

Aus der
Sektion Gerontopsychiatrie und dem Institut für Gerontologie
Leiter der Sektion: Prof. Dr. J. Schröder

**Kognitive Reserve im Alter –
Wechselwirkungen neuropsychologischer, sozialer und
neurobiologischer Faktoren im Vorfeld demenzieller
Erkrankungen**

Eine Analyse im Rahmen der Interdisziplinären
Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE)

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktors
der Philosophie (Dr. phil.)
der Fakultät für Verhaltens- und empirische Kulturwissenschaften
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Psych. Christine Sattler
aus Bonn

Heidelberg, im Oktober, 2011

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. Andreas Kruse
Erstbetreuer: Prof. Dr. Johannes Schröder
Zweitbetreuer: Prof. Dr. Hans-Werner Wahl

Danksagung

Im Laufe der Erstellung der vorliegenden Arbeit wurde ich von vielen Menschen begleitet und unterstützt, denen an dieser Stelle mein herzlicher Dank gilt.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer, Herrn Prof. Dr. Johannes Schröder, bedanken, der mich in den letzten Jahren stets auf vielfältige Weise unterstützt und mir sein Vertrauen entgegengebracht hat. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Zweitbetreuer, Herrn Prof. Dr. Hans-Werner Wahl, für die inhaltliche Unterstützung und Begutachtung meiner Arbeit.

Sehr herzlich möchte ich mich beim Marsilius-Kolleg der Universität Heidelberg – insbesondere bei Tobias Just – bedanken. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kolleginnen und Kollegen im Marsilius-Projekt „Perspectives of Ageing in the Process of Social and Cultural Change“ hat meine Arbeit auf vielfältige Art und Weise bereichert.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Gerontopsychiatrie, in der ich mich in den letzten Jahren immer sehr wohl gefühlt habe. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Dipl.-Psych. Heidrun Lamparter, M. A. Britta Wendelstein, Mag. rer. nat. Marc M. Lässer und Dipl.-Psych. Elzbieta Kuzma, die mir als Kollegen immer eine besonders große Unterstützung waren. Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem Dr. Pablo Toro und Rita Drokur, ohne die Vieles nicht möglich gewesen wäre.

Herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei meinen Eltern für die kompetente und kritische formale Korrektur meiner Arbeit. Nicht zuletzt danke ich meinem Freund Andreas Hildesheim, der mir immer zur Seite steht und mich unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
Zusammenfassung	13
1 Einleitung	15
2 Forschungsstand und theoretischer Hintergrund	18
2.1 Demenzen	18
2.2 Alzheimer-Demenz	19
2.2.1 Pathogenese	19
2.2.2 Symptomatik und Verlauf	19
2.2.3 Diagnostik	21
2.2.3.1 NINCDS-ADRDA Kriterien	22
2.2.3.2 Erweiterung der NINCDS-ADRDA Kriterien	23
2.2.4 Behandlung	23
2.2.5 Epidemiologie	24
2.2.5.1 Prävalenz	24
2.2.5.2 Inzidenz	25
2.2.5.3 Entwicklung der Krankenzahlen	26
2.3 Leichte kognitive Beeinträchtigung	27
2.3.1 Symptomatik und Verlauf	27
2.3.2 Diagnostik	28
2.3.2.1 Mild cognitive impairment (MCI)	29
2.3.2.2 Aging-associated cognitive decline (AACD)	30
2.3.2.3 Gegenüberstellung der Konzepte AACD und MCI	31
2.3.3 Epidemiologie	31
2.4 Kognitive Reserve	32
2.4.1 Theoretischer Hintergrund	32
2.4.2 Passive Kompensation und zerebrale Reserve	33
2.4.3 Aktive Kompensation und funktionelle Reserve	34

2.5	Prävention demenzieller Erkrankungen: Risiko- und Schutzfaktoren	36
2.5.1	Lebensalter und Geschlecht	38
2.5.2	Genetische Disposition.....	39
2.5.2.1	Apolipoprotein-E (Apo-E)	40
2.5.2.2	Catechol- <i>O</i> -Methyltransferase (COMT)	42
2.5.3	Anatomische Einflussfaktoren	44
2.5.4	Bildung.....	45
2.5.5	Sozioökonomischer Status	46
2.5.6	Freizeitaktivitäten.....	48
2.5.6.1	Kognitive Freizeitaktivität.....	49
2.5.6.2	Körperliche Freizeitaktivität	50
2.5.6.3	Soziale Freizeitaktivität.....	52
2.5.7	Genussmittel und Ernährung.....	54
2.5.8	Chronische Erkrankungen	55
2.5.9	Zusammenfassung.....	56
3	Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen	58
3.1	Fragestellung 1: Bildung und kognitive Beeinträchtigung	58
3.2	Fragestellung 2: Sozioökonomischer Status und kognitive Beeinträchtigung.....	59
3.3	Fragestellung 3: Kognitive Aktivität und kognitive Beeinträchtigung	60
3.4	Fragestellung 4: Körperliche Aktivität und kognitive Beeinträchtigung.....	60
3.5	Fragestellung 5: Soziale Aktivität und kognitive Beeinträchtigung	61
3.6	Fragestellung 6: Einfluss neurobiologischer Faktoren.....	62
3.7	Fragestellung 7: Interaktion der Variablen.....	63
4	Material und Methode	64
4.1	Interdisziplinäre Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE)	64
4.1.1	Studiendesign	64
4.1.2	Entwicklung der Teilnehmerzahlen der Kohorte K30	66
4.1.3	Entwicklung der Teilnehmerzahlen der Kohorte K50	67
4.1.4	Untersuchungsbereiche	68
4.1.5	Prävalenz kognitiver Erkrankungen	69
4.1.6	ILSE und kognitive Reserve	70

4.2	Stichprobe.....	72
4.3	Untersuchungsmaterial.....	77
4.3.1	Bildung.....	77
4.3.2	Sozioökonomischer Status.....	78
4.3.3	Freizeitaktivitäten.....	78
4.3.3.1	Kognitive Freizeitaktivität.....	78
4.3.3.2	Subjektive Angaben zur körperlichen Freizeitaktivität.....	79
4.3.3.3	Objektive Maße körperlicher Fitness.....	79
4.3.3.4	Soziale Freizeitaktivität.....	81
4.3.4	Genetische Parameter.....	81
4.3.5	Depressive Symptome.....	82
4.3.6	Kognitive Leistungsfähigkeit: Neuropsychologische Verfahren.....	82
4.3.6.1	Mini-Mental-State-Examination (MMSE).....	82
4.3.6.2	Wechsler Memory Scale – logisches Gedächtnis.....	83
4.3.6.3	Trail-Making-Test.....	84
4.3.6.4	Nürnberger Altersinventar.....	85
4.3.6.5	Leistungsprüfsystem.....	86
4.3.6.6	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R).....	86
4.3.6.7	Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2).....	88
4.4	Statistische Auswertungen.....	89
5	Ergebnisse.....	91
5.1	Fragestellung 1: Bildung und kognitive Beeinträchtigung.....	91
5.2	Fragestellung 2: Sozioökonomischer Status und kognitive Beeinträchtigung.....	92
5.3	Fragestellung 3: Kognitive Aktivität und kognitive Beeinträchtigung.....	95
5.4	Fragestellung 4: Körperliche Aktivität und kognitive Beeinträchtigung.....	99
5.5	Fragestellung 5: Soziale Aktivität und kognitive Beeinträchtigung.....	107
5.6	Fragestellung 6: Einfluss neurobiologischer Faktoren.....	110
5.7	Fragestellung 7: Interaktion der Variablen.....	115

6	Diskussion	119
6.1	Fragestellung 1: Bildung und kognitive Beeinträchtigung	119
6.2	Fragestellung 2: Sozioökonomischer Status und kognitive Beeinträchtigung.....	122
6.3	Fragestellung 3: Kognitive Aktivität und kognitive Beeinträchtigung	124
6.4	Fragestellung 4: Körperliche Aktivität und kognitive Beeinträchtigung.....	126
6.5	Fragestellung 5: Soziale Aktivität und kognitive Beeinträchtigung	130
6.6	Fragestellung 6: Einfluss neurobiologischer Faktoren.....	132
6.7	Fragestellung 7: Interaktion der Variablen.....	135
6.8	Methodische Vorteile	138
6.9	Einschränkungen	140
6.10	Empfehlungen für die Praxis: Verhaltens- und Verhältnisprävention	142
6.11	Ausblick	144
	Literaturverzeichnis.....	149
	Publikationen mit eigener Beteiligung.....	173
	Vorträge und Konferenzbeiträge.....	175
	Erklärung.....	177

Abkürzungsverzeichnis

AACD	aging-associated cognitive decline
AD	Alzheimer-Demenz
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
Apo-E	Apolipoprotein-E
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
COMT	Catechol- <i>O</i> -Methyltransferase
d2	Aufmerksamkeits-Belastungstest
df	Freiheitsgrade (degrees of freedom)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ggf.	gegebenenfalls
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
HD	Heidelberg
ICD-10	Internationales Klassifikationssystem der Krankheiten
ILSE	Interdisziplinäre Längsschnittstudie des Erwachsenenalters
inkl.	inklusive
K30	Geburtskohorte 1930-1932
K50	Geburtskohorte 1950-1952
KG	Kontrollgruppe
kPA	Kilopascal
LE	Leipzig
LKB	leichte kognitive Beeinträchtigung
LKS	leichte kognitive Störung
Log Reg	logistische Regression
M	Mittelwert
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
max.	maximal
MCI	mild cognitive impairment

mind.	mindestens
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Stichprobengröße
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Varianzaufklärung
s. u.	siehe unten
s.	siehe
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDS	Self-Rating Depression Scale
SES	sozioökonomischer Status
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
t1	erster Messzeitpunkt
t2	zweiter Messzeitpunkt
t3	dritter Messzeitpunkt
TMT-A / B	Trail-Making-Test A / B
u. a.	unter anderem
VAD	vaskuläre Demenz
vgl.	vergleiche
VHS	Volkshochschule
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WMS-1 / 2	Wechsler Memory Scale unmittelbar / verzögert
z. B.	zum Beispiel
ZVT	Zahlenverbindungstest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Schematische Darstellung des Reservekonzepts	57
Abbildung 4.1:	ILSE-Teilnehmerzahlen der Kohorte K30.....	65
Abbildung 4.2:	ILSE-Teilnehmerzahlen der Kohorte K50.....	66
Abbildung 4.3:	Prävalenz kognitiver Störungen zu t3	70
Abbildung 4.4:	Variablen zur Analyse potenzieller Faktoren der kognitiven Reserve in der ILSE-Studie	71
Abbildung 5.1:	Ergebnisse der schrittweisen logistischen Regression.....	117

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	NINCDS-ADRDA-Kriterien für die wahrscheinliche und definitive Diagnose einer Alzheimer-Demenz.....	22
Tabelle 2.2:	Demenzprävalenz in Abhängigkeit des Alters	25
Tabelle 2.3:	Demenzinzidenz in Abhängigkeit des Alters	25
Tabelle 2.4:	Geschätzte Zunahme der Demenzfälle von 2000 bis 2050	26
Tabelle 2.5:	Diagnostische Kriterien des mild cognitive impairment (MCI).....	30
Tabelle 2.6:	Diagnostische Kriterien des aging-associated cognitive decline (AACD).....	30
Tabelle 2.7:	Definition der zerebralen Reserve, kognitiven Reserve, neuronalen Reserve und neuronalen Kompensation	34
Tabelle 2.8:	Modell der Einflussfaktoren für kognitive Einschränkungen, Leistungsfähigkeit und kognitive Reserve	37
Tabelle 4.1:	Untersuchungen im Rahmen der ILSE-Studie	68
Tabelle 4.2:	Soziodemographische Daten der Gesamtstichprobe	73
Tabelle 4.3:	Bildungskategorien in der ILSE	77
Tabelle 4.4:	BMI-Klassifikation.....	81
Tabelle 4.5:	Statistische Auswertungen nach Fragestellungen.....	89
Tabelle 5.1:	Bildungsniveau der Teilnehmer.....	91
Tabelle 5.2:	Bildung und LKB- / AD-Risiko	92
Tabelle 5.3:	Sozioökonomischer Status der Teilnehmer	93
Tabelle 5.4:	Sozioökonomischer Status und LKB- / AD-Risiko.....	93
Tabelle 5.5:	Bildung, sozioökonomischer Status und LKB- / AD-Risiko	94
Tabelle 5.6:	Art und Häufigkeit kognitiver Aktivitäten	95
Tabelle 5.7:	Kognitive Aktivität der Teilnehmer	96
Tabelle 5.8:	Kognitive Aktivität und LKB- / AD-Risiko	97
Tabelle 5.9:	Bildung, sozioökonomischer Status, kognitive Aktivität und LKB- / AD-Risiko.....	98
Tabelle 5.10:	Art und Häufigkeit körperlicher Aktivitäten	99
Tabelle 5.11:	Körperliche Aktivität und körperliche Fitness der Teilnehmer	101
Tabelle 5.12:	Interkorrelationen zwischen subjektiven Maßen der körperlichen Aktivität und objektiven Maßen der körperlichen Fitness	102

Tabelle 5.13: Körperliche Aktivität und LKB- / AD-Risiko	103
Tabelle 5.14: Bildung, sozioökonomischer Status, körperliche Aktivität und LKB- / AD-Risiko	104
Tabelle 5.15: Multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung: Einbeinstand (t1), kognitive Diagnose (t3) und neuropsychologische Leistung (t1-t3)	106
Tabelle 5.16: Art und Häufigkeit sozialer Freizeitaktivitäten	107
Tabelle 5.17: Soziale Aktivität der Teilnehmer	108
Tabelle 5.18: Soziale Aktivität und LKB- / AD-Risiko	109
Tabelle 5.19: Bildung, sozioökonomischer Status, soziale Aktivität und LKB- / AD-Risiko	110
Tabelle 5.20: Apo-E-Verteilung	111
Tabelle 5.21: COMT-Verteilung	112
Tabelle 5.22: Apo-E, COMT und LKB- / AD-Risiko	114
Tabelle 5.23: Bildung, sozioökonomischer Status, Apo-E, COMT und LKB- / AD-Risiko	114
Tabelle 5.24: Interkorrelationen zwischen den Prädiktorvariablen	115
Tabelle 5.25: Schrittweise logistische Regression aller Prädiktorvariablen	117

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von individuellen, im Lebenslauf verankerten Ressourcen auf das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen im Altersverlauf. In der aktuellen Forschungsdiskussion werden entsprechende Ressourcen im Konzept der kognitiven Reserve zusammengefasst. Die Theorie der kognitiven Reserve liefert ein theoretisches Erklärungsmodell dafür, dass das Ausmaß von Gehirnschädigungen bei demenziellen Erkrankungen nicht eindeutig mit der klinischen Manifestation derselben korrespondiert. So bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede bzgl. des Zusammenhangs zwischen Gehirnpathologie und klinischer Symptomatik. Es ist davon auszugehen, dass Personen mit einem höheren Ausmaß an kognitiver Reserve Gehirnschädigungen länger kompensieren können. Es besteht jedoch bisher kein Konsens darüber, welche Faktoren genau zur kognitiven Reserve beitragen. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einen Beitrag zur Schließung dieser Forschungslücke zu leisten und mit ihren Ergebnissen zur aktuellen Präventionsdiskussion beizutragen.

Für die vorliegende Arbeit konnten Daten der *Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters* (ILSE) ausgewertet werden, die zwei Geburtsjahrgangskohorten (1930-32 und 1950-52 Geborene) seit Beginn der 90er Jahre anhand eines umfassenden Untersuchungsprogramms in ihrem Altersverlauf untersucht (t1: 1993-1996, t2: 1997-2000, t3: 2005-2008). In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der älteren Jahrgangskohorte ausgewertet. Ausgehend vom ersten Messzeitpunkt wurde untersucht, inwiefern bestimmte Ressourcenunterschiede das Risiko, an einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) bzw. Alzheimer-Demenz (AD) zum dritten Messzeitpunkt zu erkranken, beeinflussen.

Die statistischen Analysen ergaben signifikante Unterschiede zwischen Kontrollprobanden und LKB- bzw. AD-Probanden hinsichtlich mehrerer Variablen. So wiesen Gesunde gegenüber Patienten signifikant mehr Bildungsjahre auf. Darüber hinaus gaben Kontrollpersonen zu t1 ein signifikant höheres Haushaltsnettoeinkommen an als Patienten. Weitere Unterschiede konnten bzgl. des Freizeitverhaltens der Probanden identifiziert werden. So wiesen Kontrollpersonen zu t1 ein signifikant höheres Ausmaß an kognitiver Freizeitaktivität auf als Patienten. Im Rahmen einer sportmotorischen Untersuchung zeigte sich, dass Probanden, die eine Aufgabe zur koordinativen Motorik zu t1 bewältigten, im Längsschnitt besser vor einer LKB

bzw. AD geschützt waren. Hinsichtlich des Ausmaßes der selbst eingeschätzten körperlichen und sozialen Freizeitaktivität sowie der muskulären Kraft bestanden hingegen keine Gruppenunterschiede. Gleiches galt für die Ausprägungsformen der Gene Apo-E und COMT, die für diese Stichprobe keine Risikofaktoren darstellten.

Im Rahmen einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse wurde das Bildungsniveau mit einer Varianzaufklärung von 12,7 % als stärkster Prädiktor für das spätere LKB- / AD-Risiko identifiziert. Als zweite Variable wurde das Ausmaß an kognitiver Freizeitaktivität in das Modell integriert. Den drittstärksten Prädiktor stellte der sozioökonomische Status dar. Als vierte und letzte Variable wurden koordinative Fähigkeiten berücksichtigt. Die Varianzaufklärung des Gesamtmodells lag bei 19,9 %.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass sowohl früh als auch im höheren Erwachsenenalter gestaltbare Ressourcen das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen im Alter signifikant beeinflussen können. Einen wichtigen früh erworbenen Einflussfaktor stellt das Bildungsniveau dar. Doch auch das Verhalten im höheren Erwachsenenalter kann nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit das individuelle LKB- / AD-Risiko signifikant beeinflussen – so übten kognitive Freizeitaktivität und koordinative Fähigkeiten zu t1 unabhängig vom Bildungsgrad einen signifikant protektiven Effekt auf das LKB- / AD-Risiko zu t3 aus.

Die vorliegenden Ergebnisse stellen einen wichtigen Ansatz für die Empfehlung von individuellen Präventionsmaßnahmen auf der Verhaltensebene dar. Hierbei steht die Stärkung von individuellen Ressourcen – wie etwa kognitiver und körperlicher Fitness – im Mittelpunkt. Zur genaueren Differenzierung des Reservekonzeptes sind weitere Forschungsarbeiten jedoch sicherlich wünschenswert und notwendig.

1 Einleitung

„We are who we are because of what we learn and what we remember. Memory is the glue that binds our mental life together. (...) It makes it possible for me to remember what I did this morning, what I did last week, what I did six years ago. It is what allows us to get continuity in our lives”.

(Eric Kandel, Filmzitat aus *Auf der Suche nach dem Gedächtnis*)

Mit diesen eindrucksvollen Worten beschreibt der Neurowissenschaftler und Medizin-Nobelpreisträger Prof. Dr. Eric Kandel die entscheidende Bedeutung des Gedächtnisses für die Identität des Menschen. Ohne Gedächtnis wären wir uns unserer Biographie nicht bewusst, könnten nicht auf Erfahrungen zurückgreifen oder für die Zukunft planen. Viele Fähigkeiten, die uns als gesunde Menschen auszeichnen, sind ohne eine intakte Gedächtnisfunktion quasi undenkbar. Was aber, wenn diese wichtige Funktion nachlässt oder gar aufgrund von demenziellen Erkrankungen nahezu vollständig verloren geht?

Der Verlust von Gedächtnis und Erinnerungen verändert das Leben von Demenzpatienten und deren Angehörigen sicherlich von Grund auf. Nicht zuletzt führen demenzielle Erkrankungen in ihrem Verlauf zu einem vollständigen Verlust der Selbstständigkeit des Patienten und einer damit verbundenen Pflegebedürftigkeit (Jicha & Carr, 2010).

Die häufigste und bekannteste Form der Demenz ist die Alzheimer-Demenz, die vor gut 100 Jahren erstmals durch den bayerischen Nervenarzt und Pathologen Alois Alzheimer beschrieben wurde (Alzheimer, 1907). Trotz intensiver Forschungsarbeiten zur Identifizierung von Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer-Demenz ist diese bislang nicht heilbar. So sind zwar Medikamente verfügbar, die den Verlauf der Erkrankung verzögern und bestimmte Symptome lindern können – eine grundsätzliche Heilung ist jedoch nicht möglich (Gutzmann, 2003). Auch die Ätiologie der Erkrankung bleibt bis heute größtenteils ungeklärt (Weltgesundheitsorganisation, 2010).

Gleichzeitig rückt die Prävention kognitiver Erkrankungen im Alter in der aktuellen Public Health-Debatte immer mehr in den Fokus. Aller Voraussicht nach werden altersassoziierte Erkrankungen aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung und des demographischen Wandels in den kommenden Jahren deutlich zunehmen. Hierzu zählen vor allem demenzielle Erkran-

kungen: Während im Jahr 2001 schätzungsweise 24 Millionen Patienten weltweit von einer Demenz betroffen waren, werden für das Jahr 2040 mehr als 80 Millionen Fälle erwartet (Ferri et al., 2005). Diese Zahlen unterstreichen die enorme Wichtigkeit der Früherkennung und Prävention demenzieller Erkrankungen und ihrer klinischen Vorstufen, wobei interdisziplinär ausgerichtete Lösungsansätze zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Es ist davon auszugehen, dass sowohl Einflüsse des jüngeren Lebens, als auch erst im Alter auftretende Ereignisse gesundes Altern nachhaltig beeinflussen (Kuhlmey et al., 2007). Es stellt sich die Frage, inwiefern im Lebenslauf erworbene, individuelle Ressourcen das Demenzrisiko im höheren Erwachsenenalter senken können. Zu den vermutlich präventiv wirksamen Faktoren zählen neben früh erworbenen Ressourcen wie dem Bildungsstand auch später im Lebenslauf gestaltbare Faktoren wie ein aktives Freizeitverhalten. Dem Aufbau der so genannten *kognitiven Reserve* wird in diesem Zusammenhang eine entscheidende Bedeutung zugesprochen (Stern, 2002). Sie bezeichnet eine vermutete Kapazität des Gehirns, Schädigungen, wie sie bei der Alzheimer-Demenz auftreten, bis zu einem gewissen Grad kompensieren zu können. Welche Faktoren jedoch genau zur kognitiven Reserve und somit einer verbesserten Kompensation von Gehirnschädigungen beitragen, ist bislang ungeklärt.

