



DEMENZ Eine Studie mit mehr als 1200 Teilnehmern belegt erstmals: Gesunde Ernährung, intensiver Sport und Denkaufgaben wirken dem geistigen Abbau entgegen.

Ein Training gegen Alzheimer

VON MIIA KIVIPELTO UND KRISTER HÅKANSSON

Die gute Nachricht zuerst: Wir leben länger als je zuvor. Während die Lebenserwartung Anfang des 19. Jahrhunderts noch bei 45 Jahren lag, erreichen die Menschen inzwischen in vielen Ländern (darunter die meisten europäischen Staaten, Japan, Kanada und Australien) ein durchschnittliches Alter von über 80. Allerdings erfreuen wir uns in den letzten 20 Lebensjahren nicht unbedingt bester Gesundheit. Laut internationalen Studien entwickeln die meisten Menschen ab 60 mindestens eine dauerhafte Erkrankung, etwa Herzprobleme oder einen Diabetes. Unter den 80-Jährigen, so ergab kürzlich eine Untersuchung in Schweden, ist nur einer von zehn gesund. Die meisten leiden ab diesem Alter an mindestens einer oder sogar zwei chronischen Krankheiten.

Viele Gesundheitsprobleme lassen sich medizinisch mittlerweile gut kontrollieren. Nach wie vor gibt es aber altersbedingte Erkrankungen, die schlecht therapierbar sind – darunter Alzheimer, die häufigste Demenzform. Schätzungen zufolge sind weltweit rund 50 Millionen Menschen von Demenz betroffen. Sollten in den nächs-

ten Jahren keine therapeutischen Erfolge erzielt werden, könnte die Zahl bis zum Jahr 2050 auf mehr als 130 Millionen ansteigen.

Die Alzheimerkrankheit raubt dem Patienten Schritt für Schritt seine Erinnerungen und seine Persönlichkeit. Das belastet ihn selbst schwer und ebenso seine Angehörigen und Freunde. Im Kampf gegen das grausame Leiden laufen derzeit mehr als 100 klinische Studien. Bislang haben Forscher jedoch kein Medikament gefunden, das die Hirnerkrankung stoppen kann. Mehr als 200 Wirkstoffe wurden in den vergangenen 30 Jahren erprobt und wieder verworfen. Dafür hat sich jetzt ein anderer Weg aufgetan: Zusammen mit anderen Forschern untersuchten wir, ob sich der geistige Abbau auch ohne Medikamente verhindern oder zumindest hinauszögern lässt – und unsere Ergebnisse geben allen Grund zur Hoffnung.

Zur Studie inspiriert hatten uns die Resultate der epidemiologischen Alzheimer-Forschung. In so genannten Korrelationsstudien (siehe »Kurz erklärt«, S. 78) bestimmen Wissenschaftler zu verschiedenen Zeitpunkten diverse Variablen, darunter bestehende Erkrankungen



UNSERE EXPERTEN

Miia Kivipelto ist Professorin für Klinische Geriatrie am Karolinska-Institut in Stockholm (Schweden). Sie leitet außerdem die neuroepidemiologische Forschung an der University of Eastern Finland in Kuopio. *Krister Håkansson* forscht in der Abteilung Neurobiologie, Pflege und Gesellschaft des Karolinska-Instituts und lehrt Psychologie an der Linnaeus-Universität in Växjö.

Auf einen Blick: Stoppt die Demenz!

1 Mehr als 200 Medikamente gegen Alzheimerdemenz wurden in den vergangenen 30 Jahren getestet. Bislang ist keine Heilung möglich.

2 Eine »Goldstandardstudie« an mehr als 1200 Risikopersonen belegt, dass sich dem geistigen Abbau im Alter durch eine Änderung der Lebensgewohnheiten wirksam vorbeugen lässt.

3 Eine Ernährungsumstellung, intensives Sporttreiben und ein Denktraining führten binnen zwei Jahren sogar zu einer Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit.

(wie Depression oder Bluthochdruck), Gewohnheiten (zum Beispiel den Ernährungsstil, Rauchen, sportliche Aktivität), aber auch Lebensumstände (etwa das Niveau von Ausbildung und Einkommen). Später, häufig erst viele Jahre nach der ersten Erhebung, untersuchen sie die Teilnehmer erneut und erfassen, ob diese eine bestimmte Erkrankung entwickelt haben.

