



Neurobiologische und biographische Aspekte kognitiver Gesundheit im Alter

Johannes Schröder

Auszug aus dem Jahresbericht
„Marsilius-Kolleg 2009/2010“



Im Zentrum meiner zweiten Periode als Fellow des Marsilius-Kollegs stand die vertiefte Auseinandersetzung mit dem Konzept der kognitiven Reserve, wie es in der Altersforschung geradezu paradigmatische Bedeutung erlangt hat. Im Rahmen des Marsilius-Projekts „Perspectives of Ageing“ habe ich hierzu mit den Promovierenden entsprechende Analysen am Datenmaterial der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE) geplant und durchgeführt. Richtungweisend für diese Arbeiten waren nicht zuletzt die Diskussionen und Begegnungen im Rahmen der Sommerschule „Gesund Altern“, die mit Unterstützung der BASF unter Beteiligung von Wissenschaftlern und Doktoranden aus 11 Ländern im September 2009 möglich wurde. Die Ergebnisse konnten auf internationalen Kongressen, in mehreren Publikationen und zusammenfassend auch in einer Monographie diskutiert werden.

Neurobiologische und biographische Aspekte kognitiver Gesundheit im Alter

Im Folgenden soll unter Verweis auf die zitierte Monographie (Schröder und Pantel, 2010) zunächst das Modell der kognitiven Reserve vorgestellt werden. Anschließend werden die eigenen Ergebnisse diskutiert.

Johannes Schröder

Das Modell der kognitiven Reserve

Die Fähigkeit des menschlichen Gehirns die Folgen einer Schädigung zu kompensieren und bedrohte Funktionen aufrecht zu erhalten, wird mit dem Konzept der zerebralen Reserve (brain reserve) bzw. kognitiver Reserve (cognitive reserve) beschrieben. Das Konzept leitet sich zunächst aus der alten klinischen Beobachtung ab, dass eine gegebene Hirnschädigung nicht zwangsläufig zu bestimmten Funktionsbeeinträchtigungen führt, sondern dass ihre Folgen oft interindividuell erheblich divergieren. Dass diese Feststellung auch für die Alzheimer Demenz (AD) gilt, wurde 1988 durch Katzman et al. (1988; zit. n. Schröder und Pantel, 2010) erstmals in einer großen, histopathologischen Untersuchung bestätigt. Letztere beschrieb eine Subgruppe, die trotz ausgeprägter zerebraler Alzheimer Pathologie bis kurz vor ihrem Tode keine oder eine nur leichtgradige klinische Symptomatik zeigte. Diese Gruppe war durch ein größeres Hirngewicht und eine höhere Anzahl von Neuronen im Vergleich zu einer

Kontrollgruppe charakterisiert. Katzman et al. boten zwei mögliche Erklärungen für ihre Beobachtung an: einerseits sei es möglich, dass diese Personen zwar unter einer zerebralen Alzheimer Demenz (mit entsprechend neuropathologischen Veränderungen) gelitten hätten, die jedoch (aufgrund protektiver Faktoren?) nicht zu einem ausgeprägten Neuronenverlust führte. Als Alternativhypothese wurde die Möglichkeit diskutiert, dass die Betroffenen bereits vor Beginn der Erkrankung über größere Gehirne und mehr Neurone – also über eine größere zerebrale Reserve – verfügten als ihre später demenzkranken Altersgenossen.