Neben der Alzheimer-Demenz an sich wird in der Literatur auch einem möglichen prodromalen Stadium, der *leichten kognitiven Beeinträchtigung* (LKB), ein hohes Maß an Aufmerksamkeit entgegengebracht (Petersen, 2004). Bei der LKB handelt es sich um ein diagnostisches Konzept, welches versucht, Personen in einem möglichst frühen Stadium der Alzheimer-Erkrankung zu identifizieren. Dadurch erhofft man sich zum einen ein besseres Verständnis der Krankheit. Zum anderen eignet sich eine solche Diagnoseeinheit sehr gut für die Erforschung von Präventions- und frühen Interventionsmethoden.

Die Stichprobe der vorliegenden Arbeit umfasst dementsprechend neben gesunden älteren Probanden (KG) nicht nur Alzheimer- (AD), sondern auch insbesondere LKB-Patienten. Im Rahmen der *Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters* (ILSE) werden potenzielle Faktoren der kognitiven Reserve anhand umfangreicher repräsentativer Daten einer Geburtsjahrgangskohorte (*1930-1932) untersucht. Insgesamt 381 der eingangs 500 Probanden nahmen bis heute an drei Messzeitpunkten teil (t1: 1993-1996, t2: 1997-2000, t3: 2005-2008).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu einem besseren Verständnis des Einflusses von lebenslaufperspektivischen Ressourcen auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter und somit zur aktuellen Diskussion hinsichtlich der Empfehlung von verhaltens- und verhältnispräventiven Maßnahmen beizutragen.

Im Theorieteil der Arbeit werden zunächst die Alzheimer-Demenz und die leichte kognitive Beeinträchtigung als Krankheitsbilder vorgestellt. Im nächsten Schritt wird die Theorie der kognitiven Reserve ausführlich erläutert. Den Abschluss des Theorieteils bildet eine Darstellung bisheriger Befunde zu protektiv wirksamen sowie Risikofaktoren im Vorfeld der Alzheimer-Demenz.

Im darauf folgenden Methodenteil werden die der Arbeit zugrunde liegende Stichprobe und Erhebungsmethoden beschrieben. Es folgt eine ausführliche Darstellung der statistischen Ergebnisse. Eine hieran anknüpfende Diskussion mit Praxisempfehlungen und ein Ausblick bilden den Abschluss der Arbeit.

2 Forschungsstand und theoretischer Hintergrund

2.1 Demenzen

Die Demenz ist ein Syndrom, das durch eine Erkrankung des Gehirns entsteht. Im Verlauf demenzieller Erkrankungen werden mehrere höhere kortikale Funktionen zunehmend beeinträchtigt (Weltgesundheitsorganisation, 2007). Hierzu zählen u. a. Gedächtnisfunktionen, Denken, Orientierung, Lernen, Sprache und Urteilsvermögen, während das Bewusstsein nicht getrübt ist. Die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen geht häufig mit einer Verschlechterung der emotionalen Kontrolle, des sozialen Verhaltens oder der Motivation einher (Weltgesundheitsorganisation, 2007).

Demenzen können durch unterschiedliche Krankheitsprozesse verursacht werden, die das Gehirn unmittelbar oder mittelbar betreffen. Entsprechend unterscheidet man primäre (aufgrund von neurodegenerativen Prozessen) und sekundäre (aufgrund von Erkrankungen, die mittelbar das Gehirn betreffen) Demenzformen (Wetterling, 2001). Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste Form primärer, neurodegenerativer Erkrankungen und folglich auch häufigste Ursache für das Vorliegen einer Demenz. Während laut Schätzungen etwa 60-70 % aller Demenzerkrankungen auf die Demenz vom Alzheimer-Typ zurückzuführen sind, werden etwa 15-30 % durch so genannte vaskuläre Demenzen verursacht (Cummings, 2003). Bei einer vaskulären Demenz wird die demenzielle Symptomatik durch begleitende Grunderkrankungen, die das Gehirn mittelbar beeinflussen (z. B. Infarkte, Hypertonie) verursacht (Weltgesundheitsorganisation, 2005). Weitere häufige Demenzformen sind die Demenz bei primärem Parkinsonsyndrom sowie die Demenz mit Lewy-Körperchen (Kupsch, 2002; Wetterling, 2001). Auch können demenzielle Symptome durch verschiedene Grunderkrankungen wie Creutzfeldt-Jakob, Morbus Pick, Chorea Huntington oder HIV entstehen (Weltgesundheitsorganisation, 2005).

Da sich die vorliegende Arbeit auf die Alzheimer-Demenz und ihr klinisches Vorstadium – die leichte kognitive Beeinträchtigung – bezieht, werden diese beiden Krankheitsbilder im Folgenden ausführlich dargestellt.

2.2 Alzheimer-Demenz

Bei der Demenz vom Alzheimer-Typ handelt es sich um eine primär degenerative Erkrankung des Gehirns, die durch einen schwerwiegenden Verlust von Nervenzellen gekennzeichnet ist (Weltgesundheitsorganisation, 2005). Entsprechend zählt die Alzheimer-Demenz im internationalen Klassifikationssystem der Krankheiten (ICD-10) zu den *organisch bedingten psychischen Störungen*. Im Folgenden werden wichtige Befunde zu Pathogenese, Symptomatik, Verlauf, Diagnostik, Behandlung und Epidemiologie der Alzheimer-Demenz vorgestellt.

2.2.1 Pathogenese

Die Alzheimer-Demenz kann durch unterschiedliche neuropathologische Befunde – auch histopathologische Trias genannt – charakterisiert werden (Schröder & Pantel, 2011). Zum einen ist eine deutliche Hirnatrophie feststellbar, die in den meisten Fällen hippocampal, temporal und frontal am stärksten ausgeprägt ist (Wetterling, 2001). Hiermit verbunden ist eine deutliche Abnahme und Degeneration von Neuronen, Dendriten und Synapsen im Gehirn feststellbar (Wetterling, 2001). Ein weiteres Hauptmerkmal der Erkrankung besteht im Auftreten so genannter *seniler Plaques*. Sie bestehen zum Großteil aus Beta-Amyloid und treten in Form von extrazellulären Ablagerungen im Gehirn auf (Blennow et al., 2006). Senile Plaques sind als diffuse Ablagerungen bereits Jahrzehnte vor Beginn der Erkrankung im Gehirn nachweisbar (Förstl et al., 2009). Ein weiteres wichtiges Merkmal sind intrazelluläre Neurofibrillenablagerungen, die aus hyperphosphoriliertem Tau-Protein bestehen (Blennow et al., 2006).

Die neuropathologischen Korrelate der Alzheimer-Demenz sind in abgeschwächter Form auch bei anderen demenziellen Erkrankungen und kognitiv gesunden älteren Menschen nachweisbar (Förstl et al., 2009; Jicha & Carr, 2010).

Sowohl die Konzentration von Beta-Amyloid als auch von Phospho-Tau kann mittlerweile verlässlich mittels Liquor-Analyse bestimmt werden, was für eine reliable Alzheimer-Diagnostik von hoher Bedeutung ist (s. Abschnitt 2.2.3.2).

2.2.2 Symptomatik und Verlauf

Das Hauptsymptom der Alzheimer-Demenz besteht in einem progressiven Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit (Pantel et al., 2004). Die Symptomatik beginnt schleichend, um

sich im Verlauf der Erkrankung progressiv zu verschlechtern (Blennow et al., 2006). Eingeleitet wird die Alzheimer-Demenz durch ein subklinisches Vorstadium, das im deutschsprachigen Raum als *leichte kognitive Beeinträchtigung* bezeichnet wird (s. Abschnitt 2.3). Ab dem Beginn erster klinischer Symptome nimmt die Alzheimer-Demenz einen chronischen Verlauf, der im Durchschnitt 5-7 Jahre andauert (Bickel, 2002). Die Gesamtdauer des degenerativen Prozesses wird jedoch auf 20-30 Jahre geschätzt (Kurz et al., 2003). Erste Symptome der Alzheimer-Demenz können bereits Jahre vor der eigentlichen Diagnose auftreten. Es handelt sich in diesem Fall um subtile Veränderungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit, die sich beispielsweise in der Fähigkeit zum planvollen Handeln oder dem Abrufen semantischer Gedächtnisinhalte bemerkbar machen (Förstl et al., 2009). Auf der Grundlage von molekularbiologischen Befunden und den Ergebnissen epidemiologischer Längsschnittstudien ist davon auszugehen, dass die neurodegenerativen Prozesse bereits 10-20 Jahre vor der Erstmanifestation klinischer Symptome beginnen (Schröder et al., 2010).

Entsprechend des Klassifikationssystems ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation, 2005) kann die Alzheimer-Demenz in drei Verlaufsstadien unterteilt werden, deren Dauer im Mittel auf jeweils drei Jahre geschätzt wird (Kurz, 2002):

Eine *leichte* Demenz ist durch das Vorliegen eindeutiger kognitiver Defizite gekennzeichnet, die insbesondere das deklarative Gedächtnis betreffen (Schröder et al., 2010). Zu Beginn der Erkrankung ist vor allem das verzögerte Wiedererinnern von kürzlich erhaltenen Informationen, beeinträchtigt (Gluck et al., 2008). Darüber hinaus ist ein Abbau der kognitiven Geschwindigkeit sowie der Aufmerksamkeit und Konzentration beobachtbar (Pantel et al., 2004). Weitere kognitive Symptome bestehen in deutlichen Einschränkungen des Urteilsvermögens, der Entscheidungsfindung und der Orientierung (Blennow et al., 2006). Hinzu kommen in vielen Fällen so genannte *nicht-kognitive Symptome* wie Depression, Angst, Reizbarkeit, Apathie und Schlafstörungen – auch paranoide und wahnhaftige Symptome können auftreten (Jicha & Carr, 2010).

Die kognitiven Einschränkungen sind in diesem Stadium jedoch noch nicht so schwer ausgeprägt, als dass sie zu einer Beeinträchtigung der gewohnten einfachen Alltagsaktivitäten führen würden (Jicha & Carr, 2010). Allerdings haben Patienten mit leichter Demenz in vielen Fällen bereits deutliche Schwierigkeiten, komplexere finanzielle Angelegenheiten zu überschauen (Griffith et al., 2003). Auch die Bedienung von Fahrzeugen und komplexen elektronischen Geräten kann beeinträchtigt sein (Dubinsky et al., 2000).

Bei einer *mittelgradigen* Demenz ist der Erwerb neuer Informationen schwer beeinträchtigt. Charakteristisch ist ein hohes Maß an Vergesslichkeit, die sich sowohl auf neuere Gedächtnisinhalte als auch autobiographische Episoden und Fakten bezieht (Seidl et al., 2007). Auch das Erkennen von Zusammenhängen und die Fähigkeit zum planvollen Handeln sind erheblich beeinträchtigt (Schröder et al., 2010). Es treten verstärkte Sprachstörungen auf, die sich beispielsweise in Form von Wortverwechslungen oder Silbenverdrehungen äußern (Kurz, 2002). Zusätzlich werden komplexere Bewegungsabläufe, wie das selbstständige Anziehen, für die Patienten sehr schwierig (Kurz, 2002). Neben einer Aphasie (Störung der Sprache) und Apraxie (Störung der Motorik) treten im Stadium der mittelgradigen Demenz vielfach Symptome von Apathie, Agnosie (Störung des Erkennens), Alexie und Alkalkulie (Störung der Lese- bzw. Rechenfähigkeit) auf (Schröder et al., 2010). Außerdem sind in vielen Fällen deutliche soziale Verhaltensauffälligkeiten erkennbar, die häufig in Wahnbildungen und Wahrnehmungsstörungen begründet sind (Jicha & Carr, 2010). Im Alltag sind die Patienten zunehmend beeinträchtigt, so dass einfache Tätigkeiten wie das Kochen und Putzen nicht mehr verrichtet werden können. Auch müssen die Betroffenen an die regelmäßige Medikamenteneinnahme und persönliche Hygiene erinnert werden – häufig ist bereits eine rund um die Uhr Betreuung der Patienten notwendig (Jicha & Carr, 2010).

Von einer *schweren* Demenz wird gesprochen, wenn der Patient keine neuen Informationen mehr erlernen kann und die selbstständige Lebensführung ausgeschlossen ist. Alle höheren psychischen und kognitiven Funktionen sind in diesem Stadium stark beeinträchtigt (Schröder et al., 2010). Selbst die Orientierung zur eigenen Biographie und Person ist nicht mehr möglich und auch engste Verwandte werden in einem solchen Stadium oft nicht mehr erkannt (Wächtler, 2003). Sprachliche Äußerungen sind oft nur noch in Form von einzelnen Worten oder einfachen Sätzen möglich – gleichzeitig ist das Sprachverständnis in vielen Fällen deutlich eingeschränkt (Kurz, 2002; Schröder et al., 2010). Im späten Stadium der Alzheimer-Demenz können schließlich körperliche und neurologische Beeinträchtigungen wie Inkontinenz sowie Gang- und Haltungsanomalien auftreten (Wächtler, 2003).

2.2.3 Diagnostik

In der Alzheimer-Forschung werden seit einigen Jahren vorwiegend die Diagnosekriterien der Forschungsgruppe *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) ange-

wendet (McKhann et al., 1984). Diese, auch für die vorliegende Arbeit relevanten, Kriterien werden im Folgenden dargestellt.

2.2.3.1 NINCDS-ADRDA Kriterien

Die NINCDS-ADRDA Kriterien wurden zwar bereits in den 80er Jahren aufgestellt, besitzen jedoch in ihren Grundzügen auch heute noch ihre Gültigkeit. Es wird hierbei zwischen Kriterien für eine wahrscheinliche und definitiv vorliegende Alzheimer-Demenz unterschieden (s. Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: NINCDS-ADRDA-Kriterien für die wahrscheinliche und definitive Diagnose einer Alzheimer-Demenz

Kriterien für das wahrscheinliche Vorliegen einer Alzheimer-Demenz (AD):
<ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen einer Demenz (objektivierbar durch neuropsychologische Tests) - Defizite in mindestens einem kognitiven Bereich - Progressive Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen - Keine Störung des Bewusstseins - Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, meist jedoch nach dem 65. Lebensjahr - Es liegt keine andere Störung oder Gehirnerkrankung vor, die die kognitiven Defizite erklären könnte
Die Diagnose einer wahrscheinlichen AD wird zusätzlich durch folgende Kriterien gestützt:
<ul style="list-style-type: none"> - Progressive Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen wie Sprache, Motorik und Wahrnehmung - Probleme bei der Bewältigung des Alltags und veränderte Verhaltensmuster - Ähnliche Erkrankungen in der Familie (vor allem, wenn diese neuropathologisch verifiziert werden konnten) - Ergebnisse verschiedener Untersuchungen wie z. B. eine zerebrale Atrophie im Computertomographen (CT) mit progressivem Verlauf
Kriterien für das definitive Vorliegen einer Alzheimer-Demenz:
<ul style="list-style-type: none"> - Die Kriterien für das wahrscheinliche Vorliegen einer AD (s. o.) werden erfüllt - In einer Autopsie kann die Diagnose post mortem bestätigt werden

(nach McKhann et al., 1984, gekürzt)

Für die Diagnose einer wahrscheinlich vorliegenden Alzheimer-Demenz ist es zunächst erforderlich, dass eine objektivierbare demenzielle Symptomatik vorliegt. Im Rahmen einer neuropsychologischen Untersuchung müssen mindestens in einem kognitiven Funktionsbereich eindeutige Defizite bestehen, die sich zudem im Laufe der Zeit progressiv verschlechtern. Zusätzlich gestützt wird die Diagnose durch das Vorliegen von Beeinträchtigungen hinsicht-

lich der Alltagsbewältigung sowie veränderten Verhaltensmustern des Patienten. Auch eine Vorgeschichte von neurodegenerativen Erkrankungen in der Familie kann die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz unterstützen. Insbesondere wird der Einsatz von medizinischen Untersuchungsmethoden wie beispielsweise der Computertomographie für die Diagnostik empfohlen. Im Rahmen der Diagnostik sollte in jedem Fall darauf geachtet werden, dass andere mögliche Ursachen für die genannten Symptome mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

Eine definitive Diagnose der Alzheimer-Demenz ist nach NINCDS-ADRDA Kriterien erst post mortem durch eine Autopsie des Betroffenen möglich.

2.2.3.2 Erweiterung der NINCDS-ADRDA Kriterien

Die NINCDS-ADRDA Kriterien wurden durch die Forschungsgruppe um Dubois im Jahr 2007 um die zwischenzeitlich gewonnen Erkenntnisse in der Alzheimer-Forschung ergänzt (Dubois et al., 2007). Es handelt sich hierbei vorwiegend um die Empfehlung eines vermehrten Gebrauchs neuerer und modernerer medizinischer Analysemethoden.

In diesem Zusammenhang wird vor allem der Vorteil des Einsatzes von modernen bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) betont. Mit Hilfe der MRT ist es möglich, die für die Alzheimer-Demenz typischen hirnstrukturellen Veränderungen zu visualisieren.

Auch die Bausteine der Alzheimer-Plaques und Neurofibrillen können mittels moderner Analysemethoden mittlerweile verlässlich identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um Beta-Amyloid und Phospho-Tau, deren Konzentration mittels Liquor-Analyse bestimmt werden kann (für eine ausführlichere Darstellung dieser und anderer empfohlener Methoden s. Dubois et al., 2007).

Zusammenfassend sollten in der Demenzdiagnostik multidimensionale Methoden zum Einsatz kommen, um die Reliabilität und Validität der Diagnostik zu sichern und zu verbessern.

2.2.4 Behandlung

Therapeutische Maßnahmen zur Behandlung demenzieller Erkrankungen haben im Allgemeinen zum Ziel, die Leistungseinbußen der Patienten zu lindern und deren Lebensqualität zu verbessern (Gutzmann & Zank, 2005). Zur symptomatischen Behandlung kognitiver Defizite kommen Antidementiva zum Einsatz (Förstl et al., 2009). Hierbei handelt es sich vorwiegend

um Acetylcholinesterasehemmer, deren Wirksamkeit bisher am ausführlichsten untersucht wurde (Francis et al., 1999; O'Brien et al., 2001). Antidementiva können zwar die Demenzsymptome lindern und den Verlauf der Erkrankung verzögern – eine grundsätzliche Heilung ist jedoch nicht möglich (Gutzmann, 2003).

Nicht-kognitiven Symptomen wie Aggressivität, Apathie, Depressivität, Unruhe, Wahn und Halluzinationen kann mit einer individuell abgestimmten psychopharmakologischen Behandlung entgegengewirkt werden (O'Brien et al., 2001). Zusätzlich kommen nicht-pharmakologische Behandlungsverfahren zur Erhöhung der individuellen Lebenszufriedenheit zum Einsatz. Hierbei zielen manche Verfahren auf eine Verhaltensmodifikation der Patienten ab, während andere explizit verschiedene kognitive Fertigkeiten trainieren (Förstl, 2001b; Tesky et al., 2011). In der Praxis wird mittlerweile immer häufiger ein multifaktorieller Ansatz in der Behandlung von Alzheimer-Patienten befürwortet, der sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Interventionen beinhaltet (Buschert et al., 2009). Kognitives Training scheint als Interventionsmaßnahme vor allem für Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung viel versprechend zu sein (Rapp et al., 2002). Doch auch für Patienten mit leichter und mittelgradiger Alzheimer-Demenz werden kognitive Stimulationsprogramme offiziell als nicht-medikamentöse Interventionsmöglichkeit empfohlen (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006).

2.2.5 Epidemiologie

2.2.5.1 Prävalenz

Bei der Alzheimer-Demenz handelt es sich um die weltweit häufigste neurodegenerative Erkrankung. Allein in Deutschland wird die Zahl der Demenzfälle derzeit auf 1,1 Millionen Personen geschätzt, wobei etwa zwei Drittel aller Erkrankungen ursächlich auf die Alzheimer-Demenz zurückzuführen sind (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010). In Europa leiden knapp 6 Millionen Menschen an einer demenziellen Erkrankung (Alzheimer Europe, 2006) – weltweit sind es derzeit etwa 30 Millionen (Alzheimer's Disease International, 2008). Die Prävalenz von Demenzerkrankungen liegt für die europäischen Länder zwischen 6-9 % für über 65-jährige Personen (Berr et al., 2005). Grundsätzlich steigt die Prävalenz demenzieller Erkrankungen mit dem Alter sehr deutlich an. Während in der Altersgruppe der 65-69-Jährigen etwa 1,2 % aller Personen betroffen sind, liegt die Prävalenzrate für über 90-Jährige

bei 34,6 % (s. Tabelle 2.2). Übertragen auf die derzeitige Altersstruktur in Deutschland bedeutet dies, dass rund zwei Drittel aller Demenzpatienten bereits über 80 Jahre alt sind.

Tabelle 2.2: Demenzprävalenz in Abhängigkeit des Alters

Altersgruppe	Mittlere Prävalenzrate (%)	Geschätzte Krankenzahl nach Altersstruktur Ende 2008
65-69	1,2	62.000
70-74	2,8	127.000
75-79	6,0	180.000
80-84	13,3	300.000
85-90	23,9	310.000
90 und älter	34,6	175.000
65 und älter	6,9	1.154.000

(modifiziert nach: Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010)

Das Auftreten demenzieller Erkrankungen vor dem 65. Lebensjahr ist relativ selten und hat in diesem Fall oft einen genetischen Hintergrund (s. Abschnitt 2.5.2) (Bertram & Tanzi, 2005). Schätzungsweise beginnen lediglich 3 % aller Demenzerkrankungen bereits vor dieser Altersgrenze (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010).

2.2.5.2 Inzidenz

Auch die Inzidenz demenzieller Erkrankungen ist deutlich mit dem Alter der Betroffenen korreliert. Während die jährliche Inzidenzrate bei den 65-69-Jährigen mit 0,4 % angegeben wird, steigt das jährliche Erkrankungsrisiko für die über 90-Jährigen auf 10 % an (s. Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3: Demenzinzidenz in Abhängigkeit des Alters

Altersgruppe	Mittlere Inzidenzrate pro Jahr (%)	Schätzung der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2009
65-69	0,4	20.000
70-74	0,9	40.000
75-79	1,9	54.000
80-84	4,1	80.000
85-90	6,5	64.000
90 und älter	10,1	33.000
65 und älter	1,9	291.000

(modifiziert nach: Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010)

Entsprechend sind jedes Jahr schätzungsweise über 290.000 neue Demenzfälle allein in Deutschland zu verzeichnen. Weltweit wird jährlich von 4,6 Millionen Neuerkrankungsfällen ausgegangen (Ferri et al., 2005).

2.2.5.3 Entwicklung der Krankenzahlen

Aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung und des demographischen Wandels ist nicht nur in Deutschland ein deutlicher Anstieg der Demenzerkrankungen in den kommenden Jahren zu erwarten. Während im Jahr 2001 noch rund 24 Millionen Patienten weltweit von einer demenziellen Erkrankung betroffen waren, wird die Anzahl der Demenzpatienten für das Jahr 2040 auf mehr als 80 Millionen geschätzt (Ferri et al., 2005).

