Probanden festgestellt werden. LKB-Patienten zeigten jedoch keinen vergleichbaren Ökonomisierungseffekt. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass bei der LKB bereits dysfunktionale Lernprozesse stattfinden, wodurch der eigentlich zu erwartende positive Trainingseffekt auf das Gehirn nicht stattfindet (Schröder et al., 2007). Dieser Befund unterstreicht die Wichtigkeit der Früherkennung demenzieller Erkrankungen um potentielle Interventionsstrategien möglichst früh gewinnbringend einsetzen zu können.

## **2 Promotionsvorhaben im Rahmen des Marsiliusprojektes**

Das Konzept der Kognitiven Reserve soll in der angestrebten Promotion auf Daten der „Interdisziplinären Längsschnittsstudie des Erwachsenenalters“ (ILSE) angewendet werden.

Das Hauptanliegen der ILSE-Studie besteht darin, individuelle, gesellschaftliche und materielle Bedingungen für ein gesundes, selbstverantwortliches und zufriedenes älter werden zu identifizieren. Die Stichprobe der Studie umfasst mit den Jahrgängen 1930-1932 bzw. 1950-1952 zwei unterschiedliche Alterskohorten. Diese wurden bis dato dreimal untersucht (1993-2008), wobei noch zwei weitere Messzeitpunkte geplant sind (bis Ende 2016). Die Untersuchungen wurden in verschiedenen Zentren in Deutschland durchgeführt, wobei der Schwerpunkt auf den Zentren Heidelberg und Leipzig lag.

Insgesamt nahmen zum ersten Messzeitpunkt 500 Heidelberger und 501 Leipziger an der ILSE-Studie teil. Zum dritten Messzeitpunkt konnten bis dato insgesamt 789 Probanden erneut für die ILSE-Studie gewonnen werden, was einer hohen Rücklaufquote von 78,8 % der Ausgangsstichprobe entspricht. Die Untersuchung der Probanden umfasste zu allen drei Messzeitpunkten u. a. die Themenbereiche „Biographie“, „Einstellung und Persönlichkeit“, „Kognitive Leistungsfähigkeit“, „Medizin und Psychiatrie“, „Zufriedenheit und Wohlbefinden“ sowie „Sport und Bewegung“. Durch eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit konnten somit für jeden Probanden eine Vielzahl von Variablen im Längsschnitt erfasst werden. Besonderer Wert wurde hierbei auf eine genaue Diagnostik der kognitiven Leistungsfähigkeit gelegt. Außerdem wurden für viele Probanden genetische

Blutanalysen sowie eine strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT), als bildgebendes Verfahren durchgeführt.

Hierdurch besteht die Möglichkeit zu untersuchen, ob bestimmte Variablenausprägungen eventuell bereits zum ersten oder auch zum zweiten Messzeitpunkt auf die spätere Entwicklung einer LKB bzw. AD hingewiesen haben. Somit könnten potentielle Risikofaktoren, die bereits frühzeitig für das Entwickeln kognitiver Defizite sprechen identifiziert werden.

Umgekehrt ist es möglich – im Sinne der KR-Theorie – zu untersuchen, welche Faktoren vor dem Auftreten kognitiver Defizite schützen und somit als protektiv zu bewerten sind. Hierbei ist anhand der vorhandenen längsschnittlichen Daten sowohl die Untersuchung der strukturellen wie auch der funktionellen Reserve möglich. Besonders viel versprechend ist in diesem Zusammenhang sicherlich die genaue Betrachtung der LKB-Patienten. Durch das Längsschnittsdesign der ILSE-Studie wird es möglich zu untersuchen bzgl. welcher Variablen sich LKB-Patienten, die im Laufe der Zeit eine AD entwickeln, von denjenigen LKB-Patienten unterscheiden, die kognitiv stabil bleiben.

Schließlich besteht die Möglichkeit zu untersuchen ob und inwiefern strukturelle und funktionelle Faktoren im Rahmen des KR-Konzeptes im Zusammenhang stehen. Die Untersuchung dieser Fragestellung kann zu einem besseren Verständnis der Wirkungsweise der Kognitiven Reserve beitragen.

Die intensive Erforschung von protektiven sowie Risikofaktoren kognitiver Defizite im Alter ist angesichts der hohen Erkrankungszahlen eine wichtige Aufgabe und soll durch die angestrebte Promotion unterstützt werden.

## Literaturverzeichnis

Antilla, T., Helkala, E. L., Kivipelto, M., Hallikainen, M., Alhainen, K., Heinonen, H., Mannermaa, A., Tuomilehto, J., Soininen, H. & Nissinen, A. (2002). Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: a population-based study. *Neurology*, 59, 887-893.

Burns, A. & Zaudig, M. (2002). Mild cognitive impairment in older people. *Lancet*, 360, 1963-1965.

Chan, D., Janssen, J. C., Whitwell, J. L., Watt, H. C., Jenkins, R., Frost, C., Rossor, M. N. & Fox, N. C. (2003). Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *Lancet*, 362, 1121-1122.

Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2008). *Die Epidemiologie der Demenz*. <http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01.pdf> (14.07.2008).

Förstl, H. (2006). Kognitive Störungen: Koma, Delir, Demenz. In H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.). *Neurobiologie psychischer Störungen* (S.221-295). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. I., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P. & Windblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.

Gutzmann, H. (2003). Therapeutische Ansätze bei Demenzen. In C. Wächtler (Hrsg.). *Demenzen* (S. 51-71). Stuttgart / New York: Georg Thieme Verlag.

Hempel, A., Giesel, F. L., Caraballo, N. M., Amann, M., Meyer, H., Wüstenberg, T., Essig, M. & Schröder, J. (2004). Plasticity of Cortical Activation Related to Working Memory During Training. *American Journal of Psychiatry*, 161, 745-747.

Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 13-20.

Pantel, J., Kratz, B., Essig, M. & Schröder, J. (2003). Parahippocampal Volume Deficits in Subjects With Aging-Associated Cognitive Decline. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 379-382.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.

Qiu, C., Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H. & Fratiglioni, L. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Archives of Neurology*, 58, 2034-2039.

Schönknecht, P., Pantel, J., Kruse, A. & Schröder, J. (2005). Prevalence and Natural Course of Aging-Associated Cognitive Decline in a Population-Based Sample of Young-Old Subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 2071-2077.

Schröder, J., Schönknecht, P., Essig, M. & Pantel, J. (2007). Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Symptomatik, Epidemiologie und Verlauf. In H.-W. Wahl & H. Mollenkopf (Hrsg.). *Altersforschung am Beginn des 21. Jahrhunderts* (S. 163-184). Berlin: AKA-Verlag.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.

Stern, Y. (2006). Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and associated Disorders*, 20, 112-117.

Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L. & Starr, J. M. (2004). Cognitive Reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, 3, 369-382.