Der damit erstmals explizit in die neurowissenschaftliche Diskussion eingeführte Begriff der zerebralen Reserve wurde in den folgenden Jahren sowohl konzeptionell als auch empirisch weiterentwickelt. Als besonders fruchtbar erwies sich die durch die Arbeitsgruppe um Stern 2002 (zit. n. Schröder und Pantel, 2010) vorgenommene Differenzierung zwischen zerebraler Reserve bzw. Hirnreserve (brain reserve) und kognitiver Reserve (cognitive reserve) im engeren Sinne (Abb. 1). Dabei kann das Konzept der zerebralen Reserve eher als ein passives Modell verstanden werden, in dem ein bestimmtes Ausmaß an Schädigung bei Überschreiten eines quantitativ definierten Schwellenwertes zu funktionellen Beeinträchtigungen führt. Bezogen auf das Auftreten einer leichten kognitiven Beeinträchtigung im Vorfeld der Alzheimer Demenz würde dies bedeuten, dass mnestiche Defizite unvermeidbar durch den Untergang eines definierten Anteils der Neurone im Hippokampus (z.B. 20% der Neuronenpopulation) in Erscheinung träten. Gegenüber diesem Schwellenmodell der Dekompensation berücksichtigt das Modell der kognitiven Reserve die Fähigkeit des menschlichen Gehirns, auf gegebene pathogene Einflüsse mittels funktioneller Plastizität zu reagieren und damit pathologisch verursachte funktionelle Defizite zumindest partiell auszugleichen. In diesem Sinne wirkt die kognitive Reserve als eine Art funktioneller „Puffer“ zwischen gegebener neuronaler Pathologie und ihren unmittelbaren Auswirkungen auf der Verhaltensebene.

Hirnreserve und kognitive Reserve stellen somit zwei Aspekte zerebraler Kompensationsmöglichkeiten und damit protektive Ressourcen dar, die bei gegebener Pathologie im Einzelfall den Übergang von der unauffälligen „normalen kognitiven Leistungsfähigkeit“ zur (leichten) kognitiven Beeinträchtigung

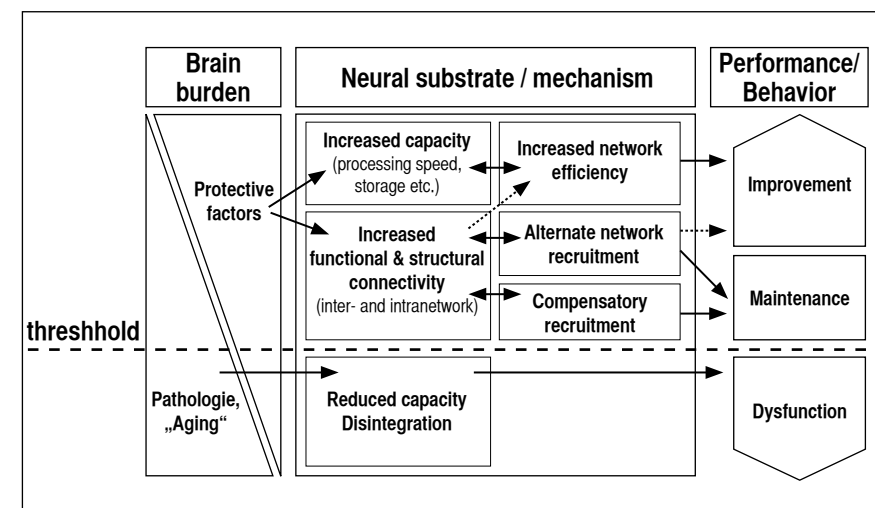


Abb. 1: Modell der kognitiven Reserve.

Schädigungen des Gehirns verursachen kognitive Defizite sobald sie einen Schwellenwert (threshold) überschreiten. Vermittelt werden diese Defizite vermutlich über eine Desintegration und reduzierte Kapazität des Gehirns. Kognitive Defizite sind jedoch nicht nur bloße Funktion zerebraler Veränderungen, da kompensatorische Mechanismen bis zu einem gewissen Grade wirksam sind. Diese führen auf der Verhaltensebene zum Erhalt oder gar zur Verbesserung der kognitiven Leistung. Auf neuronaler Ebene wird vermutet, dass protektive Faktoren die Kapazität des Gehirns erhöhen und somit zu einer besseren Effizienz der beteiligten Netzwerke beitragen können. Zusätzlich wird eine Optimierung oder „Ökonomisierung“ zerebraler Funktionen des Gehirns angenommen, die bewirkt, dass alternative bzw. kompensatorische Netzwerke genutzt werden können. (aus: Schröder und Pantel, 2010)