Laut einer Schätzung des Statistischen Bundesamtes werden im Jahr 2050 mehr als 10 Millionen über 80-Jährige in Deutschland leben – im Jahr 2008 waren es noch rund 4 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2009). Bei gleich bleibendem Erkrankungsrisiko würde sich somit die Zahl der Demenzpatienten allein aufgrund der veränderten Altersstruktur bis zum Jahr 2050 nahezu verdreifachen (s. Tabelle 2.4).

Tabelle 2.4: Geschätzte Zunahme der Demenzfälle von 2000 bis 2050

Jahr	2000	2010	2020	2030	2040	2050
Krankenzahl	935.000	1.210.000	1.545.000	1.824.000	2.197.000	2.620.000

(modifiziert nach: Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010)

Die prognostizierte Zunahme der weltweiten Demenzprävalenz wird sich aller Voraussicht nach zu einer großen Herausforderung für die nationalen Gesundheitssysteme entwickeln. Auch für das deutsche Gesundheitssystem werden zukünftig enorme zusätzliche Kosten für die Pflege und Betreuung Demenzkranker erwartet (Gutzmann, 2007) – nicht zuletzt da die Patienten vor allem in späteren Stadien der Erkrankung auf eine intensive medizinische und pflegerische Betreuung angewiesen sind (Wächtler, 2003).

Vor diesem Hintergrund ist es selbstverständlich von sehr großem gesellschaftlichen Interesse, Risikofaktoren und Ursachen für die Entstehung demenzieller Erkrankungen besser zu erforschen, um aus den gewonnen Erkenntnissen Präventions- und ggf. Behandlungsmöglich-

keiten ableiten zu können. Mindestens ebenso wichtig sind in diesem Zusammenhang Erkenntnisse zu präventiv wirksamen Faktoren im Vorfeld der Entstehung demenzieller Erkrankungen.

Zur Erforschung entsprechender Risiko- und Schutzfaktoren ist es von besonderer Wichtigkeit, nicht nur die bereits an einer manifesten Demenz erkrankten Personen zu berücksichtigen, sondern auch diejenigen Personen gezielt zu betrachten, die einem erhöhten Demenzrisiko unterliegen. Als potenzielles Vorstadium der Alzheimer-Demenz gilt in diesem Zusammenhang die so genannte *leichte kognitive Beeinträchtigung*, die im folgenden Abschnitt vorgestellt wird.

2.3 Leichte kognitive Beeinträchtigung

Eingeleitet wird die Alzheimer-Erkrankung durch ein prodromales Stadium, für das in den letzten Jahren der Begriff der *leichten kognitiven Beeinträchtigung* geprägt wurde (Davatzikos et al., 2008). Da die Symptome der Alzheimer-Demenz nicht schlagartig, sondern schleichend beginnen, liegt es nahe anzunehmen, dass es ein Vorstadium der Erkrankung gibt, in dem bereits Symptome vorliegen, diese jedoch in ihrem Ausmaß noch nicht ausreichend sind, um eine manifeste Demenz zu diagnostizieren (Burns & Zaudig, 2002).

Wie bereits erwähnt, ist davon auszugehen, dass der neurodegenerative Prozess der Alzheimer-Demenz bereits 10-20 Jahre vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome beginnt (Schröder et al., 2010). Während dieser Zeit erhöht sich die Anzahl von Plaques und Neurofibrillen im Gehirn kontinuierlich, bis ab einem gewissen individuell variablen Schwellenwert erste klinische Symptome auftreten (Blennow et al., 2006).

2.3.1 Symptomatik und Verlauf

Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung berichten im Allgemeinen über subjektiv wahrnehmbare, leichtgradige kognitive Defizite, die vor allem das deklarative Gedächtnis betreffen und sich in entsprechenden neuropsychologischen Untersuchungen objektivieren lassen (Barth et al., 2005). Das Ausmaß einer demenziellen Erkrankung wird jedoch nicht erreicht, so dass die Alltagsbewältigung den Patienten keine Schwierigkeiten bereitet (Jicha & Carr, 2010; Schröder et al., 2010). Grundsätzlich nimmt die leichte kognitive Beein-

trächtigkeit bzgl. ihres Ausmaßes an klinischer Symptomatik eine Zwischenstellung zwischen einem normalen, altersbedingten kognitiven Leistungsabbau und der Alzheimer-Demenz ein (Barth et al., 2005; Petersen, 2004; Schönknecht et al., 2005). Neben dem deklarativen Gedächtnis können auch andere kognitive Funktionsbereiche wie Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen oder Sprache beeinträchtigt sein (Jicha & Carr, 2010). Zusätzlich treten häufig depressive Symptome auf (Schröder et al., 2007). Außerdem wird die leichte kognitive Beeinträchtigung in vielen Fällen von ängstlichen Symptomen, Apathie und einer erhöhten Reizbarkeit begleitet (Apostolova & Cummings, 2008).

Zahlreiche Forschungsarbeiten sprechen dafür, dass Personen mit der Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung – im Vergleich zu kognitiv gesunden älteren Menschen – ein signifikant höheres Risiko aufweisen, im weiteren Lebensverlauf an der Alzheimer-Demenz zu erkranken (Burns & Zaudig, 2002). Manche Personen bleiben zwar nach der Diagnose bzgl. ihrer Symptomatik stabil oder fallen sogar wieder in den Altersnormbereich – jedoch entsteht bei mehr als 50 % der Betroffenen innerhalb eines 5-Jahresverlaufs eine manifeste Demenz (Gauthier et al., 2006). In einer 4,5-jährigen Längsschnittstudie von Bennett et al. (2002) konnte ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz bei leicht kognitiv Beeinträchtigten im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden. Die jährliche Konversionsrate wird mit 10-15 % angegeben (Petersen et al., 1997).

Das Vorliegen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung kann somit als ein Risikozustand für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz bewertet werden. Dieser Befund unterstreicht die Wichtigkeit, das Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung genau zu untersuchen – nicht zuletzt, um die Wirksamkeit früher Interventionsansätze überprüfen zu können.

2.3.2 Diagnostik

Das Diagnosekonzept der leichten kognitiven Beeinträchtigung wurde in den vergangenen Jahren sehr kontrovers diskutiert. Entsprechend sind in der Literatur zahlreiche unterschiedliche Definitions- und Operationalisierungsvorschläge zu finden (American Psychiatric Association, 2000; Arai, 2005; Blackford & La Rue, 1989; Crook et al., 1986; Graham et al., 1997; Kral, 1962; Levy, 1994; Petersen et al., 1999; Weltgesundheitsorganisation, 2005; Winblad et al., 2004).

Unabhängig vom zugrunde gelegten diagnostischen Konzept ist differenzialdiagnostisch vor allem die *leichte kognitive Störung* (LKS) zu berücksichtigen (Weltgesundheitsorganisation, 2005). Bei dieser Erkrankung bestehen zwar vergleichbare kognitive Einschränkungen wie bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung – diese sind jedoch anders als bei der LKB ursächlich auf eine schwere Allgemeinerkrankung zurückführbar. So kann die leichte kognitive Störung als Folge verschiedener zerebraler oder systemischer Infektionen und weiterer körperlicher Erkrankungen entstehen. Hierzu zählen beispielsweise Schlaganfälle, aber auch Herz- oder Krebserkrankungen.

Zwei der wichtigsten und am häufigsten verwendeten LKB-Konzepte – *mild cognitive impairment* (MCI) und *aging-associated cognitive decline* (AACD) – werden nachfolgend dargestellt. Eine ausführliche Übersicht über weitere Diagnosekonzepte findet sich bei Schröder & Pantel (2011).

2.3.2.1 Mild cognitive impairment (MCI)

Die durch Petersen (2003) vorgeschlagenen Kriterien für die Diagnose der *mild cognitive impairment* (MCI) finden in der epidemiologischen Forschung häufige Anwendung. Demnach besteht das erste Anzeichen für eine MCI in einer zunehmenden Vergesslichkeit der betroffenen Person, wobei vor allem der verzögerte Abruf von Informationen deutliche Schwierigkeiten bereitet. Für die Diagnose einer MCI müssen sowohl subjektiv geäußerte als auch durch entsprechende neuropsychologische Tests objektivierbare Gedächtnisdefizite vorliegen (s. Tabelle 2.5). Die Leistungseinbußen müssen hierbei stärker ausgeprägt sein, als es vor dem Hintergrund des Alters- und Bildungsniveaus der betroffenen Person zu erwarten wäre.

Nach MCI-Kriterien müssen neben den bestehenden Gedächtnisdefiziten andere kognitive Funktionsbereiche noch gut erhalten sein. Für die Diagnose wird außerdem vorausgesetzt, dass die Patienten ihren Alltag selbstständig bewältigen können und eine manifeste Demenz mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 2.5: Diagnostische Kriterien des mild cognitive impairment (MCI)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Subjektiv geäußerte Gedächtnisprobleme - Objektivierbare Gedächtnisdefizite unter Berücksichtigung von Alter und Bildung - Grundsätzlich normal ausgeprägte kognitive Leistungsfähigkeit - Uneingeschränkte Alltagsbewältigung - Keine Demenz |
|---|

(nach Petersen, 2003)

2.3.2.2 Aging-associated cognitive decline (AACD)

Das von Levy (1994) diskutierte Konzept des *aging-associated cognitive decline* (AACD) findet neben den MCI-Diagnosekriterien in der Forschung häufige Anwendung. Im Vergleich der beiden Konzepte sind sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede festzustellen, wobei das AACD-Konzept vor allem durch eine höhere Spezifität gekennzeichnet ist.

Erste Voraussetzung für die Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung nach AACD-Kriterien ist das Vorliegen eines subjektiv empfundenen, kontinuierlichen kognitiven Leistungsabbaus der betroffenen Person im Laufe der letzten 6 Monate. Die entsprechenden Beschwerden müssen im Rahmen einer objektiven Testung verifiziert werden, jedoch sind die Defizite – im Gegensatz zu den MCI-Kriterien – nicht zwangsläufig auf das Gedächtnis beschränkt. Unter anderem werden auch Schwierigkeiten in den Bereichen Konzentration, Lernen und Sprache berücksichtigt (s. Tabelle 2.6).

Tabelle 2.6: Diagnostische Kriterien des aging-associated cognitive decline (AACD)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Subjektiv empfundener kognitiver Leistungsabba (letzte 6 Monate) - Objektivierbare kognitive Defizite (z. B. Sprache, Gedächtnis ...), mindestens eine Standardabweichung unter der Norm unter Berücksichtigung von Alter und Bildung - Keine anderen Ursachen, die eine zerebrale Dysfunktion verursachen können |
|---|

(nach Levy, 1994 – gekürzt)

Damit die subjektiv empfundenen Defizite als objektiv bestätigt gelten können, müssen die Leistungen der betroffenen Person – unter Berücksichtigung von Alter und Bildung – mindestens eine Standardabweichung (SD) unter der Norm liegen. Diese Forderung impliziert, dass neuropsychologische Testverfahren mit gesicherten Normwerten für die Diagnostik verwendet werden sollten. Außerdem müssen andere Ursachen, die zerebrale Dysfunktionen hervorrufen können, mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

2.3.2.3 Gegenüberstellung der Konzepte AACD und MCI

Die Anwendung der AACD-Kriterien bietet gegenüber den MCI-Kriterien entscheidende Vorteile. So wird bei den AACD-Kriterien ein genaues Kriterium angegeben, ab dem die untersuchten kognitiven Leistungen nicht mehr als normwertig gelten (1 SD). Diese genaue Angabe vereinfacht die Vereinheitlichung in Diagnostik und Forschung enorm. Des Weiteren berücksichtigen die AACD-Kriterien neben dem Gedächtnis auch weitere wichtige kognitive Funktionsbereiche wie Sprache und Konzentration. Geht man davon aus, dass AACD eine potenzielle Vorstufe der Alzheimer-Demenz darstellt, ist es sicherlich sinnvoll, nicht nur Gedächtnisfunktionen im Rahmen der Diagnostik zu berücksichtigen.

Aus diesen Gründen wird in der vorliegenden Arbeit das AACD-Konzept für die Diagnostik verwendet. Die wörtliche Übersetzung „Alters-assoziierter kognitiver Leistungsabbau“ wird aufgrund deren Unüblichkeit in der Literatur für die vorliegende Arbeit nicht verwendet. Die in der deutschen Literatur übliche Bezeichnung „leichte kognitive Beeinträchtigung“ (LKB) soll jedoch im Folgenden im Sinne der AACD-Kriterien verstanden werden.

2.3.3 Epidemiologie

Aufgrund von uneinheitlichen Diagnosekriterien variiert die Prävalenz der leichten kognitiven Beeinträchtigung in epidemiologischen Studien enorm. Sie wird zwischen 3-19 % für über 65-jährige Erwachsene angegeben (Gauthier et al., 2006). Je nach Alter der untersuchten Population variieren die Prozentangaben zwischen 5-40 % (Jicha & Carr, 2010). Bei etwa 70-Jährigen schwanken die berichteten Prävalenzen je nach Diagnosekonzept zwischen 15-25 % (Schönknecht et al., 2005; Schröder et al., 1998).

Entsprechend unterscheiden sich die publizierten Inzidenzraten der leichten kognitiven Beeinträchtigung je nach Alter und Diagnosekonzept enorm. So beträgt die jährliche Inzidenzrate über verschiedene Studien hinweg zwischen 1-10 % (Jicha & Carr, 2010).

Bisher wurden die für die vorliegende Arbeit relevanten Störungsbilder – Alzheimer-Demenz und leichte kognitive Beeinträchtigung – beschrieben. Wie bereits erwähnt, ist die Alzheimer-Demenz trotz intensiver Forschungsbemühungen bislang nicht heilbar. Neben der Suche nach neuen medikamentösen Behandlungsmethoden besteht ein großes Forschungsinteresse daran, Faktoren zu identifizieren, die die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen beeinflussen. Hierzu zählen sowohl Risiko- als auch protektive Faktoren. Eine viel versprechende The-

orie, die sich mit protektiven Faktoren bzgl. der Alzheimer-Demenz befasst, ist die Theorie der kognitiven Reserve (Stern, 2002), die im Folgenden ausführlich dargestellt wird.

2.4 Kognitive Reserve

Der Begriff der *kognitiven Reserve* wurde erstmals bereits Anfang der 90er Jahre von der Arbeitsgruppe um Margret M. Baltes eingeführt (Baltes et al., 1992). Im Rahmen ihrer Studie wurde festgestellt, dass kognitiv gesunde ältere Probanden deutlich besser von einem kognitiven Trainingsprogramm profitierten als Personen mit einem „erhöhten Demenzrisiko“. Dieses Ergebnis spreche für eine signifikant höhere kognitive Plastizität und Reservekapazität gesunder älterer Personen. Dementsprechend sei ein „testing-the-limits“ (Baltes & Kliegl, 1992) für die Bestimmung der Reservekapazität und insbesondere für die Frühdiagnostik demenzieller Erkrankungen bedeutsam und sinnvoll (Baltes et al., 1992).

Während der Begriff der *kognitiven Reserve* in den 90er Jahren nur in insgesamt 7 Titeln von wissenschaftlichen Publikationen zu finden ist, wurde der Begriff 10 Jahre nach seiner Einführung durch Yaakov Stern erneut aufgegriffen und populär gemacht (Stern, 2002). So wurden nach der Datenbank PubMed seit der Veröffentlichung von Stern im Jahr 2002 mehr als 100 Artikel mit dem Begriff der kognitiven Reserve im Titel publiziert. Dies unterstreicht die Wichtigkeit des kognitiven Reservekonzepts für die aktuelle Forschungsdiskussion. Im Folgenden wird der theoretische Hintergrund des Reservekonzepts nach Stern (2002) erläutert.

2.4.1 Theoretischer Hintergrund

Die Theorie der kognitiven Reserve leitet sich aus einem interessanten empirischen Befund ab. Wie bereits ausgeführt, ist die Alzheimer-Demenz durch schwerwiegende anatomische Veränderungen des Gehirns gekennzeichnet. Es findet ein degenerativer Prozess statt, der besonders früh im Hippocampus und Parahippocampus beginnt und bereits bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung beobachtbar ist (Pantel et al., 2003). Der Degenerationsprozess beschleunigt sich im Verlauf der Erkrankung (Chan et al., 2003) und korreliert in seinem Ausmaß mit der Ausprägung der Symptomatik (Förstl, 2006). In den häufigsten Fällen besteht somit ein enger Zusammenhang zwischen Alzheimer-Pathologie und klinischer Symptomatik (Katzman et al., 1988).

Allerdings konnten diesbezüglich auch erhebliche interindividuelle Unterschiede festgestellt werden. In einer post mortem Studie von Katzman et al. (1988) wurde erstmals bei 10 Probanden eine deutliche Alzheimer-Pathologie des Gehirns nachgewiesen, die zu Lebzeiten keine kognitiven Auffälligkeiten gezeigt hatten. In diesen Fällen war es trotz manifester Gehirnschädigungen nicht zur klinischen Manifestation derselben gekommen. Auch zu Lebzeiten lassen sich deutliche interindividuelle Unterschiede bzgl. des Zusammenhangs zwischen klinischer Symptomatik und der zugrunde liegenden Gehirnpathologie feststellen. So sind Personen mit vergleichbarem Atrophieausmaß nicht zwangsläufig gleichermaßen beeinträchtigt. Auch ist es möglich, dass Personen, die ein vergleichsweise hohes Atrophieausmaß aufweisen, klinisch geringere Beeinträchtigungen zeigen als Personen mit vergleichsweise geringer Atrophie (Stern, 2006).

Das Atrophieausmaß ist also nicht mit der klinischen Manifestation der Alzheimer-Demenz gleichsetzbar – ein Befund, der für interindividuelle Unterschiede bzgl. der Kompensationsfähigkeit bzw. der kognitiven Reserve des Gehirns spricht.

Unterschiedliche Reserve-Modelle versuchen zu erklären, weshalb manche Personen pathologische Veränderungen des Gehirns besser kompensieren können als andere. Der Hauptunterschied zwischen den Modellen besteht darin, ob sie die Kompensationsfähigkeit des Gehirns als aktiven oder passiven Prozess verstehen (Stern, 2002). Beispiele für passive und aktive Reservemodelle werden im Folgenden dargestellt.

2.4.2 Passive Kompensation und zerebrale Reserve

So genannte *passive Modelle* wie die *brain reserve theory* (Katzman, 1993) gehen davon aus, dass sich Gehirne bzgl. struktureller Faktoren voneinander unterscheiden und daher manche Personen Gehirnschädigungen länger kompensieren können als andere. Es wird postuliert, dass Gehirnschädigungen nur bis zu einem individuellen Schwellenwert kompensiert werden können, ab dem klinische Symptome zwangsläufig auftreten (Satz, 1993). Dieser individuelle Schwellenwert wird durch unterschiedliche anatomisch begründete Variablen determiniert, bei denen es sich um quantifizierbare Größen handelt. Zu den strukturellen Faktoren zählen bspw. Größe, Neuronenzahl und synaptische Dichte des Gehirns. Nach passiver Theorie sind hierbei Gehirne, die sich durch eine günstigere *Hardware-Ausstattung* auszeichnen, besser für die Kompensation zerebraler Schädigungen gerüstet als andere. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der so genannten *zerebralen Reserve* des Gehirns (s. Tabelle 2.7).

Tabelle 2.7: Definition der zerebralen Reserve, kognitiven Reserve, neuronalen Reserve und neuronalen Kompensation

<p>Zerebrale Reserve (brain reserve): Interindividuelle Unterschiede im Gehirn führen dazu, dass manche Menschen Gehirnschädigungen besser kompensieren können als andere. Diese Unterschiede sind quantitativer Art und äußern sich z. B. in einem größeren Gehirn oder einer höheren Neuronen- bzw. Synapsenanzahl. Zusätzlich können Lebenserfahrungen die Anatomie des Gehirns beeinflussen – z. B. durch Neurogenese, Angiogenese und neuronale Plastizität.</p>
<p>Kognitive Reserve (cognitive reserve): Interindividuelle Unterschiede bzgl. der Art und Weise der Aufgabenverarbeitung führen dazu, dass manche Menschen Gehirnschädigungen besser kompensieren können als andere.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuronale Reserve (neural reserve): Interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Gehirnnetzwerke, die für die Aufgabenverarbeitung gesunder Gehirne wichtig sind – z. B. unterschiedliche Effizienz, Kapazität oder Flexibilität. Eine Person, deren Netzwerke effizienter, flexibler oder von höherer Kapazität sind, sollte Gehirnschädigungen nach Theorie besser kompensieren können. • Neuronale Kompensation (neural compensation): Interindividuelle Variabilität in der Fähigkeit, Gehirnschädigungen zu kompensieren, wenn die Standardnetzwerke, die normalerweise bei Gesunden in Anspruch genommen werden, nicht mehr funktionieren. Diese Kompensation kann dazu beitragen, die kognitive Leistung aufrechtzuerhalten bzw. zu verbessern.

(nach Stern, 2009)

Passive Modelle unterstellen, dass es in Bezug auf Gehirnschädigungen einen festgelegten Schwellenwert gibt, ab dem alle Menschen klinische Symptome entwickeln (Stern, 2009). Es handelt sich darüber hinaus um ein quantitatives Modell, welches davon ausgeht, dass dieselbe Gehirnschädigung die gleichen Auswirkungen auf jedes Individuum ausübt. Der einzige individuelle Unterschied liegt im Ausmaß der zerebralen Reserve des Gehirns und darin, ob die Gehirnschädigung schwer genug ist, dass die zerebrale Reserve zur Kompensation nicht mehr ausreicht. Ein wichtiger Kritikpunkt an den passiven Modellen ist daher, dass sie keine interindividuellen Unterschiede bzgl. der kognitiven Verarbeitungsprozesse bei Gehirnschädigungen berücksichtigen.

2.4.3 Aktive Kompensation und funktionelle Reserve

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 nicht nur bereits bekannte, sondern auch zum Teil neue kognitive Verarbeitungs- und Kompensationsstrategien genutzt (s. Tabelle 2.7).

Interindividuelle Unterschiede bestehen zunächst bzgl. der *neuronalen Reserve*, die in einer hohen interindividuellen Variabilität von Gehirnetzwerken begründet ist. Es ist davon auszugehen, dass bereits bei gesunden Menschen erhebliche interindividuelle Unterschiede bzgl. der Effizienz, Kapazität und Flexibilität von Gehirnetzwerken bestehen (Stern, 2009). Personen, die effizientere Gehirnetzwerke aufweisen, sind nach aktiver Theorie mit einer höheren neuronalen Reserve ausgestattet, die zu einer verbesserten Coping-Reaktion des Gehirns auf entstandene Schädigungen führt.

Reicht die neuronale Reserve für Coping-Prozesse nicht mehr aus, kommt die *neuronale Kompensation* zum Tragen (s. Tabelle 2.7). Gehirnschädigungen werden dann von alternativen Gehirnetzwerken kompensiert, die von gesunden Menschen normalerweise nicht in Anspruch genommen werden (Steffener et al., 2011; Stern, 2006). Auch in der Fähigkeit zur neuronalen Kompensation besteht nach aktiver Theorie eine erhebliche interindividuelle Varianz.

