

Sinkende Neuerkrankungsraten für Demenzen? – Implikationen für eine public-health-orientierte Prävention

Decreasing Dementia Incidence Rates? – Implications for Public Health and Prevention

Autor

Steffi G. Riedel-Heller

Institut

Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP), Universität Leipzig



Steffi G. Riedel-Heller

Neue Befunde

Demenzkrankungen zählen zu den häufigsten und folgenschwersten psychischen Störungen im Alter, für den Einzelnen, aber auch für die Solidargemeinschaft. Für Deutschland liegen die jährlichen Kosten aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive (AgeCoDe-Studie) für leichte Demenzen bei 15 000 Euro, für mittelschwere Demenzen bei 32 000 Euro und bei schweren demenziellen Erkrankungen bei 42 000 Euro [1].

Aktuelle Hochrechnungen gehen davon aus, dass die Zahl Demenzkranker in Europa bis 2050 auf 14 Millionen steigen wird [2]. Solche Hochrechnungen basieren auf bestimmten Vorannahmen. Eine davon ist die Stabilität der Demenzprävalenz und -inzidenzraten. Die meisten extrapolieren altersspezifische Prävalenzschätzer auf bereits existierende Bevölkerungsvorausrechnungen oder verwenden Makrosimulationen, die auf altersspezifischen Inzidenzraten der Demenz beruhen [3]. Einige aktuelle Studien weisen darauf hin, dass diese Vorannahmen möglicherweise falsch sind. Der erste Hinweis dafür kam von der MRC-CFRS-Studie aus der Arbeitsgruppe um Carol Brayne [4]. Dabei wurde eine populationsbasierte Stichprobe über 65-Jähriger im selben Untersuchungsgebiet mit identischem Instrumentarium im Abstand von nahezu 20 Jahren untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass im Rahmen der ersten Untersuchungswelle mehr Menschen an Demenz erkrankt waren als in der späteren Untersuchungswelle (8,3 vs. 6,5%). Weitere aktuelle Studien stützten die Befunde. Christensen et al. (2013) untersuchten in Dänemark über 90-Jährige, die 1905 bzw. 1915 geboren wurden [5]. Dabei schnitten die später Geborenen hinsichtlich ihrer Funktion und ihrer kognitiven Leistung besser ab. Qui et al. (2013) untersuchten in Schweden 2 Kohorten von über 75-Jährigen und fanden indirekt stützende Befunde [6]. Die genannten Berichte verweisen auf einen Kohorteneffekt, der sich

möglicherweise auf die westlichen Industrienationen beschränkt. Das heißt, dass altersspezifische Prävalenzen und im Schluss auch Inzidenzraten für Demenzen möglicherweise geringer werden, sodass später Geborene ein geringeres Risiko aufweisen an einer Demenz zu erkranken als diejenigen, die früher geboren wurden.

Konsequenzen: soziale Umwelt und Lebensstil sind bedeutsam

Aus diesen Befunden lassen sich 2 Konsequenzen ableiten. (1) Bevölkerungsvorausrechnungen müssen revidiert werden, wobei die Grundaussage dieser Berechnungen dieselbe bleiben wird. Selbst wenn die altersspezifische Inzidenz in den Industrienationen ein wenig sinkt, wird es durch die demografische Entwicklung weiterhin einen Zuwachs an Demenzkranken geben und Demenzkrankungen werden das zentrale Problem der Gesundheits- und Sozialsysteme bleiben.

Die Ergebnisse weisen jedoch besonders auf eine weitere wichtige Implikation hin. (2) Umwelt- und soziale Veränderungen, die mit einer substanziellen Reduktion der Risikofaktoren für Demenz einhergehen, werden verantwortlich gemacht. Bessere Bildung, stärker stimulierende Umwelten im frühen Kindesalter, ein besseres Management kardiovaskulärer Risikofaktoren und Lebensstilveränderungen werden diskutiert. Letztlich zeigt dies, dass Public-Health-Interventionen möglicherweise nicht nur umschriebene, sondern substanzielle Effekte haben können. Hier wird deutlich, dass weitere Forschung zu modifizierbaren Risikofaktoren demenzieller Erkrankungen und deren Umsetzung in präventive Aktivitäten dringend angezeigt ist. Während in den 90er-Jahren eine Reihe wichtiger Risikofaktoren für Demenz- und Alzheimer-Erkrankung identifiziert wurden wie z.B. Alter, genetische Faktoren (ApoE4), vaskuläre und metabolische Risikofakto-

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1370253>
 Online-Publikation: 12.8.2014
 Psychiat Prax 2014; 41: 407–409
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0303-4259