Derartige Studien aus den vergangenen 10 bis 15 Jahren deuteten bereits darauf hin, dass ein gesundes Herz-Kreislauf-System sowie eine geeignete Ernährung, Bewegung, ein erfülltes Sozialleben und ein höherer Bildungsgrad mit einem geringeren Risiko für Alzheimer oder andere Demenzerkrankungen einhergehen – und das sogar bei Menschen, die eine genetische Veranlagung dafür mitbringen! Ebenso scheint laut einigen Untersuchungen die Kontrolle von Bluthochdruck und Diabetes dem Krankheitsausbruch und vielleicht auch noch im Frühstadium dem geistigen Abbau entgegenzuwirken.

Korrelationsstudien liefern zwar Indizien dafür, beweisen aber nicht, dass bestimmte Faktoren einer Demenz wirklich ursächlich vorbeugen. Selbst wenn sich ein Mensch gesund ernährt und dreimal pro Woche Sport treibt, mag sein Nichterkranken auf ganz anderen Ursachen beruhen. Dabei ist es nahezu unmöglich, jeden einzelnen Lebensaspekt zu erfassen, der sich

möglicherweise auf das Studienergebnis auswirkt. Zum Beispiel gestaltet es sich meist schwierig, verlässliche Daten aus der frühen Kindheit zu bekommen. Doch was in den ersten fünf Lebensjahren passiert, kann die spätere Entwicklung von Bluthochdruck oder andere Gesundheitsparameter erheblich beeinflussen – und dadurch eventuell eine Demenzerkrankung im Alter fördern.

Solche Probleme bewogen die US-amerikanische Gesundheitsbehörde NIH (National Institutes of Health) 2010 zu der Aussage, es gebe zu wenig handfeste Belege für verlässliche Präventionsempfehlungen. Daher schlug sie vor, Forscher sollten künftig zunächst randomisiert-kontrollierte Studien (siehe »Kurz erklärt«, S. 78) durchführen, bei denen ein Teil der Probanden das Verhalten gezielt verändert. Dabei gelte es möglichst viele Variablen gleichzeitig zu berücksichtigen. Obwohl es äußerst aufwändig ist, den Alltag der Menschen derart detailliert zu überwachen, starteten mehrere Arbeitsgruppen kurz darauf langfristige angelegte Untersuchungen.

Kontrolle ist gut, Betreuung ist besser

Das Resultat unseres eigenen, in Finnland durchgeführten Projekts – die so genannte FINGER-Studie (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) – wurde als Erstes veröffentlicht. Zusammen mit unseren Kollegen haben wir über einen Zeitraum von zwei Jahren die kognitiven Leistungen von mehr als 1200 Teilnehmern im Alter zwischen 60 und 77 Jahren erfasst. Sie alle besaßen zu Beginn ein leicht erhöhtes Demenzrisiko laut ihrem Wert auf der CAIDE-Skala (siehe »Kurz erklärt«, S. 78).

Im Verlauf der Studie verglichen wir 631 Versuchspersonen (die »Behandlungsgruppe«) mit ähnlich vielen und gleich alten Kontrollpersonen. Letztere erhielten mehrere gesundheitliche Beratungen; sie absolvierten regelmäßig Herz-Kreislauf-Checks und wurden behandelt, sofern gesundheitliche Probleme wie Bluthochdruck auftraten. Die Teilnehmer der ersten Gruppe aber erfuhren eine weit intensivere Betreuung – einen Mix aus ausführlicher Ernährungsberatung, intensivem körperlichem Training und kontinuierlichem Denksport. Zudem wurde ihr Herz-Kreislauf-System sehr engmaschig überwacht.