Stern geht von der Hypothese aus, dass sich die kognitive Reserve über die Lebensspanne des Individuums entwickelt. Gehirnschädigungen werden erst dann auf klinischer Ebene ersichtlich, wenn die kognitive Reserve zur Kompensation nicht mehr ausreicht. Bei den Faktoren, die zur kognitiven Reserve beitragen, handelt es sich nach Sterns Theorie um unterschiedliche, individuell verankerte *Software-Variablen* – u. a. Bildung und Aktivitätsniveau. In diesem Zusammenhang spricht man auch von der so genannten *funktionellen Reserve* des Gehirns. Welche Variablen genau zur kognitiven Reserve beitragen und wie diese interagieren, ist allerdings bislang ungeklärt.

Im Gegensatz zu den passiven Modellen berücksichtigt das aktive Modell der kognitiven Reserve interindividuelle Unterschiede bzgl. kognitiver Verarbeitungsprozesse im Zuge von Gehirnschädigungen. Es ist allerdings davon auszugehen, dass zerebrale und funktionelle Reserve nicht getrennt voneinander existieren, sondern in einem gewissen Zusammenhang stehen. So konnte in fMRT-Studien eine Optimierung der Gehirnaktivität gesunder Probanden durch kognitives Training nachgewiesen werden (Hempel et al., 2004; Schröder et al., 2007). Dieser Befund spricht für eine positive Wirkung von Trainingsmaßnahmen auf eine ökonomisierte Nutzung des Gehirns. Gleichzeitig lassen die Ergebnisse eine Wechselwirkung von funktionellen und zerebralen Aspekten der kognitiven Reserve im Sinne funktioneller Plastizität vermuten.

Sowohl die aktive als auch passive Sichtweise der kognitiven Reserve stehen mit dem Konzept der *Gehirnplastizität* in Zusammenhang (Lövdén et al., 2010). Hierbei handelt es sich um die Fähigkeit des Gehirns, interne Strukturen und Verbindungen zu reorganisieren. Dies führt dazu, dass das Gehirn dazu in der Lage ist, sich einerseits mit Lernprozessen zu verändern und andererseits Schädigungen zu kompensieren (Fratiglioni & Wang, 2007). Die Plastizität des Gehirns wird hierbei als eine wichtige Voraussetzung dafür angesehen, dass Menschen lernen und erinnern können. Durch Plastizität kann das Gehirn ein Leben lang auf Neues reagieren, sich anpassen und verändern (Fratiglioni & Wang, 2007).

Welche Variablen tragen nun jedoch konkret zur kognitiven Reserve bei? Und hinsichtlich welcher Faktoren unterscheiden sich Personen, die im Laufe ihres Lebens eine demenzielle Erkrankung entwickeln, von denjenigen, die kognitiv gesund bleiben? Aufschluss über diese wichtige Fragestellung können insbesondere epidemiologische Längsschnittstudien liefern, die die Altersentwicklung ihrer Probanden im Verlauf analysieren. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über aktuell diskutierte Risiko- und Schutzfaktoren bzgl. der Alzheimer-Demenz, die potenziell mit zerebralen bzw. funktionellen Aspekten der kognitiven Reserve in Zusammenhang stehen.

2.5 Prävention demenzieller Erkrankungen: Risiko- und Schutzfaktoren

Die Ursachen für die Entstehung der Alzheimer-Demenz sind bis heute im Wesentlichen ungeklärt. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung geht man jedoch davon aus, dass die Ätiologie multifaktoriell bedingt ist und sowohl genetische als auch umweltbezogene Faktoren eine wichtige Rolle spielen (Gutzmann & Zank, 2005). Die Erforschung von protektiven und Risikofaktoren bzgl. der Alzheimer-Demenz ist hinsichtlich der eingeschränkten Behandelbarkeit der Erkrankung ein sehr wichtiges Forschungsthema. Vor dem Hintergrund möglicher Präventionsstrategien untersuchten bereits zahlreiche epidemiologische Studien protektive und somit potenziell zur kognitiven Reserve zählende Variablen. Neben im Lebenslauf erworbenen Ressourcen sind in diesem Zusammenhang auch angeborene und genetisch determinierte Variablen von Interesse.

Die Prävention demenzieller Erkrankungen kann grundsätzlich auf drei unterschiedlichen Ebenen ansetzen (Schröder & Pantel, 2011). Maßnahmen zur *Primärprävention* haben zum Ziel, Neuerkrankungen gesunder älterer Menschen in der Allgemeinbevölkerung zu verhin-

dem. Primärpräventive Maßnahmen bestehen im Wesentlichen in der Ausschaltung von Risikofaktoren bzw. der Aktivierung von Schutzfaktoren.

Während primärpräventive Maßnahmen die gesunde Allgemeinbevölkerung ansprechen, haben *sekundärpräventive Maßnahmen* Risikopopulationen – in diesem Fall Personen mit der Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung – zum Ziel. Diese Personen sollen vor einem Fortschreiten kognitiver Defizite und einer Konversion zur manifesten Demenz geschützt werden. *Tertiäre Präventionsstrategien*, die das Fortschreiten einer Demenz verhindern sollen, haben bereits manifest Erkrankte als Zielgruppe.

Tabelle 2.8: Modell der Einflussfaktoren für kognitive Einschränkungen, Leistungsfähigkeit und kognitive Reserve

Indirekte Faktoren	Direkte Faktoren	Veränderungen im Gehirn
Nicht beeinflussbare Faktoren <ul style="list-style-type: none"> • <i>Alter</i> • <i>Geschlecht</i> • <i>Genetische Veranlagung</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutfette (inkl. Cholesterin) • Glucose-Stoffwechsel (inkl. Insulin) • Blutdruck • Körpergewicht • Stoffwechselstress (z. B. freie Radikale) • Hormone 	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloide Plaques (Alzheimer Demenz) • Schädigungen der kleinen Hirngefäße (vaskuläre Demenz) • Anzahl der Synapsen (Alzheimer-Demenz) • Untergang von Nervenzellen (Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz) • Gehirndurchblutung • Plastizität • Reservekapazität
Beeinflussbare Faktoren <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kognitive Aktivität</i> • <i>Soziale Aktivität</i> • <i>Körperliche Aktivität</i> • <i>Bildungsstand</i> • <i>Ernährung</i> • <i>Genussmittel</i> (Alkohol, Nikotin) • Einnahme von Medikamenten und anderen Substanzen • <i>Chronische Erkrankungen</i> (arterielle Hypertonie, Diabetes, Depression) • <i>Psychologischer Stress</i> 		

(modifiziert nach: Schröder & Pantel, 2011)

Grundsätzlich lassen sich die aktuell in der Literatur diskutierten Risiko- und Schutzfaktoren für demenzielle Erkrankungen in die drei Bereiche *Veranlagung*, *Umwelt* und *psychosoziale Faktoren* einteilen. Zusätzlich können beeinflussbare und nicht-beeinflussbare sowie direkte und indirekte Einflussfaktoren voneinander unterschieden werden (s. Tabelle 2.8).

Direkte Risikofaktoren – wie erhöhte Cholesterinwerte – können durch indirekt wirksame Risikofaktoren – wie das Alter – modifiziert werden. Anhand des Kriteriums, inwiefern sie durch eigenes Verhalten steuerbar sind, lassen sich die indirekt wirksamen Risikofaktoren weiterhin in beeinflussbare (z. B. Freizeitverhalten, Ernährung) und nicht-beeinflussbare (z. B. Alter, Geschlecht) Faktoren unterteilen (Schröder & Pantel, 2011).

Die wesentlichen Ergebnisse bisheriger Forschungsbemühungen zur Identifizierung von Risiko- und Schutzfaktoren werden im Folgenden dargestellt. Hierbei werden zunächst Befunde zu nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, genetische Disposition, Anatomie) beschrieben. Es folgen Befunde zu beeinflussbaren Risikofaktoren (Bildung, sozioökonomischer Status, Freizeitaktivitäten, Genussmittel und Ernährung). Direkte Risikofaktoren werden im Rahmen des Einflusses von chronischen Erkrankungen diskutiert. Die Befunde werden – soweit möglich und sinnvoll – unter Bezugnahme auf die Theorie der zerebralen bzw. funktionellen kognitiven Reserve dargestellt.

2.5.1 Lebensalter und Geschlecht

Zu den nicht beeinflussbaren, indirekten Risikofaktoren für demenzielle Erkrankungen zählen das Lebensalter und das Geschlecht der betroffenen Person. Entsprechend der überproportional zum Lebensalter zunehmenden Inzidenzrate (s. Tabelle 2.3) gilt das Lebensalter als Hauptrisikofaktor für die Entstehung der Alzheimer-Demenz (Förstl, 2001a).

Statistisch gesehen leiden Frauen mit einem Anteil von 70 % aller Patienten deutlich häufiger an demenziellen Erkrankungen als Männer (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010). Sie weisen allerdings auch eine signifikant höhere Lebenserwartung auf und sind somit häufiger in hohen Altersgruppen vertreten, in denen das Demenzrisiko steil ansteigt (Bickel, 2005; Weyerer, 2005). Es ist daher davon auszugehen, dass nicht das weibliche Geschlecht an sich, sondern die hiermit verbundene höhere Lebenserwartung zu einem höheren prozentualen Anteil weiblicher Patienten führt.

2.5.2 Genetische Disposition

Als ein potenzieller Risikofaktor für die Entstehung der Alzheimer-Demenz wird die genetische Veranlagung des Individuums diskutiert. Es ist davon auszugehen, dass mehrere Gene zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko beitragen können (Bertram & Tanzi, 2005).

Tatsächlich besteht für Verwandte ersten Grades von Alzheimer-Patienten ein erhöhtes Risiko, die Krankheit ebenfalls zu entwickeln. Hierbei ist das Risiko umso höher, je jünger der Alzheimer-Patient zu Beginn der Erkrankung war. Bei steigendem Erkrankungsalter gleicht sich das Risiko dem der Allgemeinbevölkerung also immer mehr an (Lautenschlager et al., 1996). Entsprechend spielen genetische Mutationen vor allem bei der vor dem 65. Lebensjahr einsetzenden Alzheimer-Demenz eine Rolle, die auch als *präsenile* Alzheimer-Demenz bezeichnet wird und mit einem Anteil von weniger als 3 % aller Demenzerkrankungen relativ selten ist (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010).

In dieser jüngeren Altersgruppe kann eine autosomal dominant vererbte Form der Erkrankung auftreten, die durch Mutationen des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) auf Chromosom 21 bzw. der Präsenilin-Gene (Präsenilin 1 & Präsenilin 2) auf den Chromosomen 14 und 1 verursacht wird (Gluck et al., 2008). Diese Form der Alzheimer-Demenz wird auch als *familiäre* Alzheimer-Demenz bezeichnet und tritt äußerst selten erst nach dem 65. Lebensjahr auf. Die genetischen Mutationen spielen insofern eine entscheidende Rolle, da sie den Metabolismus des maßgeblich an der Entstehung der Alzheimer-Demenz beteiligten Beta-Amyloids in ungünstiger Weise beeinflussen (Blennow et al., 2006).

Die nicht-familiäre bzw. *sporadische* Form der Erkrankung, die im Allgemeinen nach dem 65. Lebensjahr beginnt, tritt wesentlich häufiger auf (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010). In diesem Fall spielen die genetischen Mutationen auf den oben genannten Chromosomen keine ursächliche Rolle für die Entstehung der Alzheimer-Demenz (Kurz et al., 2003). Anders als beim familiären Typ sind die direkten Ursachen der Erkrankung bei der sporadischen Form nicht bekannt – man geht jedoch davon aus, dass komplexe Wechselwirkungen unterschiedlicher potenzieller Einflussfaktoren wie Alter, Genetik und Umgebung das Erkrankungsrisiko beeinflussen (Blennow et al., 2006).

Das Apolipoprotein-E (Apo-E) auf Chromosom 19 ist in diesem Zusammenhang der meistuntersuchte und gesichertste genetische Einflussfaktor und wird daher im folgenden Abschnitt ausführlich erläutert.

2.5.2.1 Apolipoprotein-E (Apo-E)

Zu den vielfältigen Aufgaben des Apo-E zählt die Aufrechterhaltung der Neuroplastizität des Gehirns. Darüber hinaus ist es an der Modulation der Beta-Amyloid- und Tau-Aktivität im Gehirn beteiligt (Rebeck et al., 2002).

Wie bereits erwähnt, sind u. a. Ablagerungen von Beta-Amyloid-Plaques im Gehirn Ursache der Alzheimer-Symptomatik (Förstl, 2006). Das Apo-E unterstützt grundsätzlich den Abbau von solchen schädlichen Beta-Amyloid-Ablagerungen. Interindividuelle Unterschiede bzgl. des Beta-Amyloid-Abbaus entstehen durch die drei möglichen Ausprägungsformen des Apo-E: Apo-E- ϵ 2, Apo-E- ϵ 3 und Apo-E- ϵ 4. Das Apo-E- ϵ 2 ist hierbei die effektivste, das Apo-E- ϵ 4 hingegen die ineffektivste Variante des Proteins. Der Apo-E- ϵ 4-Genotyp gilt entsprechend als Risikofaktor für die Entstehung der Alzheimer-Demenz, der Apo-E- ϵ 2-Genotyp wird hingegen als protektiver Faktor bewertet (Gluck et al., 2008). In der Allgemeinbevölkerung liegt die Auftretenshäufigkeit der Apo-E- ϵ 3 Variante bei 75 %. Die entsprechenden Häufigkeiten von Apo-E- ϵ 4 und Apo-E- ϵ 2 liegen bei 15 % bzw. 10 % (Förstl, 2006). Während die Apo-E- ϵ 4 Variante in der nicht dementen Allgemeinbevölkerung somit relativ selten ist, liegt die Auftretenshäufigkeit dieses Allels für Alzheimer-Patienten bei 60 % (Farrer et al., 1997).

Das Apo-E- ϵ 4 ist ein Risikofaktor in dem Sinne, dass es das Manifestationsalter der Alzheimer-Demenz senkt und darüber hinaus zu einem ungünstigeren Krankheitsverlauf führt (Krämer, 1996). In diesem Zusammenhang spielt die Anzahl der betroffenen Allele eine wichtige Rolle (Gluck et al., 2008). So konnte eine Studie von Corder et al. (1993) zeigen, dass das Erkrankungsalter mit jedem Apo-E- ϵ 4-Allel um nahezu 10 Jahre sinkt. Außerdem wurde in einer Meta-Analyse für heterozygote Apo-E- ϵ 4 Träger ein 3-fach, für homozygote Apo-E- ϵ 4 Träger hingegen ein 15-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Nicht-Trägern festgestellt (Farrer et al., 1997).

In diesem Zusammenhang ist es wichtig festzuhalten, dass das Auftreten des Apo-E- ϵ 4 allerdings weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung für die Manifestation einer Alzheimer-Demenz darstellt (Bertram & Tanzi, 2005). So entwickeln weder alle Apo-E- ϵ 4-Träger die Erkrankung noch bleiben alle Nicht-Träger gesund (Gluck et al., 2008). Außerdem finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass der negative Einfluss des Apo-E- ϵ 4-Genotyps durch unterschiedliche Variablen moderiert werden kann. So konnte eine Studie von Bracco et al. (2007) zwar einen direkten Zusammenhang zwischen der Apo-E- ϵ 4-Ausprägung und vergleichsweise schlechteren Gedächtnisleistungen bei Patienten mit einer leichten

Alzheimer-Demenz zeigen. Jedoch verringerte eine vergleichsweise hohe prämorbid Intelligenz die nachteilige Wirkung des homozygoten Apo-E- ϵ 4-Genotyps auf Gedächtnisleistungen im verbalen episodischen Gedächtnis. Dieses Ergebnis spricht für einen moderierenden und protektiven Effekt von prämorbid Intelligenz, was ein Hinweis darauf ist, dass biologische und kognitive Einflussfaktoren nicht getrennt voneinander agieren, sondern in einem gewissen Zusammenhang stehen.

Grundsätzlich zeigen epidemiologische Studien jedoch konsistent einen negativen Einfluss des Apo-E- ϵ 4-Genotyps auf die kognitive Leistungsfähigkeit (Ngandu et al., 2007). Es konnte darüber hinaus in Längsschnittstudien festgestellt werden, dass der Apo-E- ϵ 4-Genotyp einen guten Prädiktor für eine vergleichsweise schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit bei gesunden älteren Probanden darstellt, wobei homozygote Apo-E- ϵ 4-Träger auch hier wieder stärker betroffen sind als Heterozygote (Tupler et al., 2007).

Da es sich beim Apo-E- ϵ 2-Genotyp um einen protektiven genetischen Faktor bzgl. der Alzheimer-Demenz handelt, ist anzunehmen, dass diese Variable zur strukturellen Reserve des Gehirns beitragen könnte. Durch einen vergleichsweise effektiveren Beta-Amyloid-Abbau sollten Gehirnschädigungen durch entsprechende Ablagerungen länger abgewendet werden können, als dies bei Apo-E- ϵ 4-Trägern der Fall ist. Dementsprechend könnte es sich beim Apo-E- ϵ 2-Genotyp um eine protektive genetische Grund- bzw. *Hardware-Ausstattung* des Gehirns im Sinne der *brain reserve theory* handeln.

Inwieweit andere Genmutationen eine Rolle bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz spielen, ist bislang unklar. Man geht jedoch davon aus, dass das Apo-E den stärksten Einfluss ausübt und andere möglicherweise beteiligte Gene in jedem Fall schwächer mit der Erkrankung assoziiert sind (Blennow et al., 2006). So ist es denkbar, dass weitere Gene zwar jeweils das Risiko für eine Alzheimer-Demenz leicht erhöhen, diese jedoch ihren Einfluss in komplexer Interaktion mit Umgebungsvariablen ausüben (Blennow et al., 2006). Einen Überblick über die in der Forschungsliteratur diskutierten genetischen Risikofaktoren für die Alzheimer-Demenz findet sich bei Bertram & Tanzi (2004). Hierzu zählt u. a. das Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gen, das im folgenden Abschnitt beschrieben wird.

2.5.2.2 Catechol-*O*-Methyltransferase (COMT)

Das Enzym Catechol-*O*-Methyltransferase (COMT) tritt vor allem in präfrontalen Hirnregionen auf und übernimmt dort die Aufgabe, Katecholamine – u. a. den für Kognitionen wichtigen Neurotransmitter Dopamin – im synaptischen Spalt zu inaktivieren (Egan et al., 2002; Mattay & Goldberg, 2004).

Ähnlich wie für das Apo-E-Gen sind auch im Falle des COMT-Gens verschiedene Ausprägungsformen möglich. Für das COMT-Gen existiert der so genannte COMT VAL158MET Polymorphismus, der zu drei möglichen Ausprägungsformen des Gens führt: VAL/VAL, VAL/MET und MET/MET (Lachman et al., 1996). Die homozygoten Ausprägungen (VAL/VAL und MET/MET) weisen in der Allgemeinbevölkerung eine Auftretenshäufigkeit von jeweils ca. 25 % auf, wohingegen die heterozygote Ausprägung (VAL/MET) bei etwa 50 % aller Personen vorliegt.

VAL/VAL-Träger weisen im Vergleich zu VAL/MET-Trägern eine signifikant höhere COMT-Enzym-Aktivität auf. Letztere zeigen wiederum eine signifikant höhere COMT-Aktivität als MET/MET-Träger (Chen et al., 2004; Lachman et al., 1996). Da COMT u. a. die Funktion erfüllt, den Neurotransmitter Dopamin zu inaktivieren, führt das Vorliegen der VAL/VAL-Variante folglich zu einem vergleichsweise niedrigen Dopaminspiegel im Gehirn, wohingegen die MET/MET-Variante einen vergleichsweise hohen Dopaminspiegel bewirkt.

Die verschiedenen COMT-Ausprägungen führen also zu unterschiedlichen Dopaminleveln im Gehirn. Da das Dopamin kognitive Funktionen im Frontalkortex unterstützt, wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich ein höheres Level an Dopamin, wie es durch die MET/MET-Variante zustande kommt, positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt, wohingegen eine hohe COMT-Aktivität (VAL/VAL) diese beeinträchtigen könnte (Egan et al., 2002).

Diese Hypothese konnte bereits in mehreren Studien mit gesunden Probanden bestätigt werden, in denen VAL/VAL-Träger signifikant schlechtere neuropsychologische Testleistungen aufwiesen als VAL/MET-Träger und diese wiederum signifikant schlechter abschnitten als MET/MET-Träger (Reuter et al., 2005; Rosa et al., 2004). Allerdings wurde dieser Zusammenhang längst nicht in allen Studien bestätigt (de Frias et al., 2004). Savitz et al. (2006) kommen in einer Review-Arbeit zu dem Schluss, dass bisherige Studien, mit einer vergleichsweise hohen Anzahl an Versuchspersonen, überwiegend keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem COMT VAL158MET Polymorphismus und der kognitiven Leistungsfähigkeit ihrer Probanden feststellen konnten.

Neben der Untersuchung des Einflusses von COMT auf die kognitive Leistungsfähigkeit gesunder Menschen ist es von großem Forschungsinteresse, inwiefern der COMT VAL158MET Polymorphismus mit der Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen assoziiert ist. Hierbei wurde der Zusammenhang von COMT und schizophrenen Erkrankungen bislang am häufigsten untersucht (Craddock et al., 2006). Mehrere Studien sprechen sich dafür aus, dass der VAL/VAL-Genotyp einen Risikofaktor für die Entstehung der Schizophrenie darstellt (Glatt et al., 2003). Doch auch hier liegen zahlreiche widersprüchliche Befunde vor (Munafò et al., 2005). Ob und inwiefern der COMT VAL158MET Polymorphismus die Entstehung schizophrener Erkrankungen beeinflusst, bleibt somit insgesamt fraglich (Craddock et al., 2006).

Zum Zusammenhang zwischen dem COMT VAL158MET Polymorphismus und der Entstehung der Alzheimer-Demenz liegen bislang nur äußerst wenige Forschungsergebnisse vor. Nach einer Studie von Borroni et al. (2004) liegt bei Alzheimer-Patienten – anders als im Falle des Apo-E- ϵ 4 – keine Häufung des VAL/VAL-Genotyps vor. In einer Studie von Wang et al. (2005) war der VAL/VAL-Genotyp hingegen mit einem erhöhten Alzheimer-Risiko assoziiert – allerdings war dieser Zusammenhang nur für Träger mindestens eines Apo-E- ϵ 4-Allels signifikant (vgl. auch Martinez et al., 2009). Weitere Befunde sprechen für einen Einfluss von COMT auf psychotische Symptome im Zuge der Alzheimer-Demenz. So konnte für Träger mindestens eines VAL-Allels ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung von psychotischen Symptomen im Verlauf der Erkrankung festgestellt werden (Borroni et al., 2004).