modulieren. Während das Konzept der Hirnreserve dabei mehr den „Hardware“ Anteil der zerebralen Informationsverarbeitung betont, verweist der Begriff kognitive Reserve eher auf die „Software“ Aspekte der beteiligten Prozesse (z.B. Geschwindigkeit und Effizienz neuronaler Netze, Plastizität). Dass wahrscheinlich stets beide Aspekte nebeneinander wirksam sind, spiegeln die Surrogatmaße, die für Hirnreserve bzw. kognitive Reserve vorgeschlagen wurden, wider. Hierzu zählen genetische Polymorphismen (z.B. APO-E-Status), Anzahl der Neurone bzw. Dichte der Synapsen oder schlicht die Hirn- bzw. Kopfgröße. Andere Surrogatmarker betonen eher die funktionellen Aspekte, indem etwa Schulbildung oder die neuropsychologische Leistungsfähigkeit herangezogen werden.

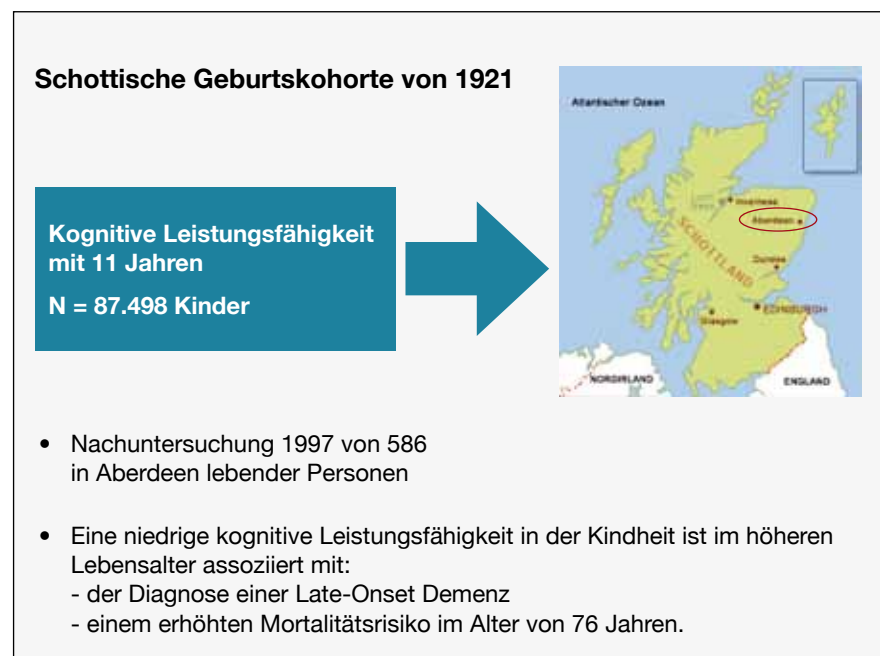


Abb. 2: Schottische Geburtskohorte, Jahrgang 1921.

Nachuntersuchungen zum Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit in der Kindheit und Demenzentwicklung im Alter. (aus: Schröder und Pantel, 2010)

Insbesondere ein modulierender Einfluss des Bildungsgrades auf die kognitiven Auswirkungen „alzheimerartiger“ neuropathologischer Veränderungen wurde in einer Reihe von Studien beschrieben. Allerdings konnte Whalley in seiner katamnestischen Untersuchung der in Aberdeen noch ansässigen Teilnehmer der Schottischen Geburtskohorte 1921 sowohl einen protektiven Einfluss der kognitiven Leistungsfähigkeit auf das Demenzrisiko als auch Mortalität und Lebenserwartung bestätigen (Abb. 2). Schulbildung reduziert demnach nicht einfach spezifisch im Rahmen das Demenzrisiko, sondern beeinflusst darüber hinaus auch die Lebenserwartung – ein Effekt, der jenseits der Reservehypothese auf unspezifische Effekte verweist.