Demenz in Zahlen

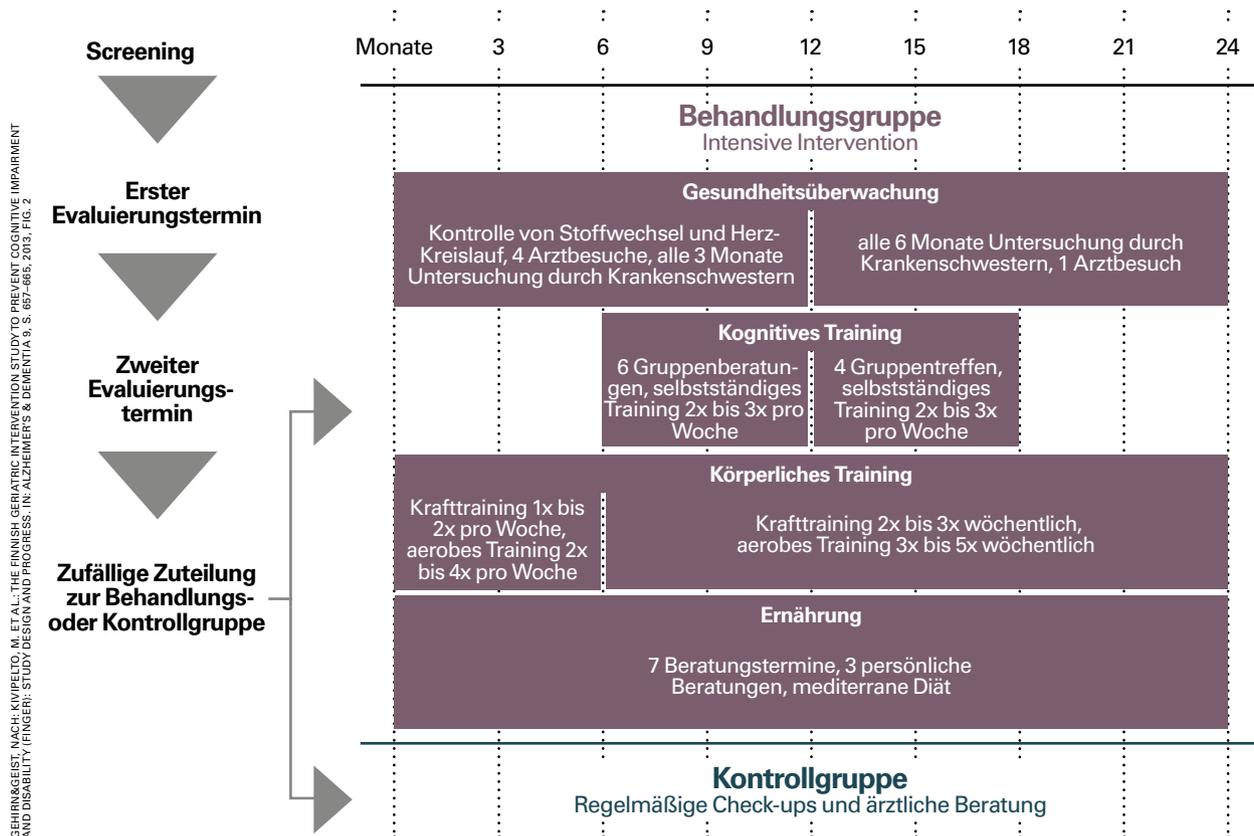
In Deutschland leben rund 1,6 Millionen Menschen mit einer Demenzdiagnose. Die Zahl nimmt wegen der Bevölkerungsentwicklung kontinuierlich zu: Bis zum Jahr 2050 könnte sie sich auf rund drei Millionen verdoppelt haben. Bei zwei Dritteln der Betroffenen liegt die Ursache vermutlich in einer Alzheimererkrankung. Am zweithäufigsten ist die »vaskuläre Demenz«, die auf einer Schädigung der Blutgefäße beruht. Oft liegen Mischformen vor. Etwa 70 Prozent der Demenzkranken sind Frauen, was aber vor allem in deren höherer Lebenserwartung begründet liegt.

Informationen der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e. V. 2016

Den FINGER auf die Demenz gelegt – Steckbrief der Studie

Welche Wirkung haben Ernährung, sportliche Aktivität, mentales Training und eine engmaschige Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems auf die geistige Leistungsfähigkeit? Zwischen 2009 und 2011 nahmen 1260 Männer und Frauen im Alter von 60 bis 77 Jahren

mit leicht erhöhtem Demenzrisiko an der FINGER-Studie (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) teil. Das Diagramm skizziert den Ablauf der randomisiert-kontrollierten Studie:



Die Essensvorgaben zielten auf eine Balance von Eiweißen, Fetten, Kohlenhydraten, Ballaststoffen sowie Salz und schränkten die Aufnahme von Transfettsäuren, raffiniertem Zucker und Alkohol ein. Hauptsächlich bestand die Kost aus Obst, Gemüse, Vollkornprodukten und Rapsöl, dazu mindestens zweimal die Woche Fisch und als einziges Nahrungsergänzungsmittel Vitamin D.