Inwiefern der COMT VAL158MET Polymorphismus mit der kognitiven Leistungsfähigkeit von Alzheimer-Patienten oder Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung im Zusammenhang steht, wurde bislang noch nicht untersucht. Aufgrund der bisherigen Befundlage wäre jedoch zu vermuten, dass der MET/MET-Genotyp auch bei LKB- bzw. AD-Patienten mit einer vergleichsweise höheren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert ist und somit zu einer erhöhten zerebralen Reservekapazität im Alter beitragen könnte.

2.5.3 Anatomische Einflussfaktoren

Nach Theorie der zerebralen Reserve sind es vor allem strukturelle Merkmale, die zur Reservekapazität des Gehirns beitragen. Einige Studien liefern in diesem Zusammenhang Hinweise darauf, dass die Gehirngröße das Ausmaß der zerebralen Reserve des Gehirns beeinflusst. Bereits Katzman et al. (1988) berichteten von einem protektiven Einfluss von Gewicht und Neuronenzahl des Gehirns. In ihrer Studie wurden die Gehirne von kognitiv uneingeschränkten und kognitiv beeinträchtigten Personen post mortem miteinander verglichen. Bei 10 von 137 Probanden wurden, trotz uneingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit zu Lebzeiten, typische Hinweise auf eine vorliegende Alzheimer-Pathologie festgestellt. Diese Probanden wiesen, im Vergleich zu kognitiv beeinträchtigten Personen, Gehirne mit vergleichsweise größerem Gewicht und einer höheren Neuronenzahl auf – ein Befund, der für die Existenz der zerebralen Reserve des Gehirns spricht.

Entsprechend konnten Rushton & Ankney (1996) in einem Review bei 45 von 46 Studien einen positiven Zusammenhang zwischen Gehirngröße und kognitiver Leistungsfähigkeit feststellen. Auch in einer Studie von Reynolds et al. (1999) wurde ein Zusammenhang zwischen Gehirngröße und MMSE-Leistung bei gesunden älteren Probanden gezeigt. Hierbei wiesen Personen mit einem vergleichsweise kleineren Gehirn signifikant geringere Leistungen im Vergleich zu Personen mit einem größeren Gehirn auf. Graves et al. (1996) konnten bei Alzheimer-Patienten einen positiven Zusammenhang zwischen deren Kopfumfang – als Maß für die prämorbidie Gehirngröße – und neuropsychologischen Leistungen feststellen. Allerdings stellte die Gehirngröße an sich keinen signifikanten Risikofaktor für die Manifestation der Erkrankung dar.

Bisherige Studienergebnisse sprechen überwiegend dafür, dass ein vergleichsweise größeres Gehirn als protektiver Faktor bzgl. der Alzheimer-Demenz bewertet werden kann. Ähnlich wie beim Apo-E und COMT handelt es sich bei der Gehirngröße um eine Hardwarekomponente des Gehirns. Es liegt daher nahe zu vermuten, dass die Gehirngröße zur strukturellen bzw. zerebralen Reserve des Menschen beiträgt. Personen mit Apo-E- ϵ 2-Status, MET/MET-Genotyp und vergleichsweise größerem Gehirn sollten demnach besser vor der Manifestation einer Demenz geschützt sein als andere Personen.

Neben dem Einfluss biologischer bzw. genetischer Faktoren im Rahmen der zerebralen Reserve ist davon auszugehen, dass bestimmte Lebensstil- bzw. Umweltvariablen zusätzlich

einen Einfluss auf die Reservekapazität des Gehirns ausüben (Lee, 2003). Potenziell an der funktionellen Reserve beteiligte Variablen werden im Folgenden dargestellt.

2.5.4 Bildung

Als indirekt wirksamer und dem eigenen Verhalten zugänglicher Einflussfaktor gilt das Bildungsniveau (Schröder & Pantel, 2011). In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte bislang ein positiver Zusammenhang zwischen einem höheren Bildungsniveau und niedrigerem Demenzrisiko festgestellt werden (Anttila et al., 2002; Ganguli et al., 2000; Lindsay et al., 2002; Ngandu et al., 2007; Qiu et al., 2001; Stern et al., 1994). Sowohl das Inzidenz- als auch das Prävalenzrisiko der Alzheimer-Demenz fallen in diesen Studien für höher gebildete Personen signifikant geringer aus. Entsprechend kommen in einem Review von Fratiglioni & Wang (2007) 21 von 23 Studien zu dem Schluss, dass ein vergleichsweise niedriges Bildungsniveau als Risikofaktor für die Manifestation der Alzheimer-Demenz im höheren Erwachsenenalter zu bewerten ist.

Die Ergebnisse implizieren, dass bereits früh im Lebenslauf erworbene Ressourcen wie das Bildungsniveau das Demenzrisiko Jahrzehnte später beeinflussen können. Le Carret et al. (2003) vermuten, dass die Bildungsintensität das Ausmaß an früher kognitiver Stimulation des Gehirns widerspiegelt und diese wiederum die kognitive Leistungsfähigkeit und ihre zerebralen Korrelate nachhaltig beeinflusst. Entsprechend gehen zahlreiche Studien davon aus, dass Bildung einen wesentlichen Teil der funktionellen kognitiven Reserve ausmacht, und nutzen das Bildungsniveau daher als Surrogatmarker für das Ausmaß der kognitiven Reserve (Stern, 2002).

Ein interessanter Forschungsbefund besteht darin, dass sich der kognitive Leistungsabbau ab der Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz bei höher gebildeten Personen im Allgemeinen schneller vollzieht als bei niedrig gebildeten Personen (Stern et al., 1999). Es ist in diesem Zusammenhang davon auszugehen, dass die Gehirne höher gebildeter Personen bei Beginn erster klinischer Symptome strukturell bereits deutlich stärker geschädigt sind als die Gehirne niedrig gebildeter Personen (Bruandet et al., 2008). Daher fallen höher gebildete Personen ab der klinischen Manifestation der Alzheimer-Demenz in ihren Leistungen vergleichsweise schneller ab (Bruandet et al., 2008). In einer SPECT Studie konnten Liao et al. (2005) bei vergleichbarem Demenzschweregrad stärkere zerebrale Perfusionsdefizite bei höher gebildeten Probanden feststellen. Dieser Befund spricht für den Beitrag der Bildung zur

kognitiven Reserve, da höher gebildete Personen trotz größerer objektiver Defizite in vergleichbarer Weise klinisch beeinträchtigt waren.

Der Bildungsgrad konnte darüber hinaus mit dem Mortalitätsrisiko von Alzheimer-Patienten in Verbindung gebracht werden. In einer Studie von Stern et al. (1995) wiesen Alzheimer-Patienten mit einem höheren Bildungsgrad ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko auf als Patienten mit einem niedrigeren Bildungsniveau. Der Erklärungsansatz hierfür ist ähnlich wie derjenige für den schnelleren kognitiven Leistungsabbau höher gebildeter Personen: Wenn die Gehirne von Patienten mit hoher Bildung bei der klinischen Erstmanifestation im Vergleich bereits deutlich stärker geschädigt sind, folgt daraus, dass diese Personen auch ein vergleichsweise höheres Mortalitätsrisiko aufweisen (Stern et al., 1995). Dieser Befund konnte allerdings durch verschiedene andere Studien nicht repliziert werden (Bruandet et al., 2008; Geerlings et al., 1997; Paradise et al., 2009).

Insgesamt sprechen die bisherigen Forschungsbefunde konsistent für einen wesentlichen Beitrag des Bildungsniveaus zur kognitiven Reserve. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu beachten, dass das Verständnis darüber, wie Bildung qualitativ zu bewerten ist, über verschiedene Studien hinweg teilweise erheblich variiert (Fratiglioni & Wang, 2007). Bei der Bildung handelt es sich um eine bereits früh im Lebenslauf erworbene Ressource, die die funktionelle Reservekapazität im Alter offenbar nachhaltig prägt. Doch auch später im Lebenslauf gestaltbare Ressourcen können das Demenzrisiko im höheren Erwachsenenalter beeinflussen, wie die folgenden Abschnitte zum Einfluss des sozioökonomischen Status und des Freizeitverhaltens zeigen.

2.5.5 Sozioökonomischer Status

Während der Zusammenhang zwischen Bildung und Demenzrisiko in nahezu allen epidemiologischen Studien bestätigt wird, sind die Forschungsergebnisse zum Einfluss des sozioökonomischen Status (SES) auf das Demenzrisiko bislang uneindeutig. Der SES wird hierbei als potenzieller, indirekt wirksamer Einflussfaktor und Teil der funktionellen Reserve diskutiert (Schröder & Pantel, 2011).

In der Literatur sprechen sich sowohl Studien für (Anttila et al., 2002; Stern et al., 1994) als auch gegen (Wilson et al., 2005) einen Zusammenhang zwischen einem höheren SES und

niedrigerem Demenzrisiko aus (Fratiglioni & Wang, 2007). Eine Erklärung für die uneindeutigen Ergebnisse könnte in der äußerst heterogenen Definition und Operationalisierung des sozioökonomischen Status begründet sein. So finden sich auf der einen Seite Studien, die den SES in der Kindheit rekonstruieren (Moceri et al., 2001), wohingegen andere Studien die sozioökonomische Situation im Erwachsenenalter berücksichtigen (Karp et al., 2004). Während manche Studien die berufliche Stellung im Erwachsenenalter als Surrogat für den sozioökonomischen Status nutzen, definieren andere diesen zusätzlich über Bildung und Haushaltseinkommen (Fratiglioni & Wang, 2007).

Dass gerade das Ausgangsalter, in dem der SES erhoben wurde, die Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen SES und Demenzrisiko entscheidend beeinflussen kann, verdeutlichen die Befunde von Anttila et al. (2002). In ihrer Untersuchung war ein niedriges Einkommen im höheren, nicht aber im mittleren Erwachsenenalter ein signifikanter Prädiktor für die Entstehung einer späteren Demenz. Bei Männern waren demenzielle Erkrankungen außerdem mit einem abfallenden Einkommen vom mittleren bis zum höheren Erwachsenenalter assoziiert. In diesem Zusammenhang stellt sich sicherlich die Frage nach dem Ursache-Wirkungsmechanismus: Ist ein niedriger SES im höheren Erwachsenenalter tatsächlich als ursächlicher Faktor für die Entstehung einer demenziellen Erkrankung zu bewerten oder handelt es sich hierbei vielmehr um die Folge einer beginnenden Demenz? Die Autoren der Studie gehen hinsichtlich dieser Frage von der Hypothese aus, dass ein niedrigeres Einkommen im Alter eher als Konsequenz denn als Ursache einer demenziellen Entwicklung zu bewerten ist.

Neben den bisher genannten methodischen Schwierigkeiten ist darüber hinaus zu beachten, dass Bildung und SES sicherlich in einem gewissen korrelativen Zusammenhang stehen (Whalley et al., 2004). Ein höheres Bildungsniveau macht es wahrscheinlicher, eine höhere berufliche Position und damit einen höheren SES zu erreichen. Entsprechend konnten einige Studien nur einen protektiven Effekt des sozioökonomischen Status feststellen, wenn das Bildungsniveau nicht als konfundierender Faktor in das statistische Modell aufgenommen wurde (Evans et al., 1997; Karp et al., 2004). Ob und in welchem Ausmaß der SES die funktionelle Reserve und das Demenzrisiko im Alter beeinflusst, bleibt somit bislang ungeklärt. Die Korrelation von Bildung und SES sollte jedoch bei der Interpretation entsprechender Forschungsergebnisse in jedem Fall berücksichtigt werden.

2.5.6 Freizeitaktivitäten

Ein weiterer Fokus der Alzheimer-Forschung liegt in der Berücksichtigung von Aktivitäts-Variablen. Freizeitaktivitäten werden als indirekt wirksame, dem eigenen Verhalten zugängliche Einflussfaktoren auf das Demenzrisiko im Alter diskutiert (Schröder & Pantel, 2011). Hauptanliegen ist hierbei die Suche nach protektiven sowie risikobehafteten Verhaltensweisen, um hieraus potenzielle Präventionsmöglichkeiten ableiten zu können. Studien geben Hinweise darauf, dass sowohl das Ausmaß als auch die Qualität von Freizeitaktivitäten mit dem Demenzrisiko in Zusammenhang stehen.

Freizeitaktivitäten lassen sich hierbei in verschiedene Bereiche unterteilen. Karp et al. (2006) differenzieren in ihrer Studie *kognitive, soziale und körperliche Komponenten* unterschiedlicher Freizeitaktivitäten. Die Ergebnisse ihrer Längsschnittuntersuchung sprechen dafür, dass Freizeitaktivitäten das Demenzrisiko vor allem dann senken können, wenn die entsprechenden Aktivitäten mindestens zwei der oben genannten Komponenten ansprechen. Nach einem Review von Fratiglioni & Wang (2007) zeigen die meisten Studien einen protektiven Effekt kognitiver, sozialer und körperlicher Aktivitäten auf das Demenzrisiko – vor allem dann, wenn diese drei Komponenten gemeinsam auftreten. In einem anderen Review kommen Scarmeas & Stern (2003) zu dem Schluss, dass bestimmte Freizeitaktivitäten zur kognitiven Reserve im Alter beitragen können. Sie betonen in diesem Zusammenhang vor allem den positiven Effekt sozialer und kognitiver Freizeitaktivitäten, wohingegen Middleton & Yaffe (2009) die Bedeutung kognitiver und körperlicher Aktivitäten hervorheben.

Auch fMRT Studien sprechen dafür, dass Personen mit einer aktiven kognitiven und sozialen Freizeitgestaltung hirnpathologische Veränderungen, wie sie bei der Alzheimer-Demenz auftreten, länger kompensieren können als andere (Scarmeas & Stern, 2003). Dieser Befund unterstützt die Hypothese, dass eine aktive Freizeitgestaltung zur funktionellen kognitiven Reserve beitragen kann, wobei vor allem kognitive sowie soziale Komponenten der Aktivitäten von Bedeutung zu sein scheinen.

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit werden Einzelbefunde zum Einfluss kognitiver, körperlicher und sozialer Aktivitäten auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das Demenzrisiko im Alter im Folgenden getrennt voneinander dargestellt.

2.5.6.1 Kognitive Freizeitaktivität

Nach einer Studie von Whalley et al. (2000) scheint bereits die kognitive Leistungsfähigkeit im Kindesalter mit dem späteren Demenzrisiko im höheren Erwachsenenalter assoziiert zu sein. Der Zusammenhang zwischen kognitiver Freizeitaktivität, kognitiver Leistungsfähigkeit und Demenzrisiko im höheren Erwachsenenalter wurde bereits in mehreren epidemiologischen Längsschnittstudien untersucht. Sie weisen trotz operationaler Unterschiede konsistent auf einen protektiven Effekt von kognitiv stimulierender Aktivität hin (Akbaraly et al., 2009; Evans et al., 1997; Karp et al., 2006; Scarmeas et al., 2001; Verghese et al., 2003; Wang et al., 2002; Wilson et al., 2002a; Wilson et al., 2002b).

In einer 5-jährigen prospektiven Längsschnittstudie untersuchten Wilson et al. (2007b) den Einfluss von kognitiven Freizeitaktivitäten auf das Alzheimer-Risiko. Am Ende des Beobachtungszeitraums konnte ein 2,6fach erhöhtes Risiko für kognitiv inaktive Probanden gegenüber aktiven Teilnehmern festgestellt werden. Umgekehrt berichten Akbaraly et al. (2009) ein um 61 % reduziertes Demenzrisiko für hoch gegenüber niedrig kognitiv aktiven Probanden innerhalb eines 4-jährigen Untersuchungszeitraums.

Hinsichtlich der Definition von kognitiver Aktivität besteht in der Forschungsliteratur bislang kein einheitlicher Konsens. So beinhalten sicherlich sehr viele Freizeitaktivitäten einen gewissen kognitiven Anteil, der sich allerdings nur schwer quantitativ darstellen lässt (Wilson & Bennett, 2003). Konkret stellt sich die Frage, bei welchen Freizeitaktivitäten tatsächlich primär kognitive Prozesse involviert sind, die auf eine aktive kognitive Stimulation schließen lassen. In bisherigen Studien wurden größtenteils Fragebögen zur Erfassung der Häufigkeit von kognitiven Freizeitaktivitäten genutzt. Hierbei wurden einerseits viele Items verwendet, die sicherlich eindeutig kognitive Prozesse erfordern (z. B. lesen oder Kreuzworträtsel lösen). Andererseits scheint die Verwendung anderer Items in diesem Zusammenhang fraglich. So wurden in verschiedenen Studien Freizeitaktivitäten wie „Fernsehen“ (Wilson et al., 2002a), „Reisen“ (Karp et al., 2006) oder „Radio hören“ (Wilson et al., 2002b) als kognitive Aktivitäten definiert, die jedoch sicherlich nicht notwendigerweise bzw. ausschließlich auf eine aktive kognitive Beteiligung schließen lassen. Von den entsprechenden Autoren wird in diesem Zusammenhang argumentiert, dass auch für diese Tätigkeiten gewisse Informationsverarbeitungsprozesse erforderlich sind (Wilson & Bennett, 2003).

Trotz des teilweise recht unterschiedlichen Verständnisses darüber, wie sich kognitive Aktivität definiert, sprechen die bisherigen Studienergebnisse konsistent für eine protektive Wirkung von kognitiver Freizeitgestaltung. Im Sinne des so genannten *use it or loose it-Prinzips* gehen die Autoren der Studien davon aus, dass eine lebenslange kognitive Forderung vor dem Abbau kognitiver Fähigkeiten im Alter schützen kann und dass bei regelmäßiger Übung selbst im hohen Alter noch protektive Effekte von kognitiver Aktivität nachweisbar sind (Hultsch et al., 1999). Durch eine kognitiv anregende Freizeitgestaltung findet eine aktive Nutzung des Gehirns statt, die vermutlich einen signifikanten Beitrag zu funktionellen Aspekten der kognitiven Reserve leistet.

2.5.6.2 Körperliche Freizeitaktivität

Der Zusammenhang von körperlicher Freizeitaktivität und Demenzrisiko wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während einige Studien die Hypothese stützen, dass körperliche Aktivität die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter verbessert und das Demenzrisiko reduziert, konnten andere Studien keinen entsprechenden Zusammenhang feststellen.

Grundsätzlich besteht zwischen kognitiven und körperlichen Abbauprozessen im Alter ein hoher korrelativer Zusammenhang (Tabbarah et al., 2002). So konnten Studien mit gesunden älteren Teilnehmern unter körperlich aktiven Probanden einen signifikant geringeren altersassoziierten kognitiven Leistungsabbau feststellen (Weuve et al., 2004; Yaffe et al., 2001). Dieser Zusammenhang scheint insbesondere für den Bereich der Exekutivfunktionen zuzutreffen (Churchill et al., 2002; Colcombe & Kramer, 2003).

Bei Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung konnte in körperlichen Trainingsstudien eine Verbesserung der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung erzielt werden (Lautenschlager et al., 2008; van Uffelen et al., 2008). Der positive Effekt von körperlicher Aktivität scheint hierbei von der Intensität der Aktivität abhängig zu sein. Kramer et al. (1999) konnten eine signifikante Verbesserung der exekutiven Funktionen bei Probanden feststellen, die ein Walking-Programm absolvierten, wohingegen Personen, die an einem Stretching-Programm teilnahmen, keine dahingehenden Verbesserungen zeigten. Die Autoren gehen davon aus, dass aerobes Training einen selektiven Effekt auf frontale und präfrontale Hirnregionen ausübt, die mit Exekutivfunktionen assoziiert sind. Diese Hypothese wurde durch eine Studie von Colcombe et al. (2006) bestätigt, die bei Probanden, die an einem aero-

ben Trainingsprogramm teilnahmen, eine Vergrößerung der grauen und weißen Hirnsubstanz in präfrontalen und temporalen Gehirnstrukturen feststellen konnten. Die zugrundeliegenden Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, Gehirnstrukturen und verbesserter kognitiver Leistungsfähigkeit erklären könnten, sind bislang jedoch unklar.

Während Studien mit gesunden älteren Teilnehmern bzw. LKB-Patienten konsistent einen positiven Effekt von körperlicher Freizeitaktivität auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachweisen konnten, sind bisherige Studien zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Alzheimer-Risiko recht inkonsistent. Der Großteil epidemiologischer Studien geht von der Hypothese aus, dass eine regelmäßige körperliche Betätigung den Beginn einer demenziellen Erkrankung verzögern kann (Larson et al., 2006). Dementsprechend konnten einige Studien einen signifikant protektiven Effekt von körperlicher Aktivität im Vorfeld der Entstehung demenzieller Erkrankungen feststellen (Abbott et al., 2004; Laurin et al., 2001; Lindsay et al., 2002; Podewils et al., 2005; Rovio et al., 2005; Yoshitake et al., 1995). Dies ist jedoch längst nicht für alle Studien der Fall (Verghese et al., 2003; Wilson et al., 2002b; Yamada et al., 2003).

Diese inkonsistenten Ergebnisse sind höchstwahrscheinlich auf erhebliche methodische Unterschiede zwischen den Studien zurückzuführen. So besteht bereits über die Definition von körperlicher Aktivität kein Konsens. Während manche Studien den Einfluss von Sportaktivität auf das Demenzrisiko untersuchen (Larson et al., 2006; Rovio et al., 2005), fokussieren andere Studien auf körperliche Aktivitäten mit vergleichsweise niedrigem Intensitätsniveau (Abbott et al., 2004). Auch finden sich Studien, die nicht-aerobe Aktivitäten wie Garten- und Hausarbeit als körperliche Aktivität definieren (Podewils et al., 2005; Verghese et al., 2003). Während sich die meisten Studien auf körperliche Freizeitaktivität konzentrieren, gibt es andere Studien, die zusätzlich körperliche Aktivität am Arbeitsplatz berücksichtigen (Yamada et al., 2003).

Aufgrund dieser heterogenen Definitionen sind heterogene Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen körperlicher Aktivität und Demenzrisiko nicht unwahrscheinlich: Eine Studie von Andel et al. (2008) kam zu dem Ergebnis, dass Gartenarbeit das Demenzrisiko ihrer Probanden um 37 % reduzierte, während regelmäßige Sportaktivität eine wesentlich höhere Risikoreduktion von 66 % zur Folge hatte. Dieses Ergebnis zeigt deutlich, dass

der Effekt von körperlicher Aktivität sicherlich über- oder unterschätzt werden kann bzw. von den Kriterien abhängt, die hierfür herangezogen werden.

Darüber hinaus ist es wichtig zu bedenken, in welcher Form körperliche Aktivitäten erfasst werden sollten. In bisherigen Studien wurden die Probanden meist in Form eines Fragebogens über ihre körperliche Aktivität befragt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass soziale Erwünschtheit bei der Beantwortung entsprechender Fragen eine wichtige Rolle spielen kann. Zusätzlich ist zu bedenken, dass Probanden eventuell vergessen, bestimmte Aktivitäten anzugeben, wenn sie diese eher unregelmäßig durchführen. Dieser Punkt ist besonders bzgl. retrospektiv erhobener Daten von Relevanz.