Dem schützenden Einfluss eines höheren Bildungsgrades auf die klinische Manifestation einer Alzheimer Demenz sind jedoch auch Grenzen gesetzt. So

beschrieben Scarmeas und Kollegen (2006; zit. n. Schröder und Pantel, 2010) bei 312 Patienten mit Alzheimer Demenz im Verlauf einen rascheren Leistungsabfall in der Gruppe mit hohem Bildungsniveau. Dieser Befund wurde damit begründet, dass hier die Krankheitsprozesse bei Diagnosestellung schon weiter fortgeschritten waren, aber bis zu diesem Zeitpunkt durch die höhere kognitive Reserve teilweise noch kompensierbar blieben. Dieser Kompensationsmechanismus versagte mit Diagnosestellung; offenbar ist eine Kompensation nur bis zu einem gewissen Grade möglich, jenseits dessen kognitive Verluste dann umso schneller eintreten.

Das Modell der kognitiven Reserve ist sicherlich noch weit davon entfernt die einzelnen, an der Entstehung kognitiver Defizite beteiligten Faktoren mit ihren Wechselwirkungen zu erklären. Heuristisch wirkte das Modell schon deshalb ungemein stimulierend, da es die verkürzte Interpretation kognitiver und anderer Defizite bei leichter kognitiver Beeinträchtigung und manifester Alzheimer Demenz als unmittelbare Folge der zerebralen Veränderungen um die systematische Berücksichtigung prä-morbider Faktoren erweiterte. Letztere umfassen sowohl genetisch gegebene wie im Lebensgang erworbene Faktoren, die einerseits die „zerebrale Reserve“ verschieben, andererseits die eigentliche „kognitive Reserve“ durch zusätzliche und/oder effizientere Kompensationsmechanismen erhöhen können. Beide Aspekte ergänzen sich notwendig; kognitive Reserve ist nicht gleichbedeutend mit neuronaler Plastizität auch wenn sie letztere in zahlreichen Aspekten einschließt.

Untersuchungen anhand der ILSE

Im Rahmen der ILSE kann die kognitive Entwicklung einer nach repräsentativen Gesichtspunkten rekrutierten Geburtskohorte (Jahrgänge 1930-1932) gerade im Hinblick auf die Entstehung der Alzheimer Demenz analysiert werden. Die Probanden wurden erstmals in den Jahren 1993/94 untersucht, d.h. zu einem Zeitpunkt an dem manifeste Demenzerkrankungen noch nicht bestanden. Die letzte Untersuchungswelle wurde 2008 – u. a. mit Unterstützung des Marsilius-Kollegs - abgeschlossen.

Anhand der ILSE konnte ein protektiver Effekt des Bildungsniveaus gegenüber dem Risiko einer Demenzentwicklung – und damit erstmals für unser Land

– bestätigt werden. Auch kognitive Freizeitaktivitäten und Aspekte der physischen Belastbarkeit gingen mit einer Reduktion des Demenzrisikos einher. Keine signifikanten Effekte ergaben sich für den Diabetes mellitus Typ 2 als häufige Begleiterkrankung oder depressive Störungen in der Vorgeschichte (Sattler et al., 2009 & z. Veröff. eingereicht; Toro et al., 2009b).

Zwei weitere Analysen richteten sich auf die möglichen Effekte des Apolipoprotein E und des Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val 158 Met Polymorphismus. Die Prävalenz beider Polymorphismen in der ILSE war der in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar, weder der Apolipoprotein E noch der COMT Polymorphismus beeinflussten das Risiko einer Demenzentwicklung selbst wenn schon die leichte kognitive Beeinträchtigung als klinisches Vorstadium der Alzheimer Demenz berücksichtigt wurde.