Die Sporteinheiten umfassten Muskelaufbau, ein Training im aeroben Bereich (moderate Belastung bei 60 bis 75 Prozent der eigenen maximalen Herzfrequenz) und die Verbesserung der Körperbalance. Das Programm wurde individuell auf jeden Teilnehmer zugeschnitten und in den ersten sechs Monaten von einem Physiotherapeuten angeleitet; danach führten die Probanden es selbstständig weiter. So lautete die Empfehlung anfangs, ein- bis zweimal in der Woche für 30 bis 45 Minuten zum Krafttraining ins Fitnessstudio zu gehen. Nach sechs Monaten langsamer Steigerung absolvierten die Teilnehmer in den verbleibenden 18 Mona-

ten zwei bis drei Einheiten à 60 Minuten pro Woche. Zudem sollten sie zweimal pro Woche aerob trainieren und hierbei das Pensum nach und nach auf drei- bis fünfmal pro Woche steigern. Je nach Geschmack durften sie dabei zwischen Nordic Walking, Wassergymnastik, Joggen oder Calisthenics (rhythmische Eigen-gewichtsübungen) wählen.

Für den Denksport benutzten wir eine Computer-software, welche die »exekutiven Funktionen« (siehe »Kurz erklärt«, S. 78) sowie die Gedächtnisleistung und Denkschnelligkeit mit entsprechenden Aufgaben trainiert. Zunächst nahmen die Probanden an sechs Unter-richtseinheiten teil, bei denen es beispielsweise um kog-nitive Strategien zur Alltagsbewältigung ging. Danach übten die Teilnehmer über die nächsten zwölf Monate selbstständig zwei- bis dreimal pro Woche am Compu-ter für jeweils 10 bis 15 Minuten. Insgesamt gab es vier Gruppentreffen, in denen über die Fortschritte und über Themen wie altersbedingte Veränderungen der kognitiven Leistung diskutiert wurde.

KURZ ERKLÄRT

CAIDE – SKALA

Die CAIDE-Risikoeinstufung (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia) gibt an, wie wahrscheinlich eine Person 20 Jahre später an Demenz erkranken wird. Er berücksichtigt unter anderem Variablen wie den Body-Mass-Index, den Blutdruck und die Cholesterinwerte.

KORRELATIONSSTUDIEN

Forscher beobachten dabei den statistischen Zusammenhang zwischen Variablen, zum Beispiel zwischen dem Auftreten einer Krankheit und dem Alter, Bildungsgrad oder den Lebensgewohnheiten in einer großen Stichprobe. Manchmal findet sich eine deutliche Korrelation (etwa zwischen Bluthochdruck und Demenz), was auf einen möglichen Risikofaktor hinweist. Geht umgekehrt ein Merkmal mit einem selteneren Krankheitsausbruch einher, könnte dieses eine Schutzwirkung entfalten. Ein direkter ursächlicher Zusammenhang kann, muss aber nicht bestehen.

Wenn beispielsweise im Sommer umso mehr Sonnenbrände auftreten, je mehr Speiseeis verkauft wird, ist Letzteres nicht dafür verantwortlich.

RANDOMISIERT-KONTROLLIERTE STUDIEN

Diese Interventionsstudien sind der wissenschaftliche »Goldstandard« (das bisher beste Verfahren), um zu testen, ob eine Variable – etwa eine spezielle Ernährung oder ein Medikament – eine Erkrankung wirklich ursächlich beeinflusst. Versuchsteilnehmer werden in solchen Untersuchungen nach dem Zufallsprinzip (»randomisiert«) einer von zwei Gruppen zugeteilt, der Behandlungsgruppe oder der Kontrollgruppe (»kontrolliert«). Im Idealfall wird die Studie »doppelblind« angelegt, das heißt, weder die Forscher noch die Teilnehmer wissen, wer zu welcher Gruppe gehört.

EKZEKUTIVE FUNKTIONEN

Fähigkeiten, die ein schnelles, zielorientiertes und an die Situation angepasstes Handeln ermöglichen. Dazu zählen unter anderem: Handlungen initiieren und sinnvoll planen, Impulskontrolle, emotionale Kontrolle, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitssteuerung, kognitive Flexibilität, Handlungsergebnisse bewerten und korrigieren.