In bisherigen epidemiologischen Studien wurden objektive Maße körperlicher Aktivität kaum eingesetzt, obwohl sie nicht von den Bias-Problemen subjektiver Maße behaftet sind. Gerade Bias-Effekte könnten jedoch einen Erklärungsansatz für die bisher recht inkonsistenten Ergebnisse darstellen. Mit Hilfe von objektiven Maßen körperlicher Aktivität ist es nicht nur möglich, klassische Bias-Probleme subjektiver Maße zu umgehen: Ein Vergleich unterschiedlicher Aspekte der körperlichen Aktivität bzw. Fitness (z. B. koordinative Motorik vs. muskuläre Kraft) ermöglicht es außerdem, entsprechende Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter differenziert zu betrachten.

Insgesamt geben bisherige Studien durchaus Hinweise darauf, dass körperliche Freizeitaktivität die funktionelle Reservekapazität im Alter positiv beeinflusst. Diese Hypothese kann jedoch aufgrund der heterogenen Studienlage nicht als eindeutig belegt gelten.

2.5.6.3 Soziale Freizeitaktivität

Neben dem Einfluss von kognitiver und körperlicher Freizeitgestaltung wird in der Forschungsliteratur auch ein protektiver Effekt von sozialen Netzwerken bzw. Freizeitaktivitäten hinsichtlich demenzieller Erkrankungen diskutiert. Zu beiden Punkten liegen bislang noch vergleichsweise wenige Forschungsbefunde vor.

Ähnlich wie bei anderen bisher diskutierten Einflussfaktoren sind auch soziale Netzwerke und soziale Freizeitaktivitäten über verschiedene Studien hinweg sehr heterogen definiert. Als Surrogat für das *soziale Netzwerk* wurde in bisherigen Studien mehrfach der Familienstand

verwendet. In diesem Zusammenhang konnte beispielsweise ein reduziertes Demenzrisiko für verheiratete gegenüber nie verheirateten älteren Personen festgestellt werden (Helmer et al., 1999). Doch auch weitere Komponenten des sozialen Netzwerkes wie Familie und Freundschaften fanden in einigen Studien Berücksichtigung. In einer Studie von Fratiglioni et al. (2000) konnte in diesem Zusammenhang ein um 60 % erhöhtes Demenzrisiko bei denjenigen Probanden festgestellt werden, die ein vergleichsweise gering ausgeprägtes soziales Netzwerk aufwiesen. Hierbei scheinen vor allem qualitative Aspekte des sozialen Netzes eine wichtige Rolle zu spielen (Fratiglioni et al., 2000).

Als *soziale Freizeitaktivitäten* wurden in bisher publizierten Studien vor allem Aktivitäten bewertet, die sich vorwiegend durch eine Interaktion mit anderen Personen auszeichnen. Hierzu zählen beispielsweise das Treffen von Bekannten, Freunden und Verwandten oder Vereinsaktivitäten (Karp et al., 2006). In den bisher publizierten längsschnittlichen Studien konnte hierbei ein Zusammenhang zwischen einem höheren Ausmaß an sozialer Freizeitgestaltung und einem damit verbundenen reduzierten Demenzrisiko bzw. geringeren kognitiven Leistungsabbau festgestellt werden (Barnes et al., 2004; Karp et al., 2006; Wang et al., 2002). Umgekehrt wurde das Fehlen von sozialen Beziehungen als Risikofaktor für kognitive Einschränkungen im Alter beschrieben (Bassuk et al., 1999). Entsprechend wurde in einer Studie von Wilson et al. (2007a) ein mehr als doppelt so hohes Alzheimer-Risiko bei Probanden festgestellt, die angaben, sich im Alter einsam und isoliert zu fühlen. Barnes et al. (2004) berichten in ihrer 5-jährigen Längsschnittstudie einen um 39 % bzw. 91 % geringeren kognitiven Leistungsabbau für Probanden mit ausgeprägten sozialen Netzwerken bzw. Aktivitäten. Neben diesen Befunden finden sich in der Literatur jedoch auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen sozialen Freizeitaktivitäten und Alzheimer-Risiko bzw. kognitivem Leistungsabbau feststellen konnten (Akbaraly et al., 2009; Wang et al., 2006).

Auch bei der Analyse des Einflusses von sozialen Netzwerken bzw. Freizeitaktivitäten auf das Demenzrisiko stellt sich die Frage nach dem Ursache-Wirkungszusammenhang. Sind gering ausgeprägte soziale Netzwerke tatsächlich Ursache oder vielmehr Folge einer beginnenden demenziellen Entwicklung? Auch der zugrundeliegende Wirkmechanismus ist bislang ungeklärt. Eine Hypothese besteht in diesem Zusammenhang darin, dass soziale Kontakte unter anderem auch kognitiv stimulierend wirken und somit indirekt zu einem höheren Ausmaß an kognitiver Reserve beitragen (Schröder & Pantel, 2011).

Insgesamt sprechen bisherige Forschungsbefunde überwiegend für die Hypothese, dass soziale Freizeitaktivitäten die funktionelle kognitive Reserve stärken und somit zu einem reduzierten Demenzrisiko im Alter beitragen können. Jedoch kann diese Aussage aufgrund der bisherigen Studienlage noch nicht als eindeutig belegt gelten.

2.5.7 Genussmittel und Ernährung

Zu den indirekt wirksamen und durch das eigene Verhalten beeinflussbaren Risikofaktoren für demenzielle Erkrankungen zählen der Umgang mit Genussmitteln – wie Alkohol, Koffein und Nikotin – und das Ernährungsverhalten.

Während ein akuter und chronisch übermäßiger *Alkoholkonsum* die Funktionsfähigkeit des Gehirns nachhaltig schädigen kann, berichten Studien andererseits eine Schutzfunktion von leichtem bis mäßigem Alkoholkonsum, der zum Erhalt der kognitiven Fähigkeiten im Alter beitragen kann (Bickel, 2005; Lee et al., 2010). Trotz der möglichen Schutzfunktion ist ein leichtgradiger Alkoholkonsum aufgrund der individuellen Vulnerabilität für Suchtentwicklungen und organische Folgeschädigungen jedoch offensichtlich nicht als primärpräventive Maßnahme empfehlenswert (Schröder & Pantel, 2011).

Hinsichtlich des Konsums von *Koffein* berichten bisherige Studien einen positiven Zusammenhang zwischen dem Konsum von koffeinhaltigem Kaffee und einem reduzierten Demenzrisiko (de Mendonca & Cunha, 2010). Allerdings kann eine präventive Wirkung nach aktueller Studienlage noch nicht als eindeutig belegt gelten.

Der Zusammenhang zwischen *Nikotin* und der kognitiven Entwicklung im Alter stellt sich hingegen eindeutiger dar. Als potentes Gefäßgift trägt Nikotin zu mikro- und makroangiopathischen Enzephalopathien bei und stellt somit ein Risiko für die individuelle kognitive Leistungsfähigkeit dar (Schröder & Pantel, 2011). Auch ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entstehung der Alzheimer-Demenz wird diskutiert, wobei hierzu bislang widersprüchliche Befunde vorliegen (Bickel, 2005). In einem Review kommen Lee et al. (2010) allerdings insgesamt zu dem Schluss, dass Raucher einem signifikant höheren Demenzrisiko unterliegen.

Aufgrund methodischer Schwierigkeiten existieren bezüglich des Einflusses von *Ernährungsgewohnheiten* auf das Alzheimer-Risiko keine eindeutigen Befunde. Studien weisen aber dar-

auf hin, dass eine hohe Kalorienaufnahme und Fettzufuhr das Risiko für eine Alzheimer-Demenz erhöhen (Lee et al., 2010; Luchsinger et al., 2002). Dagegen soll die so genannte *mediterrane Kost* mit einem regelmäßigen Verzehr von Obst, Gemüse, Fisch und Omega-3-fettsäurehaltigen Lebensmitteln das Demenzrisiko signifikant reduzieren (Barberger-Gateau et al., 2007; Scarmeas et al., 2009; Scarmeas et al., 2006). In diesem Zusammenhang wird insbesondere die positive Wirkung von Fisch und Omega-3-Fettsäuren betont (Morris et al., 2003).

Die Forschungsbefunde sprechen insgesamt für die Hypothese, dass das Demenzrisiko durch das individuelle Ernährungsverhalten und verschiedene Genussmittel beeinflusst werden kann. Demnach könnten entsprechende Verhaltensweisen auch mit der kognitiven Reservekapazität im Alter assoziiert sein.

2.5.8 Chronische Erkrankungen

Für eine Reihe von körperlichen Erkrankungen wird ein direkter Bezug zur Entstehung von demenziellen Erkrankungen angenommen. Eine Hypothese besteht in diesem Zusammenhang darin, dass das Vorliegen entsprechender Erkrankungen über eine Reduktion der zerebralen Reserve des Gehirns zu einem erhöhten Demenzrisiko führt.

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung demenzieller Erkrankungen gelten hierbei die arterielle Hypertonie, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Infarkte (Middleton & Yaffe, 2009; Schröder & Pantel, 2011). Außerdem wird ein Zusammenhang mit Diabetes Mellitus (Toro et al., 2009), Hypercholesterinämie (Solomon et al., 2007), Adipositas (Gustafson et al., 2009) und Schädelhirntraumata bzw. Kopfverletzungen vermutet (Schröder & Pantel, 2011).

Sowohl die Entstehung als auch der Verlauf der genannten Erkrankungen können zumindest teilweise und bis zu einem gewissen Grad durch individuelle Verhaltensweisen beeinflusst werden. Entsprechende Befunde sind daher für die Empfehlung demenzpräventiver Maßnahmen sicherlich von hoher praktischer Bedeutsamkeit.

2.5.9 Zusammenfassung

Epidemiologische Studien stehen zunehmend vor der Aufgabe, Risiko- und protektive Faktoren im Vorfeld der Entstehung demenzieller Erkrankungen zu identifizieren. Trotz der Zunahme an statistischen Erkenntnissen in diesem Bereich bleibt die Frage offen, welche zugrundeliegenden Wirkmechanismen dazu führen, dass bestimmte Verhaltensweisen (z. B. eine aktive Freizeitgestaltung) zu einem reduzierten Demenzrisiko beitragen (Lövdén et al., 2010).

In der aktuellen Forschungsliteratur wird eine Vielzahl potenzieller Risiko- und Schutzfaktoren hinsichtlich der Entstehung demenzieller Erkrankungen diskutiert. In diesem Zusammenhang wird zunehmend auf das Konzept der kognitiven Reserve verwiesen. Die kognitive Reserve bezeichnet eine vermutete Kapazität des Gehirns, Schädigungen – wie sie etwa bei Demenzen auftreten – bis zu einem gewissen Grad kompensieren zu können. Während protektive Effekte von Bildung und kognitiver Aktivität bereits in zahlreichen Studien bestätigt wurden, ist die Befundlage hinsichtlich anderer Faktoren – wie dem sozioökonomischen Status und der körperlichen Freizeitaktivität – noch relativ uneindeutig.

Insgesamt besteht in der Forschungsliteratur bislang noch kein Konsens darüber, welche Variablen bzw. individuellen Verhaltensweisen tatsächlich zur kognitiven Reserve beitragen und wie man diese am besten messen und operationalisieren kann (Corral et al., 2006). So sind neben den bereits diskutierten Faktoren sicherlich zusätzliche Variablen denkbar, die zur kognitiven Reserve beitragen könnten.

Aktuelle Forschungsergebnisse sprechen beispielsweise dafür, dass auch sprachliche Fähigkeiten, Zweisprachigkeit und der Erwerb von Fremdsprachen die kognitive Reserve nachhaltig beeinflussen können (Bialystok et al., 2007; Craik et al., 2010). So wurden im Rahmen der Nonnen-Studie handschriftliche Lebensläufe untersucht, die zum Zeitpunkt des Eintritts in den Orden verfasst wurden. Anhand sprachwissenschaftlicher Analysen konnte eine geringere linguistische Kompetenz bei denjenigen Nonnen festgestellt werden, die im späteren Lebensverlauf eine geringere neuropsychologische Leistungsfähigkeit aufwiesen bzw. eine Alzheimer-Demenz entwickelten. Dieser Zusammenhang wurde durch neuropathologische Befunde zusätzlich unterstützt (Snowdon et al., 2000; Snowdon et al., 1996). Somit bietet die Theorie der kognitiven Reserve durchaus Raum für eine Ergänzung um weitere protektive Faktoren.

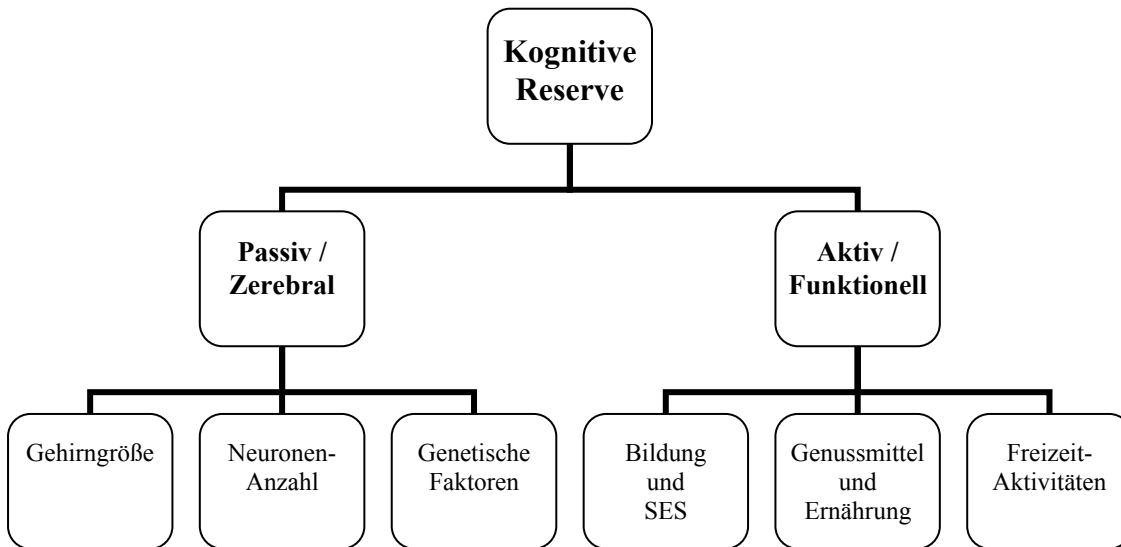


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des Reservekonzepts

(modifiziert nach Sattler & Schröder, im Druck)

Eine mögliche schematische Darstellung bisheriger Befunde zum Konzept der kognitiven Reserve ist in Abbildung 2.1 wiedergegeben. Demnach setzt sich die kognitive Reserve sowohl aus zerebralen als auch funktionellen Aspekten zusammen. Während Faktoren wie Gehirngröße und genetische Disposition die zerebrale Reserve bedingen, tragen individuell im Lebenslauf gestaltbare Ressourcen wie das Bildungs- und Aktivitätsniveau zur funktionellen Reserve bei. Die zusammenfassende Darstellung bisheriger Studienergebnisse zum Einfluss von Risiko- und protektiven Faktoren auf das Demenzrisiko legt hierbei die Vermutung nahe, dass sowohl früh als auch im höheren Erwachsenenalter gestaltbare Ressourcen das Demenzrisiko im Alter signifikant beeinflussen können.

Wie bereits erwähnt, besteht in der Forschungsliteratur insgesamt bislang noch kein Konsens darüber, welche Faktoren das Ausmaß an zerebraler und funktioneller Reserve im Alter genau bedingen und inwiefern diese interagieren. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einen Beitrag zur Schließung dieser Forschungslücke zu leisten und mit ihren Ergebnissen zur aktuellen Präventionsdiskussion beizutragen. Welche Faktoren sind für die Konstitution der kognitiven Reserve im Alter entscheidend? In welchem Zusammenhang stehen diese Faktoren? Gibt es einen Hauptfaktor – wie etwa Bildung –, der die kognitive Reserve entscheidend determiniert? Auf diese Fragen soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingegangen werden.

3 Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss von unterschiedlichen, potenziell zur kognitiven Reserve beitragenden Variablen auf das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der *Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters* (ILSE – s. Abschnitt 4.1) untersucht werden. Bislang herrscht in der einschlägigen Forschungsliteratur noch kein Konsens darüber, welche Faktoren die kognitive Reserve bedingen und ob diese Faktoren bereits früh im Lebenslauf determiniert werden oder auch noch im späteren Lebenslauf erworben werden können. Auch über die Interaktion entsprechender Variablen ist bislang wenig bekannt.

Für die Analyse von Risiko- und protektiven Faktoren im Vorfeld demenzieller Erkrankungen eignen sich insbesondere epidemiologische Längsschnittstudien, die ihre Teilnehmer über einen längeren Beobachtungszeitraum mehrfach untersuchen. Im Rahmen der ILSE wurden Probanden einer repräsentativen Geburtsjahrgangskohorte (*1930-1932) innerhalb eines 12-jährigen Zeitraums zu bislang drei Messzeitpunkten (t1: 1993-1996, t2: 1997-2000, t3: 2005-2008) untersucht. Die Altersverlaufsdaten dieser Kohorte eignen sich ausgesprochen gut für die Analyse von potenziell zur kognitiven Reserve beitragenden Variablen. Hierfür liegen Daten zum Bildungsniveau, sozioökonomischen Status und Freizeitverhalten sowie verschiedene genetische Parameter der Teilnehmer vor. Es ergeben sich folgende Fragestellungen und damit verbundene Hypothesen:

3.1 Fragestellung 1: Bildung und kognitive Beeinträchtigung

Stellt das in jungen Jahren erworbene Bildungsniveau einen Prädiktor für die kognitive Entwicklung im höheren Erwachsenenalter dar?

Zunächst soll im Rahmen der ersten Fragestellung überprüft werden, inwiefern das Bildungsniveau der Studienteilnehmer mit deren LKB- / AD-Risiko im höheren Erwachsenenalter assoziiert ist. Hierfür werden sowohl der formal erzielte Schulabschluss als auch der Ausbildungsabschluss der Probanden berücksichtigt und mit dem kognitiven Status zum dritten Messzeitpunkt in Bezug gesetzt.

Aufgrund der bisherigen Studienlage (s. Abschnitt 2.5.4) ist davon auszugehen, dass ein vergleichsweise hohes Bildungsniveau – über eine Erhöhung der funktionellen kognitiven Reservekapazität – mit einem signifikant reduzierten LKB- / AD-Risiko einhergeht.

Hypothese 1: Probanden mit einem hohen Bildungsniveau weisen zum dritten Messzeitpunkt ein signifikant geringeres LKB- / AD-Risiko auf als Probanden mit vergleichsweise niedrigem Bildungsniveau.

3.2 Fragestellung 2: Sozioökonomischer Status und kognitive Beeinträchtigung

Ist der sozioökonomische Status im mittleren Erwachsenenalter mit dem LKB- / AD-Risiko im höheren Erwachsenenalter assoziiert?

Im Rahmen der zweiten Fragestellung soll überprüft werden, inwiefern der sozioökonomische Status der Probanden mit deren LKB- / AD-Risiko in Zusammenhang steht. Zur Bestimmung des sozioökonomischen Status werden Angaben zum Gesamtnettohaushaltseinkommen zu t1 genutzt und mit dem kognitiven Status zu t3 verknüpft.

Bisherige Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und Demenzrisiko fallen recht widersprüchlich aus (s. Abschnitt 2.5.5). Während sich manche Studien für einen protektiven Effekt günstiger ökonomischer Verhältnisse aussprechen, gehen andere Studien von keinem entsprechenden Zusammenhang aus. Hierbei wird insbesondere kontrovers diskutiert, inwiefern das Bildungsniveau entsprechende Ergebnisse moderierend beeinflusst. Es bleibt unklar, ob sozioökonomische Verhältnisse einen eigenständigen Prädiktor für die kognitive Entwicklung im Alter darstellen oder ob entsprechende Effekte durch das hiermit assoziierte Bildungsniveau überlagert und erklärt werden können.

Hypothese 2a: Probanden mit einem hohen sozioökonomischen Status zu t1 weisen ein signifikant geringeres Risiko für kognitive Beeinträchtigungen zu t3 auf als Probanden mit niedrigem sozioökonomischen Status.

Hypothese 2b: Bildungsniveau und sozioökonomischer Status sind signifikant korreliert. Der protektive Effekt des sozioökonomischen Status wird unter Berücksichtigung des Bildungsniveaus deutlich reduziert, bleibt jedoch bestehen.

3.3 Fragestellung 3: Kognitive Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Führt die Ausübung von kognitiv aktivierenden Freizeitaktivitäten im mittleren Erwachsenenalter zu einem reduzierten Risiko für kognitive Beeinträchtigungen im höheren Erwachsenenalter?

Im Rahmen der dritten Fragestellung soll überprüft werden, inwiefern kognitiv aktivierende Freizeitaktivitäten das LKB- / AD-Risiko der Studienteilnehmer beeinflussen. Hierfür werden Daten zur kognitiven Freizeitgestaltung des ersten Messzeitpunktes (t1) mit dem kognitiven Status der Probanden zum dritten Messzeitpunkt (t3) in Bezug gesetzt. Bei der Analyse dieses Zusammenhangs werden potenziell konfundierende Variablen berücksichtigt. Hierzu zählen das Bildungsniveau, der sozioökonomische Status, das Geschlecht sowie depressive Symptome.

Auf Grundlage bisheriger Studienergebnisse (s. Abschnitt 2.5.6.1) ist davon auszugehen, dass die Ausübung von kognitiv fordernden Freizeitaktivitäten – über eine Erhöhung der kognitiven Reservekapazität – das Demenzrisiko im Altersverlauf senken kann. Auch für die ILSE-Population wird daher die Hypothese angenommen, dass Probanden mit einem hohen Ausmaß an kognitiver Freizeitaktivität zu t1 ein signifikant geringes LKB- / AD-Risiko zu t3 aufweisen als Probanden mit einer niedrigen Ausprägung von kognitiver Aktivität.

Hypothese 3a: Probanden, die angeben, in ihrer Freizeit hoch kognitiv aktiv zu sein, weisen im Vergleich zu niedrig aktiven Probanden ein signifikant reduziertes Risiko auf, im Studienverlauf eine kognitive Beeinträchtigung zu entwickeln.

Hypothese 3b: Der protektive Effekt eines hohen kognitiven Aktivitätsniveaus bleibt auch unter Berücksichtigung potenziell konfundierender Variablen bestehen.

3.4 Fragestellung 4: Körperliche Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Inwiefern beeinflusst körperliche Aktivität über die Lebensspanne (Kindheit bis mittleres Erwachsenenalter) das LKB- / AD-Risiko im höheren Erwachsenenalter?

Bestehen in diesem Zusammenhang Unterschiede hinsichtlich der Aussagekraft von subjektiv gegenüber objektiv gemessenen Parametern?