Dieses Ergebnisse überraschen zunächst, wurden doch zerebrale Veränderungen – etwa i. S. einer geringeren Hirnreserve – bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung und manifesten Alzheimer Demenz in Abhängigkeit vom Apolipoprotein E Polymorphismus (e4 Allel) beschrieben (Thomann et al., 2009). Der COMT Polymorphismus beeinflusst über den Dopaminabbau im frontalen Kortex Exekutivfunktionen und psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit; ein Effekt der auch anhand der ILSE in der jüngeren Teilstichprobe nachvollziehbar war. Die hypostasierte höhere Prävalenz und Ausprägung kognitiver Defizite bei den älteren – d. h. 1930 bis 1932 geborenen – Trägern einer COMT Val/Val Variante war jedoch nicht nachweisbar. Dieser Befund galt selbst dann, wenn mit den Exekutivfunktionen Leistungen untersucht wurden, die im

jüngeren Erwachsenenalter typischerweise (auch in der ILSE) mit dem Genotyp variieren. Dieses Befundmuster ist am ehesten dahingehend zu interpretieren, dass offenbar in der Altersentwicklung der Einfluss derartiger genetischer Polymorphismen hinter die anderen, lebenslang gewachsener Risikofaktoren

zurücktritt. Diese Feststellung entspricht durchaus den Vorhersagen der Reservehypothese und zeigt, dass kognitive Reserve nicht einfach genetisch determiniert ist, sondern lebenslang wirksamen Einflüssen unterliegt.

Literatur

- Dos Santos, V./ Thomann, P./ Wüstenberg, A./ Seidl, U./ Essig, M./ Schröder, J. (im Druck): *Morphological cerebral correlates of CERAD test performance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*, in: Journal of Alzheimer's Disease.
- Ibáñez, A./ Toro, P./ Cornejo, C./ Weisbrod, M./ Schröder, J. (im Druck): *High contextual sensitivity of metaphorical expressions and gesture blending: A video ERP design*. In: Psychiatry Research: Neuroimaging.
- Kaiser, E./ Thomann, P./ Essig, M./ Schröder, J. (im Druck): *β-amyloid (1-42) levels in cerebrospinal fluid and cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study*, in: Psychiatry Research: Neuroimaging.
- Sattler, C./ Schönknecht, P./ Toro, P./ Schröder, J. (eingereicht): *Cognitive activity, education, and socioeconomic status and the risk of Alzheimer's disease*.
- Sattler, Ch./ Toro, P./ Schönknecht, P./ Essig, M./ Pantel, J./ Wahl, H.-W./ Kruse, A./ Schröder, J. (2010): *Kognitive Beeinträchtigungen und Demenzentwicklung: Verlauf und Risikofaktoren im Ost-West-Vergleich*. In: Maier W./ Dibelius O. (Hg.) Versorgungsforschung für demenziell erkrankte Menschen. Kohlhammer, Stuttgart.
- Schröder, J./ Pantel, J. (2010): *Die leichte kognitive Beeinträchtigung – Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer Demenz*. Schattauer-Verlag, Stuttgart.
- Schmitter, M./ Essig, M./ Seneadza, V./ Balke, Z./ Schröder, J./ Rammelsberg, P. (2010): *Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthritis of the temporomandibular joint in an older persons community*. In: Dentomaxillofacial Radiology 39, S. 231-234.
- Thomann, Ph. A./ Roth, A.-S./ Dos Santos, V./ Toro, P./ Essig, M./ Schröder, J. (2008): *Apolipoprotein E polymorphism and brain morphology in mild cognitive impairment*. In: Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 26(4), S. 300-305.

- Toro, P./ Schönknecht, P./ Schröder, J. (2009): *Type II Diabetes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Results from a Prospective Population-Based Study in Germany*. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 16(4), S. 687-691.
- Toro, P./ Schönknecht, P./ Pantel, J./ Kruse, A./ Schröder, J. (2009b): *Prävalenz und Verlauf der leichten kognitiven Beeinträchtigung in der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (LSE): vorläufige Ergebnisse der dritten Untersuchungswelle*. In: Adler, G./ Gutzmann, H./ Haupt, M./ Korus, R./ Wolter, D. K. (Hg.) *Seelische Gesundheit und Lebensqualität im Alter*. Kohlhammer, Stuttgart, S. 132-136.