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
Steffi G. Riedel-Heller, MPH
 Institut für Sozialmedizin,
 Arbeitsmedizin und Public
 Health (ISAP)
 Universität Leipzig
 Philipp-Rosenthal-Straße 55
 04103 Leipzig
 Steffi.Riedel-Heller@medizin.
 uni-leipzig.de

ren, hat sich die neuere Forschung auf modifizierbare Lebensstilfaktoren fokussiert. Zudem wurde insbesondere die Altersabhängigkeit einiger Risikofaktoren herausgearbeitet. So ist Bluthochdruck, Adipositas und hohes Cholesterol, wenn es in der Mitte des Lebens auftritt, ein Risikofaktor für demenzielle Erkrankungen. Darüber hinaus wurde mehr Augenmerk auf kombinierte Effekte von Risikofaktoren gelegt und es konnten zahlreiche Gen-Umwelt- oder Umwelt-Umwelt-Interaktionen von Risikofaktoren beschrieben werden [7].

Ein Beispiel: Körperliche Aktivität als modifizierbarer Lebensstilfaktor

Es ist bekannt, dass schon moderate körperliche Aktivität vor Demenz schützt bzw. deren Auftreten hinauszuzögern vermag. Es gibt deutliche Hinweise, dass jeder Schritt zählt. Einige offene Fragen ranken sich noch um das Thema, welcher Typ von Aktivität besser ist und welche kombinierten Effekte mit sozialen und mentalen Aktivitäten zu erreichen sind und wie die Interaktion mit bekannten genetischen Faktoren aussieht [8, 9]. In der AgeCoDe-Studie, einer allgemeinarztbasierten, multizentrischen, längsschnittlichen Beobachtungsstudie, wurden über 3000 Senioren (75+) in Hamburg, Düsseldorf, Bonn, Mannheim, München und Leipzig seit 2003 im Abstand von 1,5 Jahren untersucht. Luck et al. (2013) konnten zeigen, dass Menschen mit dem Risiko-Allel ApoE4 und einer niedrigen körperlichen Aktivität ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko haben, im Verlauf der nächsten 4,5 Jahre an einer Demenz zu erkranken. War nur einer der Risikofaktoren vorhanden (d.h. ApoE4-Träger und hohe körperliche Aktivität oder kein ApoE4-Träger und niedrige körperliche Aktivität), so war in beiden Gruppen sowohl die Konversionsrate (12,1 vs. 14,5%) als auch das relative Risiko (1,76 vs. 1,73) vergleichbar [10]. Mit einem entsprechenden Lebensstil lässt sich ein genetisches Risiko „wettmachen“. Zahlreiche Studien geben Einblick in mögliche Mechanismen [11] und es wird deutlich, dass das menschliche Gehirn seine Plastizität bis ins hohe Alter behält [9, 12].

Den Blick erweitern: Life-course-perspective – die Lebensspanne

Die neuere Literatur zu Risikofaktoren für Demenz- und Alzheimer-Erkrankungen macht deutlich, dass besonders die kombinierten Effekte (Gen-Umwelt: GxE, Umwelt-Umwelt: ExE) und die Altersabhängigkeit eine Rolle spielen [7]. Das ist naheliegend. Auch der Versuch einer klassischen Trennung zwischen vaskulärer und Alzheimer'scher Demenz ist in diesem Zusammenhang wenig zielführend, da gerade im höheren und sehr hohen Alter die meisten Kranken eine gemischte Pathologie haben. Bei der Evaluation von Risikofaktoren für Demenzerkrankungen ist ein Blick auf die gesamte Lebensspanne notwendig. Dabei mögen sich sog. „windows of opportunities“ für die Prävention auftun und es wird deutlich, dass kombinierte Effekte sich im frühen, mittleren und späteren Leben unterscheiden. Interessanterweise beobachten wir gerade, dass es auch bei der Konzeptualisierung der Demenzerkrankung selbst einen Paradigmenwechsel gibt. Während man früher Demenzen als Erkrankungen des hohen Alters angesehen hat, erfolgt jetzt eine Fokussierung auf Vorstadien mit leichten kognitiven Störungen und präklinischen Phasen, die weit in das mittlere Lebensalter hineinreichen. Hier wer-

den Biomarker (z. B. das Beta-Amyloid im Liquor und PET), ebenso wie die Rolle von subjektiven Gedächtnisstörungen in präklinischen Phasen, gegenwärtig intensiv untersucht [13]. Letztlich hat dieser erweiterte Blick dazu geführt, dass neuere diagnostische Kriterien insbesondere mildere und leichtere Formen der kognitiven Beeinträchtigung einschließen als auch mehr auf nicht kognitive Beeinträchtigungsdomänen fokussieren (International Working Group/IWG-Kriterien [14]; National Institute on Aging-Alzheimer's Association/NIA-AA-Kriterien [13, 15, 16]; Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association/DSM-5 [17]). Sowohl bei der Evaluierung von Risikofaktoren als auch beim Blick auf die Erkrankung wird eine erweiterte Sicht auf die Lebensspanne eingenommen [18].