Im Rahmen der vierten Fragestellung wird der längsschnittliche Einfluss von körperlicher bzw. sportlicher Freizeitaktivität (t1) auf das LKB- / AD-Risiko (t3) untersucht. Hierbei wird sowohl der Einfluss von subjektiv eingeschätzter sportlicher Aktivität als auch objektiv messbarer körperlicher Fitness unter Berücksichtigung konfundierender Variablen überprüft.

Die bisherige Studienlage zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Demenzrisiko ist noch relativ uneindeutig (s. Abschnitt 2.5.6.2). So sprechen sich sowohl Studien für als auch gegen einen entsprechenden Zusammenhang aus. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird von der Hypothese ausgegangen, dass die bisher publizierten, sich teilweise widersprechenden Befunde zu einem großen Teil auf methodische Unterschiede zwischen den Studien zurückzuführen sind. Um diese Hypothese zu überprüfen, werden sowohl subjektive als auch objektive Maße der körperlichen Aktivität (t1) mit dem LKB- / AD-Risiko (t3) der ILSE-Probanden in Bezug gesetzt und analysiert.

Hypothese 4a: Probanden mit einem vergleichsweise höheren Ausmaß an subjektiv eingeschätzter körperlicher Aktivität bzw. objektiv erfasster körperlicher Fitness weisen längsschnittlich ein signifikant geringeres LKB- / AD-Risiko auf.

Hypothese 4b: Im Vergleich zu subjektiven Angaben sind objektive Kriterien für körperliche Fitness besser als Prädiktor für das LKB- / AD-Risiko im höheren Erwachsenenalter geeignet, da sie eine deutlich höhere Reliabilität aufweisen.

3.5 Fragestellung 5: Soziale Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Stellen Freizeitaktivitäten mit einem hohen Ausmaß an sozialer Interaktion im mittleren Erwachsenenalter einen signifikanten Prädiktor für die kognitive Entwicklung im höheren Erwachsenenalter dar?

Im Rahmen der fünften Fragestellung wird untersucht, inwiefern die Ausübung von sozialen Freizeitaktivitäten (t1) mit dem LKB- / AD-Risiko (t3) der ILSE-Probanden im Zusammenhang steht. Potenziell konfundierende Variablen (Bildung, sozioökonomischer Status, Geschlecht, depressive Symptome) werden dabei berücksichtigt.

Die bisherige Studienlage (s. Abschnitt 2.5.6.3) spricht trotz Vorlage widersprüchlicher Befunde überwiegend für die Hypothese, dass Personen mit einem höheren Ausmaß an sozialen Freizeitaktivitäten einem vergleichsweise geringeren Demenzrisiko unterliegen.

Hypothese 5: Probanden mit einem hohen Ausmaß an sozialer Aktivität sind längsschnittlich besser vor der Entstehung einer kognitiven Beeinträchtigung geschützt als Personen, die ein niedriges Ausmaß an sozialer Aktivität aufweisen.

3.6 Fragestellung 6: Einfluss neurobiologischer Faktoren

Inwiefern beeinflussen genetische Parameter das LKB- / AD-Risiko im höheren Erwachsenenalter?

Im Rahmen der sechsten Fragestellung wird überprüft, ob genetische Parameter das LKB- / AD-Risiko in der ILSE-Population beeinflussen. Für eine Substichprobe liegen hierzu die Ausprägungen der Gene Apo-E und COMT vor.

Bisherige Befunde zum Einfluss von genetischen Faktoren auf das Alzheimer-Risiko sprechen konsistent dafür, dass das Vorliegen des Apo-E- ϵ 4-Genotyps einen Risikofaktor für die Entstehung von demenziellen Erkrankungen im Alter darstellt (s. Abschnitt 2.5.2.1). Für das COMT-Gen liegen hierzu bislang nur vereinzelte Befunde vor. Jedoch wurde in Studien mit gesunden Probanden mehrfach festgestellt, dass der VAL/VAL-Genotyp im Vergleich zum VAL/MET- bzw. MET/MET-Genotyp mit geringeren neuropsychologischen Testleistungen assoziiert ist (s. Abschnitt 2.5.2.2).

Hypothese 6a: Probanden mit mindestens einem Apo-E- ϵ 4-Allel weisen ein signifikant höheres Risiko auf, im Studienverlauf an einer LKB bzw. AD zu erkranken. ϵ 4-Träger sind dementsprechend auch häufiger in den beiden Patientengruppen vertreten.

Hypothese 6b: Aufgrund der vergleichsweise geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit von VAL/VAL-Trägern wird angenommen, dass das Vorliegen dieses Genotyps einen Risikofaktor für kognitive Erkrankungen im höheren Erwachsenenalter darstellt. Der VAL/VAL-Genotyp sollte daher in den Patientengruppen entsprechend häufiger vertreten sein als in der gesunden Kontrollgruppe.

3.7 Fragestellung 7: Interaktion der Variablen

Welcher der in dieser Arbeit untersuchten Parameter stellt den stärksten Prädiktor für die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung im höheren Erwachsenenalter dar?

In welchem interaktionellen Zusammenhang stehen die untersuchten Parameter?

Im Rahmen der siebten Fragestellung wird überprüft, welcher der untersuchten Parameter den besten Prädiktor für den kognitiven Status zum dritten Messzeitpunkt darstellt. Darüber hinaus ist von Interesse, ob und inwiefern die untersuchten Parameter in einem interaktionellen Zusammenhang stehen. Hierfür werden Bildung, sozioökonomischer Status, Freizeitaktivitäten und genetische Parameter in ein gemeinsames Modell integriert und mit dem kognitiven Status zu t3 in Bezug gesetzt. Auch hier finden potenziell konfundierende Variablen Berücksichtigung.

Aufgrund der bisherigen Studienlage ist davon auszugehen, dass die untersuchten Parameter einzeln betrachtet jeweils signifikant mit dem LKB- / AD-Risiko der Probanden assoziiert sind. Inwiefern diese Zusammenhänge jedoch in einem gemeinsamen Modell bestehen bleiben, ist fraglich. Bisherige Studienergebnisse liefern allerdings Hinweise darauf, dass vor allem das Bildungsniveau einen robusten Prädiktor für die kognitive Entwicklung im Alter darstellt.

Hypothese 7: Sowohl Bildung, sozioökonomischer Status und genetische Faktoren als auch kognitive, körperliche und soziale Aspekte von Freizeitaktivitäten beeinflussen das LKB- / AD-Risiko im Alter. In einem gemeinsamen Modell wird vor allem der Einfluss des Bildungsniveaus deutlich, das mit dem sozioökonomischen Status und dem Freizeitverhalten assoziiert ist.

4 Material und Methode

4.1 Interdisziplinäre Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE)

Als Grundlage für die vorliegende Arbeit konnten Daten der *Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters* (ILSE) genutzt werden. Studiendesign, Untersuchungsmaterialien und deren Bezug zum Konzept der kognitiven Reserve werden im Folgenden dargestellt.

4.1.1 Studiendesign

Die ILSE-Studie wurde von Prof. Dr. Dr. h.c. Ursula Lehr und Prof. Dr. Hans Thomae initiiert und seit 1993 durch das Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ) sowie durch das Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg (MWK) gefördert (Martin & Martin, 2000). Für die Durchführung der Studie liegt ein Ethik-Votum der Universität Heidelberg vor. Das Ziel der Studie besteht darin, Bedingungsfaktoren für ein gesundes Altern zu erforschen. Hierbei werden sowohl individuelle, gesellschaftliche als auch materielle Aspekte berücksichtigt. Im Rahmen der Studie wird besonderer Wert auf eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit gelegt, die einerseits der interdisziplinären Grundlagenforschung dient und andererseits eine wichtige Bedeutung für die Entwicklung präventiver Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität im mittleren und höheren Erwachsenenalter aufweist.

Die ILSE zeichnet sich vor allem durch ihr repräsentatives und populationsbasiertes Studiendesign aus. Die Daten der Studie werden in zwei Studienzentren mit Standorten in Ost- und Westdeutschland (Leipzig und Heidelberg) erhoben. Die Stichprobe setzt sich aus zwei Geburtsjahrgangskohorten zusammen, deren Teilnehmer zwischen 1930-1932 (K30) bzw. 1950-1952 (K50) geboren sind. Das Studiendesign ermöglicht somit einen Vergleich der Altersentwicklung zweier Geburtskohorten in Deutschland, die sicherlich sehr unterschiedliche materielle und zeitgeschichtliche Rahmenbedingungen erfuhren. Darüber hinaus wird eine differenzierte Betrachtung des Übergangs vom mittleren in das höhere Erwachsenenalter ermöglicht.

Die Rekrutierung der Probanden wurde mit Hilfe der Einwohnermeldeämter der jeweiligen Städte durchgeführt. Für jedes Zentrum wurde eine zufällige Adressstichprobe (N = 4000)

gezogen, die nach Geschlecht und Geburtskohorte stratifiziert wurde. Insgesamt wurden im Rahmen des ersten Messzeitpunktes 502 Teilnehmer für die jüngere Jahrgangskohorte (K50) und 500 Teilnehmer für die ältere Jahrgangskohorte (K30) rekrutiert. Die Probanden stammen jeweils zur Hälfte aus Heidelberg. Männer sind in beiden Kohorten aufgrund des Längsschnittdesigns leicht überrepräsentiert (52 % Männer vs. 48 % Frauen). Abgesehen von einem geringfügig höheren Bildungsgrad ist die Repräsentativität der ILSE-Stichprobe hinsichtlich des Familienstands, des Haushaltsnettoeinkommens und des Wohnstatus für die gewählten Geburtsjahrgänge gewährleistet.

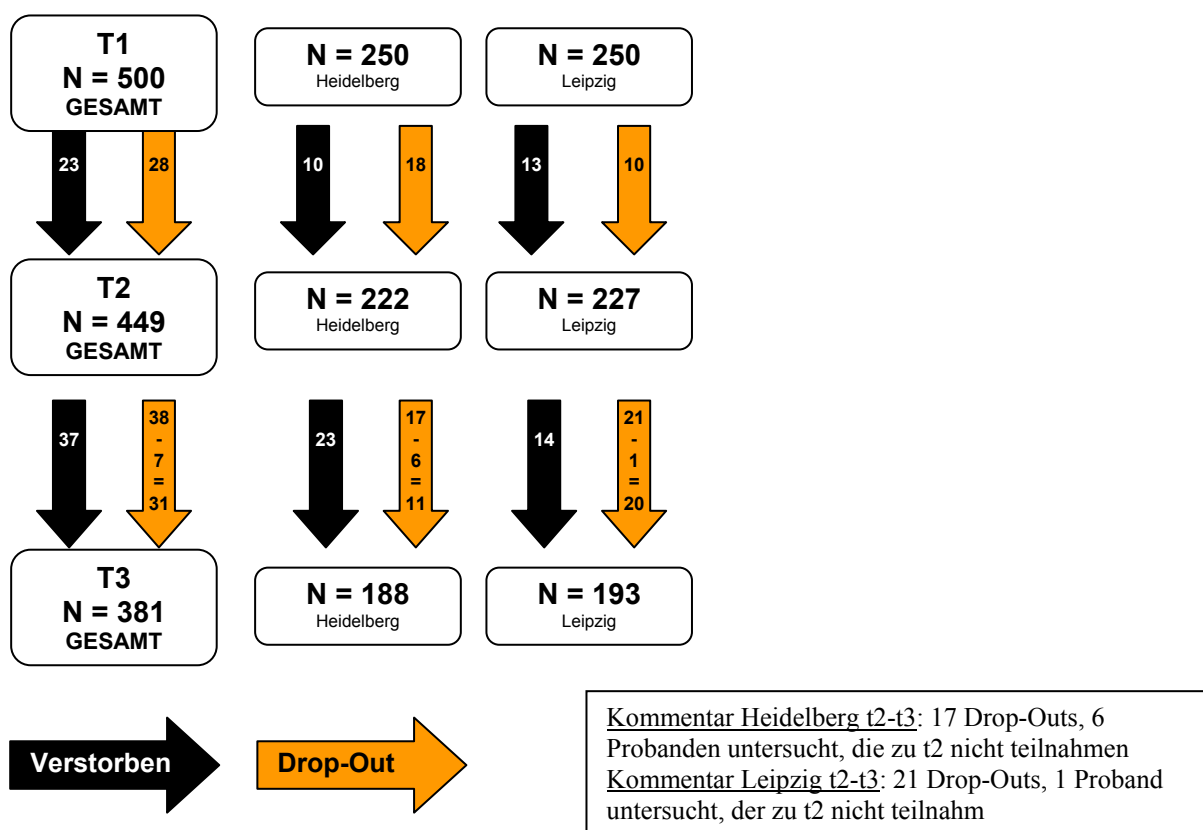


Abbildung 4.1: ILSE-Teilnehmerzahlen der Kohorte K30

Vor Beginn der Untersuchungen wurden die Probanden mit dem Ablauf der Studie vertraut gemacht. Von jedem Probanden wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme eingeholt. Bislang wurden die Studienteilnehmer zu drei Messzeitpunkten untersucht (t1: 1993-1996, t2: 1997-2000, t3: 2005-2008). Eine weitere Erhebung ist derzeit in Planung und soll voraussichtlich im Jahr 2013 beginnen. Der geplante vierte Messzeitpunkt ist vor allem deswegen besonders hervorzuheben, da die jüngere Kohorte (K50) zu diesem

Zeitpunkt das Ausgangsalter der älteren Kohorte (K30) zum ersten Messzeitpunkt erreichen wird. Dadurch wird im deutschsprachigen Raum erstmals die Untersuchung von Kohorteneffekten im Altersverlauf ermöglicht.

Insgesamt nahmen zum ersten Messzeitpunkt (t1) 500 Heidelberger und 502 Leipziger an der ILSE-Studie teil. Zum zweiten Messzeitpunkt (t2) konnten 896 Probanden erneut für die Untersuchungen gewonnen werden. Zum dritten Messzeitpunkt (t3) nahmen insgesamt 789 Probanden erneut an der Erhebung teil, was einer sehr hohen Rücklaufquote von 78,7 % der Ausgangsstichprobe entspricht (s. Abbildung 4.1 & Abbildung 4.2). Die differenzierte Entwicklung der Teilnehmerzahlen wird im Folgenden getrennt für die beiden Jahrgangskohorten dargestellt.

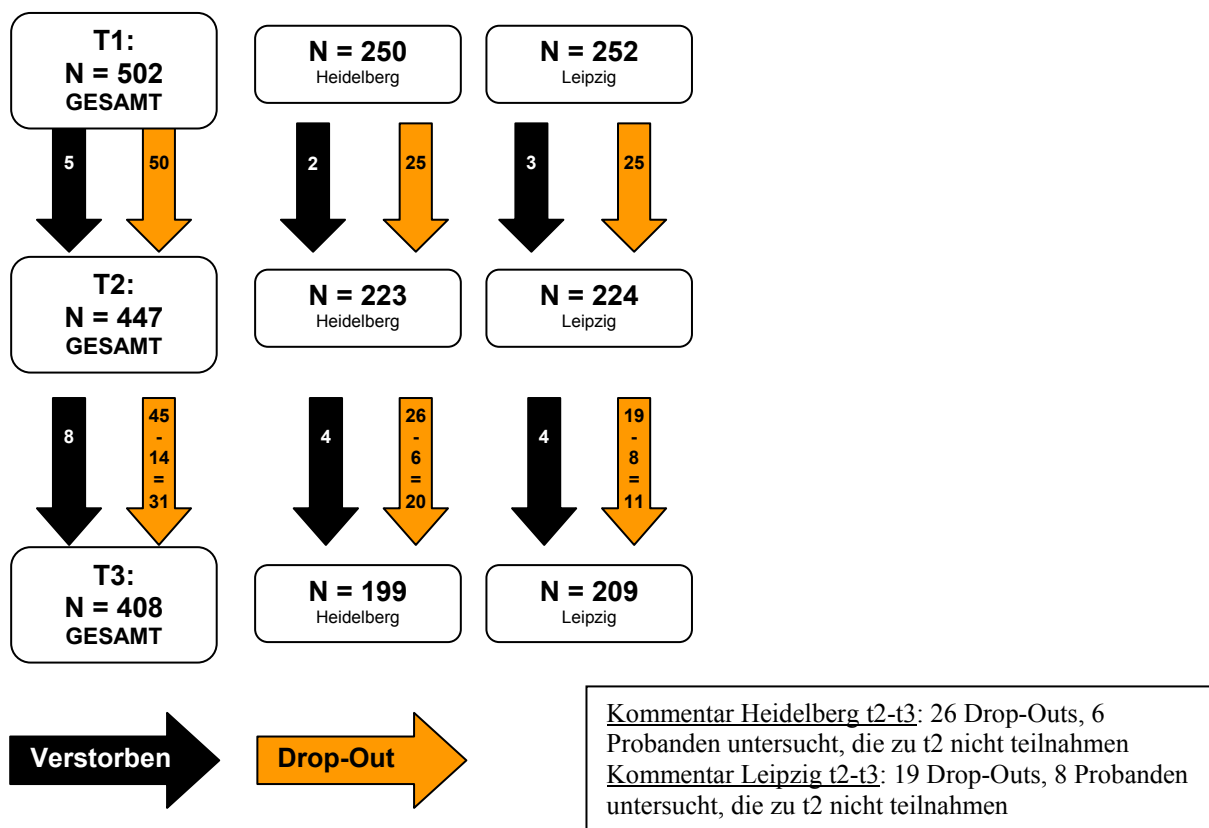


Abbildung 4.2: ILSE-Teilnehmerzahlen der Kohorte K50

4.1.2 Entwicklung der Teilnehmerzahlen der Kohorte K30

Zu t1 nahmen insgesamt 500 Probanden an der ILSE teil, die zwischen 1930-1932 geboren sind (K30 – s. Abbildung 4.1). Hiervon stammt jeweils die Hälfte aus Heidelberg bzw. Leip-

zig. Zu t2 konnten 449 Probanden der K30 erneut für die Untersuchungen gewonnen werden (HD: N = 222; LE: N = 227). Zwischen t1 und t2 verstarben insgesamt 23 Probanden (HD: N = 10; LE: N = 13). 28 Probanden nahmen aus verschiedenen Gründen nicht mehr an den Untersuchungen teil (Drop-Out, s. u.).

Zu t3 konnten insgesamt 381 Probanden der Ausgangsstichprobe erneut für die ILSE-Untersuchungen gewonnen werden. Zwischen t2 und t3 verstarben 37 Probanden (HD: N = 23; LE: N = 14). Insgesamt 38 der zu t2 untersuchten Probanden nahmen nicht mehr an der Studie teil. Allerdings konnten zu t3 insgesamt 7 Probanden erneut rekrutiert werden, die zu t2 nicht an der Studie teilgenommen hatten.

Von den insgesamt 119 Drop-Outs zwischen t1 und t3 verstarben somit 60 Probanden. 13 der 59 weiteren Nichtteilnehmer waren verzogen. 19 Probanden nahmen aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr an der ILSE teil. 15 Probanden gaben an, kein Interesse mehr an einer Studienteilnahme zu haben. Weitere 12 Probanden nannten sonstige Gründe (z. B. Pflegebedürftigkeit des Ehepartners) für ihre Nichtteilnahme.

4.1.3 Entwicklung der Teilnehmerzahlen der Kohorte K50

Zum ersten Messzeitpunkt nahmen insgesamt 502 Probanden der jüngeren Jahrgangskohorte an den Erhebungen teil (K50 – s. Abbildung 4.2). Hiervon stammten 250 Probanden aus Heidelberg und 252 Probanden aus Leipzig. Zu t2 nahmen 447 Probanden erneut an der ILSE teil. Zwischenzeitlich waren 5 Probanden verstorben. 50 Probanden nahmen aus verschiedenen Gründen nicht mehr an den Untersuchungen teil (Drop-Out, s. u.).

Zu t3 konnten 408 Probanden erneut für die Studie rekrutiert werden. Zwischen t2 und t3 verstarben 8 Probanden. 45 Probanden nahmen aus verschiedenen Gründen nicht mehr an der ILSE teil (s. u.). Insgesamt konnten jedoch 14 Probanden erneut für die ILSE rekrutiert werden, die zu t2 nicht an den Untersuchungen teilgenommen hatten.

Von den insgesamt 94 Drop-Outs zwischen t1 und t3 waren somit 13 Probanden verstorben. 20 der 81 weiteren Nichtteilnehmer waren verzogen. 10 Probanden nahmen aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr an der ILSE teil. 15 Probanden gaben an, aus beruflichen und zeitlichen Gründen nicht mehr teilnehmen zu wollen. 7 Probanden hatten grundsätzlich kein Interesse mehr an einer Studienteilnahme. Für 29 Probanden lagen sonstige Gründe für eine Nichtteilnahme vor (z. B. persönliche Gründe).

Erwartungsgemäß verstarben somit im 12-Jahresverlauf insgesamt deutlich mehr Probanden der K30 (N = 60) als aus der K50 (N = 13). Während für die ältere Jahrgangskohorte gesundheitliche Gründe eine häufige Angabe für eine Nichtteilnahme darstellten (N = 19), standen in der K50 berufliche und zeitliche Gründe im Vordergrund (N = 15). Auch waren Probanden der K50 insgesamt häufiger vom Studienort verzogen (N = 20) als Probanden der K30 (N = 13).

4.1.4 Untersuchungsbereiche

Die ILSE-Datenerhebung wurde zu allen drei Messzeitpunkten durch ein interdisziplinäres Forschungsteam durchgeführt. Hierbei wurde besonderer Wert auf eine umfassende medizinisch-gerontopsychiatrische Untersuchung und die Durchführung eines semistandardisierten biographischen Interviews gelegt. Zusätzlich nahmen die Probanden an einer ausführlichen neuropsychologischen Testung teil und füllten verschiedene Fragebögen – u. a. zu Lebensgestaltung, Einstellungen und Persönlichkeit aus (s. Tabelle 4.1).

Zum zweiten und dritten Messzeitpunkt konnten für eine Teilstichprobe MRT-Aufnahmen des Gehirns durchgeführt werden. Zusätzlich wurden zum dritten Messzeitpunkt die Apo-E- und COMT-Genotypen für eine Substichprobe bestimmt.

Tabelle 4.1: Untersuchungen im Rahmen der ILSE-Studie

<p><i>Medizinisch-psychiatrische Untersuchung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eigenanamnese - Körperliche Untersuchung - Blutabnahme - Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-III-R (SKID) - Magnetresonanztomographie (MRT) 	<p><i>Neuropsychologische Untersuchung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeine Intelligenz - Gedächtnis - Aufmerksamkeit - Verarbeitungsgeschwindigkeit - Wortflüssigkeit - Demenzscreening
<p><i>Semistandardisiertes Interview</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Biographie - Erwerbstätigkeit - Familie - Soziale Beziehungen - Wertvorstellungen - Wohnen 	<p><i>Fragebogeninstrumente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Soziodemographie - Freizeitaktivität - Sportaktivität - Persönlichkeit - Ernährung

Das Hauptanliegen der ILSE-Studie besteht, wie bereits erwähnt, in der Identifizierung von Bedingungsfaktoren für ein gesundes und zufriedenes Älterwerden. Die Erforschung präventiver Variablen im Vorfeld von Alterserkrankungen, insbesondere Demenzen, ist in diesem Zusammenhang von zentraler Bedeutung.