Zudem kontrollierten wir regelmäßig Stoffwechsel und Herz-Kreislauf-System und bestimmten insgesamt sechsmal Körpergewicht, Blutdruck, Hüft- und Taillenumfang. Während der zweijährigen Studiendauer besprachen Ärzte mit den Probanden fünfmal diese sowie weitere Laborwerte und ermutigten sie entsprechend zu Verhaltensänderungen im Alltag.

Die FINGER-Studie stellte daher für die Teilnehmer der Behandlungsgruppe in jeglicher Hinsicht einen drastischen Eingriff in ihre Lebensgewohnheiten dar. Es ist schon ein Erfolg, dass die meisten von ihnen bis zum Ende durchhielten. Nur zwölf Prozent brachen ab, in der Regel gaben sie gesundheitliche Probleme an. Außerdem fanden es nur 46 der 631 Probanden schwierig, die Aufgaben zu erfüllen – meist klagten sie lediglich über Muskelkater. Wir schlossen daraus, dass ein solches Programm für mehr geistige Agilität im Alter realistisch durchführbar ist.

Aber hat es auch eine Wirkung? Nach zwei Jahren waren die behandelten Personen klar im Vorteil: Zwar hatten beide Gruppen ihre kognitiven Fähigkeiten alles in allem verbessert, die intensiv gecoachten Teilnehmer jedoch noch um 25 Prozent stärker als die Kontrollpersonen. Eine Überraschung erlebten wir, als wir analysierten, bei wie vielen sich die kognitive Leistung innerhalb der zwei Jahre *verschlechtert* hatte: Das Risiko, geistig abzubauen, lag in der Behandlungsgruppe um 30 Prozent niedriger!

Schneller denken, sich an mehr erinnern, besser handeln

Warum verbesserte sich unsere Kontrollgruppe ebenfalls? Zum einen schneiden Menschen, die einen Test zum zweiten Mal machen, häufig besser ab als beim ersten Mal. Zum anderen profitierten eventuell auch die Kontrollpersonen von den regelmäßigen Treffen und dem Herz-Kreislauf-Monitoring, weil sie daraufhin vielleicht ihre Gewohnheiten ebenso veränderten.

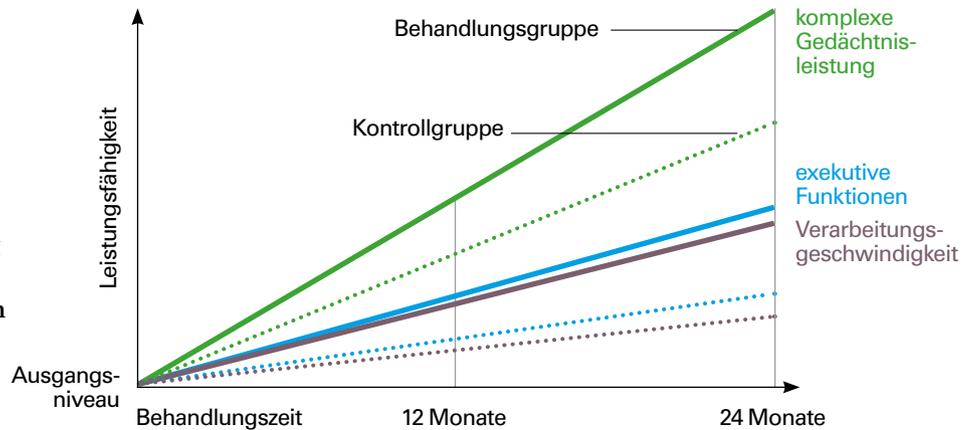
Dennoch lagen insbesondere die spezifischen Leistungssteigerungen in der Behandlungsgruppe um ein Vielfaches höher: Bei komplexen Gedächtnisaufgaben wie dem Auswendiglernen langer Listen war sie um 40 Prozent überlegen, hinsichtlich der exekutiven Funktionen um 83 Prozent, und in der mentalen Verarbeitungsgeschwindigkeit (die Zeit, die es braucht, um Denkaufgaben zu lösen) schlug sie die Kontrollgruppe sogar um 150 Prozent.

Als wir uns weiter in das Datenmaterial vertieften, fielen uns jene Teilnehmer auf, die auf Grund einer bestimmten Genvariante (*APOE ε4*) einem höheren Alzheimerisiko ausgesetzt sind: Sie profitierten offenbar besonders stark von den Veränderungen der Lebensgewohnheiten. Zudem hatte sich bei ihnen die Zellalterung messbar verlangsamt.