Von der Beobachtung zur Prävention

Der klassische Weg der Translation betrachtet jeden *einzelnen* identifizierten Risikofaktor in festgelegter Sequenz: Mechanismen werden aufgedeckt, dann kleine RCTs gestartet, größere randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt und dann entsprechende Strategien implementiert. Im Rahmen der Demenzprävention haben wir es mit einer besonderen Situation zu tun, in der es *multiple modifizierbare Risikofaktoren* gibt, die ihrerseits *zudem altersabhängig sind und auch kombinierte Effekte* (GxE, ExE) zeigen. Einige Mechanismen sind nicht vollständig aufgeklärt, für andere Risikofaktoren, insbesondere für die vaskulären Risikofaktoren, ist vieles bekannt. Aufgrund der demografischen Entwicklung gibt es einen dringenden Handlungsbedarf, der möglicherweise die Untersuchung jedes einzelnen Risikofaktors in der oben genannten Kette nicht sinnvoll erscheinen lässt. Tatsächlich ist man deshalb in der Praxis schon einen Schritt weitergegangen und hat große multimodale Präventionsstudien in Europa auf den Weg gebracht, z. B. FINGER, MAPT und PreDiva, die auf die Verbesserung der kognitiven Funktion bzw. auf Verzögerung von Demenz und Behinderung zielen [7]. Zu den zentralen Komponenten zählen Ernährungsberatung, Bewegung, kognitives Training, die Stimulierung sozialer Aktivität sowie Monitoring und Management von metabolischen und vaskulären Risikofaktoren.

Prävention – ein lohnendes Ziel

Barns und Yaffe haben im Lancet Neurology 2011 gezeigt, dass bis zur Hälfte der Demenzfälle auf potenziell modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen sind und damit vermeidbar wären [19]. Sie machen das Potenzial für Prävention deutlich, obgleich diese Hochrechnung als sehr ambitioniert diskutiert wird. Die eingangs erwähnte möglicherweise niedrigere Inzidenz von Demenzerkrankungen in jüngeren Kohorten weist darauf hin, dass die Erkrankungshäufigkeit einen Trend in veränderten Risikofaktoren widerspiegelt. Aber aktuell günstige Entwicklungen können sich schnell umkehren, insbesondere, wenn sich negative Gesundheitsentwicklungen, wie die steigende Anzahl von Übergewichtigen und Diabetikern, niederschlagen [20]. Epidemiologische Forschung hat eine Schlüsselfunktion inne: das Monitoring der Häufigkeit von Erkrankungen und die Bereitstellung von Informationen zu modifizierbaren Risikofaktoren sind unerlässlich. Es ist an uns, daraus die richtigen Konsequenzen zu ziehen. Seit 2003 gab es keine neue Zulassung, die weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten erschloss, obgleich große

Anstrengungen unternommen wurden und enorme Mittel in deren Entwicklungen fließen [21]. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, die Chancen der Prävention zu nutzen und ihr den entsprechenden Stellenwert in Forschung und Praxis zuzuweisen.

Literatur

- 1 Leicht H, Heinrich S, Heider D et al. Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 124: 384–395
- 2 Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010–2050. *Eur J Neurol* 2010; 17: 252–259
- 3 Norton S, Matthews FE, Brayne C. A commentary on studies presenting projections of the future prevalence of dementia. *BMC Public Health* 2013; 13: 1
- 4 Matthews FE, Arthur A, Barnes LE et al. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 2013; 382: 1405–1412
- 5 Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013; 382: 1507–1513
- 6 Qiu C, von Strauss E, Bäckman L et al. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 2013; 80: 1888–1894
- 7 Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A et al. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4: 6
- 8 DiMarco LY, Marzo A, Muñoz-Ruiz M et al. Modifiable Lifestyle Factors in Dementia: A Systematic Review of Longitudinal Observational Cohort Studies. *J Alzheimers Dis*; Doi: 10.3233/JAD-132225
- 9 Brown BM, Peiffer JJ, Martins RN. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease? *Mol Psychiatry* 2013; 18: 864–874
- 10 Luck T, Riedel-Heller SG, Lippa M et al. Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene-environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Psychol Med* 2013; 44: 1319–1329
- 11 Erickson KI, Voss MW, Prakash RS et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3017–3022
- 12 Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012; 43: 615–621
- 13 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280–292
- 14 Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–746
- 15 Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 257–262
- 16 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279
- 17 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington: APA; 2013
- 18 Solomon A, Mangialasche F, Richard E et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med* 2014; 275: 229–250
- 19 Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10: 819–828
- 20 Reither EN, Olshansky SJ, Yang Y. New forecasting methodology indicates more disease and earlier mortality ahead for today's younger Americans. *Health Aff (Millwood)* 2011; 30: 1562–1568
- 21 Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 2014; 275: 251–283