Unsere Ergebnisse belegen somit, dass eine Kombination aus gesünderer Ernährung, Sport, geistiger und

Geistig bergauf

Sowohl die Teilnehmer der Behandlungs- als auch jene der Kontrollgruppe verbesserten sich hinsichtlich diverser kognitiver Leistungen. Der Vorsprung der intensiv gecoachten Probanden vergrößerte sich aber mit der Zeit zusehends.



GEHIRN&GEIST: MACHINISANDU, 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. IN: THE LANCET 385, S. 2255-2263, 2015

sozialer Förderung sowie der Kontrolle möglicher Herz-Kreislauf-Probleme die kognitive Leistungsfähigkeit von über 60-Jährigen deutlich verbessern kann. Doch es bleibt noch viel zu tun. Um endgültig zu beweisen, dass gesündere Ernährung und gesteigerte körperliche Betätigung vor Demenz schützen, müssen wir die lange, für viele Demenzformen typische präsymptomatische Vorlaufzeit berücksichtigen. Alzheimer etwa entwickelt sich vermutlich über einen Zeitraum von 15 bis 20 Jahren, bevor erste kognitive Defizite auftreten. Es gilt also, die Menschen eigentlich noch über einen viel längeren Zeitraum zu begleiten.

Helfen unsere Interventionen auch jenen Menschen, deren Gehirn bereits geschädigt ist? Gelänge es, das Auftreten kognitiver Symptome um zwei bis fünf Jahre nach hinten zu verschieben, könnte dies das Gesundheitssystem bereits deutlich entlasten. Denn bei vielen Betroffenen würde wahrscheinlich nie eine Demenz diagnostiziert, weil sie vorher aus anderen Gründen sterben.

Um diese und andere Fragen zu beantworten, haben wir die FINGER-Studie um sieben Jahre verlängert. In der nächsten Phase möchten wir mit Hilfe von Hirnscans herausfinden, ob gesunde Lebensgewohnheiten typische Alzheimerzeichen wie den Verlust von Ner-

venverbindungen und den Gewebsschwund in bestimmten Hirnregionen verhindern können. Anhand von Bluttests werden wir erkennen, ob Verhaltensweisen, die offenbar die kognitive Leistungsfähigkeit fördern, auch Entzündungen lindern und zellulären Stress sowie den Mangel an bestimmten Proteinen mildern – alles Vorgänge, die sich im Gehirn verstorbener Alzheimerpatienten regelmäßig finden.

Doch Ärzte und Gesundheitsberater können bereits heute Empfehlungen zur Prävention aussprechen – unsere Studie hat genügend Belege erbracht. Möglicherweise hat in der Bevölkerung schon ein Umdenken auf breiter Front eingesetzt. Jedenfalls künden jüngste Berichte von einem Rückgang der Alzheimereraten ebenso wie der Demenzerkrankungen allgemein, sowohl in den USA als auch in mehreren europäischen Ländern.

Angesichts der Tatsache, dass bisher kein Wirkstoff gegen Alzheimer gefunden wurde, ist Prävention vermutlich der beste Weg, um einer Epidemie vorzubeugen. Laut unseren Erkenntnissen ist es jedenfalls nie zu früh, Maßnahmen gegen Demenz zu ergreifen – und womöglich nie zu spät, damit anzufangen. Denn zum Glück scheinen die Lebensveränderungen selbst jenen Menschen noch zu helfen, bei denen der geistige Abbau bereits eingesetzt hat. ★

QUELLEN

- Kivipelto, M. et al.: Risk Score for the Prediction of Dementia Risk in 20 Years among Middle Aged People: A Longitudinal, Population-Based Study. *In: The Lancet Neurology* 5, S. 735–741 2006
- 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. *In: The Lancet* 385, S. 2255–2263, 2015
- Norton, S. et al.: Potential for Primary Prevention of Alzheimer's Disease: An Analysis of Population-Based Data. *In: The Lancet Neurology* 13, S. 788–794, 2014
- Winblad, B. et al.: Defeating Alzheimer's Disease and Other Dementias: A Priority for European Science and Society. *In: Lancet Neurology* 15, S. 455–532, 2016

Weitere Quellen im Internet: www.spektrum.de/artikel/1462323