Für die Identifizierung protektiver Faktoren bzgl. demenzieller Erkrankungen steht die Jahrgangskohorte K30 aufgrund ihres höheren Ausgangsalters derzeit im Fokus der Analysen. So spielen demenzielle Entwicklungen in der K50 altersentsprechend bislang eine äußerst geringe Rolle. Die in dieser Arbeit vorgestellten Befunde beziehen sich daher auf die ältere Jahrgangskohorte.

4.1.5 Prävalenz kognitiver Erkrankungen

Im Rahmen der ILSE-Erhebungen konnte für die ältere Jahrgangskohorte erwartungsgemäß eine deutliche Steigerung der LKB-Prävalenz mit fortschreitendem Alter festgestellt werden. Die Probanden wiesen zu t1 ein durchschnittliches Alter von 62.9 Jahren (SD = 0.9) auf. Zu t2 waren die Probanden im Durchschnitt 66.4 (SD = 1.0), zu t3 durchschnittlich 74.3 Jahre (SD = 1.2) alt.

Zum ersten Messzeitpunkt waren bereits 13,4 % (N = 65) der Probanden an einer LKB erkrankt. Zusätzlich erhielten 5,8 % (N = 28) die Diagnose einer leichten kognitiven Störung (LKS), während manifeste Demenzen – wie für das Durchschnittsalter zu erwarten – noch nicht auftraten. Zu t2 stieg die Prävalenz der LKB auf 23,6 % (N = 106), die der LKS auf 7,8 % (N = 35) an. Manifeste Demenzen traten erstmals zum dritten Messzeitpunkt auf. Während 6,8 % (N = 26) die Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz erfüllten, wurde bei 1,1 % (N = 4) die Diagnose einer vaskulären Demenz vergeben. Die LKB-Prävalenz stieg mit 28,6 % (N = 109) weiter an, während die Prävalenz der LKS mit einem Anteil von 7,6 % (N = 29) leicht zurückging (s. Abbildung 4.3). Nach den Ergebnissen der ILSE-Studie betreffen kognitive Defizite im Sinne der LKB somit etwa ein Drittel der älteren Bevölkerung (Sattler et al., 2011).

In weiterführenden Verlaufsanalysen konnte festgestellt werden, dass sich das Demenzrisiko für die Probandengruppe mit LKB-Diagnose beträchtlich erhöht. Insgesamt 73,1 % der Alzheimer-Patienten zu t3 waren zu t2 mit einer LKB diagnostiziert worden. Weitere 7,7 % hatten zu t2 die Diagnose einer LKS erhalten – lediglich 19,2 % der späteren Alzheimer-Patienten waren zum zweiten Messzeitpunkt kognitiv unauffällig.

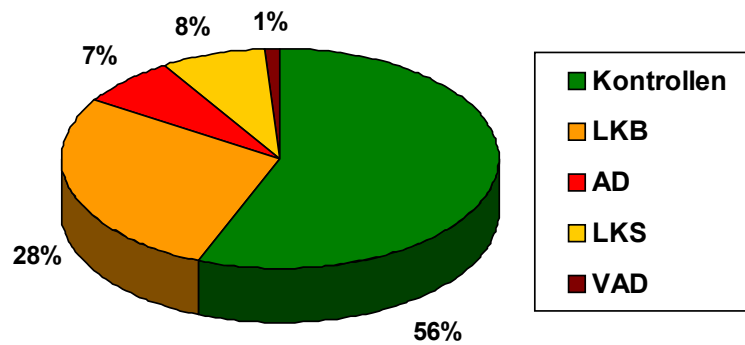


Abbildung 4.3: Prävalenz kognitiver Störungen zu t3

Anmerkungen: LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; LKS = leichte kognitive Störung; VAD = vaskuläre Demenz

4.1.6 ILSE und kognitive Reserve

Aufgrund des Studiendesigns und des längsschnittlichen Verlaufs der ILSE eignet sich die Studie ausgesprochen gut für die Analyse potenzieller Faktoren der kognitiven Reserve. Mit den Daten der älteren Geburtskohorte wird es möglich, die kognitive Altersentwicklung einer repräsentativen Stichprobe im Alter zwischen durchschnittlich 63 und 74 Jahren zu untersuchen. Hierbei ist es von besonderem Interesse, Patienten mit der Diagnose einer LKB bzw. Alzheimer-Demenz zu t3 bzgl. potenzieller Risiko- und protektiver Faktoren zu t1 retrospektiv miteinander zu vergleichen, um somit Rückschlüsse über deren Beitrag zur kognitiven Reserve treffen zu können.

Aufgrund der interdisziplinären Ausrichtung und dem Anspruch der ILSE-Studie, die Altersentwicklung ihrer Probanden möglichst ganzheitlich abzubilden, stehen zahlreiche Variablen zur Verfügung, die sich für die Analyse potenzieller Faktoren der kognitiven Reserve eignen. Die für die vorliegende Arbeit verwendeten Variablen lassen sich hierbei in die Bereiche *Freizeitaktivitäten*, *soziodemographische Faktoren* und *genetische Faktoren* unterteilen (s. Abbildung 4.4).

In den Analysen werden sowohl kognitive, körperliche als auch sozial stimulierende Freizeitaktivitäten berücksichtigt. Hierbei ist es wichtig zu beachten, dass die unterschiedlichen Aspekte von Freizeitaktivitäten sicherlich nicht in allen Fällen eindeutig voneinander abgegrenzt werden können, sondern häufig in einem gewissen Zusammenhang stehen. So sprechen be-

stimmte körperliche Aktivitäten auch soziale und kognitive Aspekte an. Ein Beispiel hierfür ist das Tanzen: Diese Freizeitaktivität ist sicherlich vorrangig als eine körperliche Aktivität zu bewerten. Zusätzlich steht das Tanzen jedoch meist in einem sozialen Kontext. Beim Erlernen neuer Tanzschritte ist zudem auch eine gewisse kognitive Leistung gefordert.

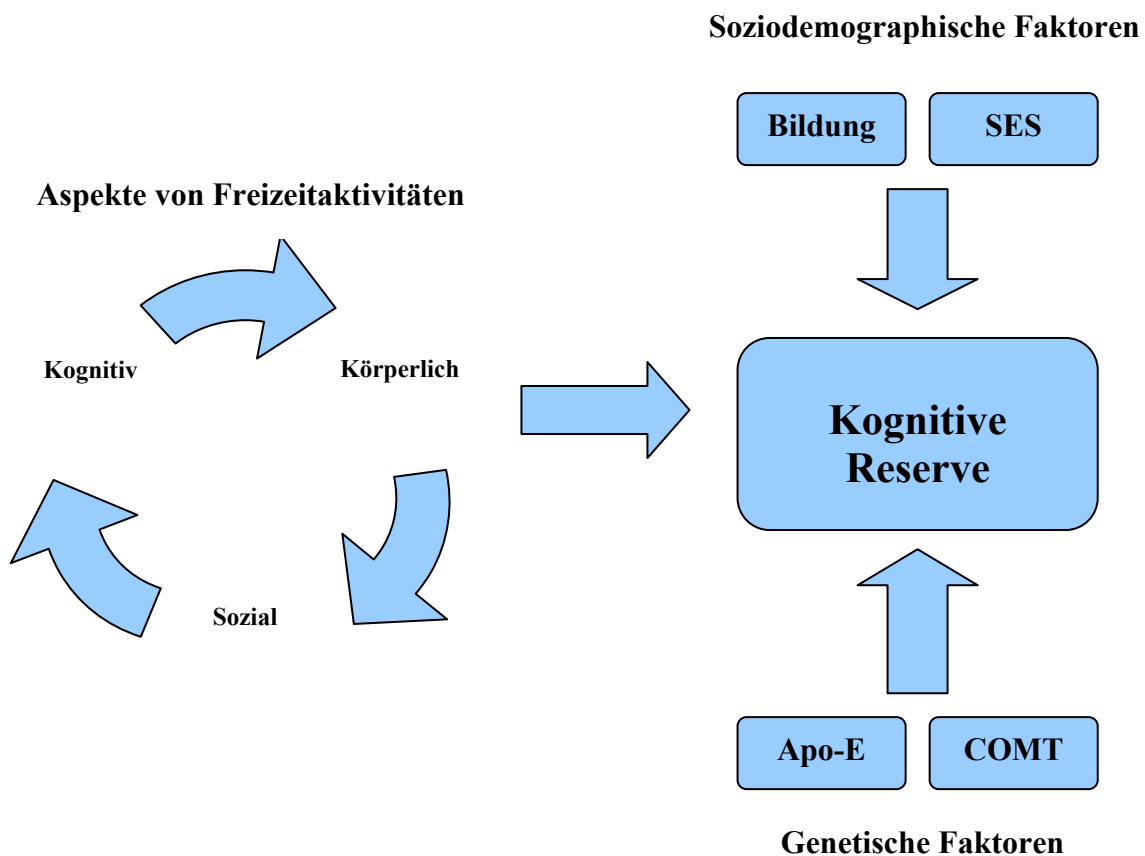


Abbildung 4.4: Variablen zur Analyse potenzieller Faktoren der kognitiven Reserve in der ILSE-Studie

Anmerkungen: SES = sozioökonomischer Status; Apo-E = Apolipoprotein-E; COMT = Catechol-*O*-Methyltransferase

Als soziodemographische Faktoren werden das Bildungsniveau und der sozioökonomische Status der Teilnehmer in den Analysen berücksichtigt. Genetische Parameter werden mit den Polymorphismen für Apo-E und COMT miteinbezogen.

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die soziodemographischen Merkmale der dieser Arbeit zugrundeliegenden Stichprobe beschrieben. Es folgt eine ausführliche Darstellung der verwendeten Variablen zur Analyse potenzieller Aspekte der kognitiven Reserve.

4.2 Stichprobe

Wie bereits erwähnt, konnten von den ursprünglich 500 Probanden der älteren Jahrgangskohorte (K30) zum dritten Messzeitpunkt 381 Probanden (76,2 %) erneut für die Untersuchungen gewonnen werden. Für die vorliegenden Analysen wurden Probanden mit akuten psychiatrischen Erkrankungen zu t3 ausgeschlossen: Depression (N = 6), Angststörungen (N = 16), Substanzabhängigkeit bzw. -missbrauch (N = 3), vaskuläre Demenz (N = 4) und leichte kognitive Störung (N = 29). Durch die Ausschlusskriterien reduzierte sich die Gesamtstichprobe somit auf 323 Probanden.

Insgesamt waren 26 Probanden von einer Alzheimer-Demenz (AD) und 109 Probanden von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) betroffen. 188 Probanden fungierten als kognitiv und psychiatrisch gesunde Kontrollgruppe (KG) (s. Tabelle 4.2). Sämtliche der hier ausgewählten Probanden waren zu t1 kognitiv unauffällig.

Geschlecht und Alter

Die Stichprobe ist über alle Diagnosegruppen mit insgesamt 163 männlichen und 160 weiblichen Probanden bezüglich des Geschlechts statistisch gleich stark verteilt ($\chi^2 [2] = 1.45$, $p = .484$). Im Mittel weisen die Probanden ein Alter von $M = 74.3$ Jahren auf ($SD = 1.1$). Zwischen den drei Diagnosegruppen kann zwar ein signifikanter Altersunterschied festgestellt werden ($F [2, 320] = 7.75$; $p < .001$) – dieser beläuft sich jedoch lediglich auf wenige Monate (s. Tabelle 4.2) und ist mit großer Wahrscheinlichkeit durch die relativ hohe Stichprobengröße bei geringen Standardabweichungen erklärbar. Im Post-Hoc-Vergleich weisen demnach AD- und LKB-Probanden ein höheres Alter als die KG auf (Prüfgröße Tukey: $p < .05$).

Tabelle 4.2: Soziodemographische Daten der Gesamtstichprobe

M ± SD / N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	323	188	109	26			
Alter	74.3 ± 1.1	74.1 ± 1.1	74.4 ± 1.2	74.9 ± 1.1	F = 7.75 ***	2, 320	A < B, C ^a
Geschlecht							
männlich	163 (50.5)	92 (48.9)	55 (50.5)	16 (61.5)	$\chi^2 = 1.45$	2	
weiblich	160 (49.5)	96 (51.1)	54 (49.5)	10 (38.5)			
SDS-Score (t1)	33.5 ± 6.8	32.5 ± 6.6	35.2 ± 6.5	33.8 ± 8.0	F = 5.12 **	2, 303	A = C, A < B, B = C ^a
Bildungsjahre	13.1 ± 2.8	13.7 ± 3.0	12.3 ± 2.2	11.7 ± 2.3	F = 13.20 ***	2, 320	A > B, C ^a
Bildungskategorien							
hoch	79 (24.5)	65 (34.6)	12 (11.0)	2 (7.7)	$\chi^2 = 27.23 ***$	4	A > B, C ^b
mittel	197 (61.0)	102 (54.2)	78 (71.6)	17 (65.4)			
niedrig	47 (14.5)	21 (11.2)	19 (17.4)	7 (26.9)			
SES (t1)							
hoch	71 (22.1)	53 (28.3)	16 (14.8)	2 (7.7)	$\chi^2 = 17.13 **$	4	A > B, C ^b
mittel	199 (62.0)	112 (59.9)	72 (66.7)	15 (57.7)			
niedrig	51 (15.9)	22 (11.8)	20 (18.5)	9 (34.6)			
Neuropsychologie (t3)							
MMSE	28.2 ± 1.9	28.9 ± 1.2	28.0 ± 1.4	24.1 ± 2.5	F = 123.78 ***	2, 292	A > B > C ^a
WMS-1	21.7 ± 6.8	25.4 ± 5.0	17.4 ± 4.6	10.8 ± 4.6	F = 145.45 ***	2, 291	A > B > C ^a
WMS-2	18.0 ± 7.2	22.4 ± 4.9	12.9 ± 4.3	6.1 ± 3.8	F = 205.58 ***	2, 289	A > B > C ^a
TMT-A	38.9 ± 19.0	33.6 ± 10.0	42.7 ± 15.3	69.1 ± 48.1	F = 39.54 ***	2, 270	A < B < C ^a
TMT-B	113.5 ± 56.1	92.9 ± 30.4	132.9 ± 48.9	216.4 ± 114.0	F = 67.10 ***	2, 269	A < B < C ^a

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; SDS = Self-Rating Depression Scale; SES = sozioökonomischer Status; MMSE = Mini-Mental-State-Examination; WMS-1 = Wechsler Memory Scale unmittelbar; WMS-2 = Wechsler Memory Scale verzögert; TMT-A = Trail-Making-Test A; TMT-B = Trail-Making-Test B; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

Bildung

Die vorliegende Stichprobe weist eine durchschnittliche Ausbildungsdauer von 13.1 Bildungsjahren (SD = 2.8) auf (vgl. Abschnitt 4.3.1). Zwischen den drei Diagnosegruppen besteht hierbei ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Bildungsrades ($F [2, 320] = 13.20$; $p < .001$). Während die Kontrollgruppe im Mittel 13.7 Bildungsjahre (SD = 3.0) aufweist, liegt die durchschnittliche Ausbildungsdauer für die LKB-Gruppe bei 12.3 Bildungsjahren (SD = 2.2), für die AD-Gruppe bei 11.7 Bildungsjahren (SD = 2.3). Im Post-Hoc Test zeigt sich, dass Kontrollprobanden signifikant mehr Bildungsjahre aufweisen als LKB- bzw. AD-Probanden (Prüfgröße Tukey: $p < .05$). Letztere unterscheiden sich hinsichtlich der Bildungsjahre jedoch nicht signifikant voneinander.

Teilt man die Bildungsjahre in Bildungskategorien ein (vgl. Abschnitt 4.3.1) so zeigt sich, dass insgesamt 24,5 % der Stichprobe ($N = 79$) einen hohen Bildungsgrad, 14,5 % hingegen einen niedrigen Bildungsgrad aufweisen ($N = 47$). 61 % der Stichprobe ($N = 197$) sind der mittleren Bildungskategorie zuzuordnen. Auch bei der Einteilung in Bildungskategorien ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen dahingehend, dass hochgebildete Probanden häufiger der KG als der LKB- bzw. AD-Gruppe zuzuordnen sind ($\chi^2 [4] = 27.23$, $p < .001$; Prüfgröße Bonferroni: $p < .02$). Zwischen LKB und AD bestehen auch bei der Betrachtung von Bildungskategorien keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Sozioökonomischer Status (SES)

Der sozioökonomische Status wurde für 321 der 323 Probanden erhoben. Insgesamt geben 22,1 % der Stichprobe ($N = 71$) einen hohen sozioökonomischen Status zu t1 an (vgl. Abschnitt 4.3.2). Des Weiteren sind 62 % ($N = 199$) einem mittleren und 15,9 % ($N = 51$) einem niedrigen SES zuzuordnen (s. Tabelle 4.2).

Im Vergleich der drei Diagnosegruppen ergeben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des SES zugunsten der Kontrollgruppe. Während 28,3 % der KG einen hohen SES aufweisen, liegt der entsprechende Anteil für die LKB- bzw. AD-Patienten bei signifikant geringeren 14,8 % bzw. 7,7 % ($\chi^2 [4] = 17.13$, $p < .01$). Entsprechend sind LKB- bzw. AD-Probanden deutlich häufiger der Gruppe mit niedrigem SES zuzuordnen. Im Post-Hoc-Vergleich zeigt sich, dass Kontrollprobanden signifikant häufiger einen hohen SES aufweisen als LKB- bzw.

AD-Probanden (Prüfgröße Bonferroni: $p < .02$). Letztere unterscheiden sich hinsichtlich des sozioökonomischen Status jedoch nicht signifikant voneinander.

Depressive Symptome (SDS)

Der durchschnittliche Depressionsscore der Gesamtstichprobe (SDS) liegt bei 33.5 Punkten ($SD = 6.8$; Range = 20-57 Punkte, vgl. Tabelle 4.2). LKB-Probanden weisen signifikant höhere Werte auf der Depressionsskala auf als Kontrollprobanden ($F [2, 303] = 5.12, p < .01$). Allerdings liegen die Werte der LKB-Probanden nicht im klinisch auffälligen Bereich ($M = 35.2, SD = 6.5$), der bei 50 Punkten beginnt (s. Abschnitt 4.3.5).

Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Das Mini-Mental-State-Examination (MMSE – s. Abschnitt 4.3.6.1) wurde bei insgesamt 295 der 323 Probanden zu t3 durchgeführt. Der Mittelwert liegt für die Gesamtstichprobe bei $M = 28.2$ Punkten ($SD = 1.9$). Betrachtet man die Ergebnisse getrennt für die einzelnen Diagnosegruppen, zeigen sich signifikante – aufgrund der kognitiven Diagnose zu erwartende – Unterschiede. So liegt der Mittelwert für die KG mit $M = 28.9$ ($SD = 1.2$) am höchsten, wohingegen die Alzheimer-Gruppe im Mittel deutlich am schlechtesten abschneidet ($M = 24.1$; $SD = 2.5$). Die LKB-Gruppe nimmt im MMSE die zu erwartende Zwischenstellung zwischen Alzheimer-Gruppe und Kontrollgruppe ein ($M = 28.0$; $SD = 1.4$). Die deskriptiven Unterschiede im MMSE wurden mittels einer einfaktoriellen ANOVA auf ihre Signifikanz überprüft. Hierbei ergeben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($F [2, 292] = 123.78$; $p < .001$). Im Post-Hoc-Test wird bestätigt, dass diese signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen bestehen (Tukey: $p < .005$). AD-Patienten weisen somit eine signifikant geringere Punktzahl auf als LKB-Patienten, die wiederum signifikant geringere Leistungen zeigen als die Kontrollgruppe.

Gedächtnisleistung (WMS-1 / 2)

Die Wechsler Memory Scale (logisches Gedächtnis) wurde zu t3 in ihrer unmittelbaren Form (WMS-1) bei 294 Probanden, verzögert (WMS-2) bei 292 Probanden durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.3.6.2). Unmittelbar erinnerten die Probanden durchschnittlich $M = 21.7$ Details aus den Geschichten ($SD = 6.8$). Die verzögerte Gedächtnisleistung liegt im Durchschnitt bei

M = 18.0 Details (SD = 7.2). Zwischen den drei Diagnosegruppen bestehen sowohl in der unmittelbaren als auch verzögerten Merkfähigkeit für komplexes verbales Material signifikante Gruppenunterschiede (WMS-1: $F [2, 291] = 145.45, p < .001$; WMS-2: $[2, 289] F = 205.58, p < .001$), die sich auch im Post-Hoc-Vergleich bestätigen (KG > LKB > AD, Prüfgröße Tukey: $p < .05$). So erinnern Kontrollprobanden sowohl unmittelbar als auch verzögert signifikant mehr Details als LKB-Probanden. Letztere zeigen wiederum signifikant bessere Gedächtnisleistungen als die AD-Probanden.

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und kognitive Komplexität (TMT-A / B)

Der Trail-Making-Test A (TMT-A) konnte zu t3 bei insgesamt 273 Probanden, der Trail-Making-Test B (TMT-B) bei insgesamt 272 Probanden durchgeführt werden (vgl. Abschnitt 4.3.6.3). Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer für den TMT-A lag für die Gesamtstichprobe bei M = 38.9 Sekunden (SD = 19.0). Für den TMT-B wurden durchschnittlich M = 113.5 Sekunden (SD = 56.1) benötigt.

Ähnlich wie für das MMSE und die WMS ergeben sich im Vergleich der drei Diagnosegruppen signifikante Leistungsunterschiede bzgl. des TMT-A und TMT-B (TMT-A: $F [2, 270] = 39.54, p < .001$; TMT-B: $F [2, 269] = 67.10, p < .001$). So weisen Probanden der Kontrollgruppe sowohl im TMT-A als auch TMT-B eine signifikant kürzere Bearbeitungszeit als die LKB-Gruppe auf. Diese zeigt wiederum eine signifikant geringere Bearbeitungsdauer als die AD-Patienten (KG < LKB < AD, Prüfgröße Tukey: $p < .05$).

Zusammenfassend unterscheiden sich die drei Diagnosegruppen signifikant hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Leistungsfähigkeit zum dritten Messzeitpunkt. So schneidet die Kontrollgruppe erwartungsgemäß signifikant besser ab als die LKB-Gruppe, während diese wiederum signifikant bessere Testleistungen aufweist als die AD-Gruppe. Weitere Gruppenunterschiede bestehen hinsichtlich Bildung und sozioökonomischem Status. So weisen Kontrollprobanden einen signifikant höheren Bildungsgrad und SES auf als LKB- bzw. AD-Patienten. Letztere unterscheiden sich bzgl. dieser Variablen jedoch nicht signifikant voneinander.

4.3 Untersuchungsmaterial

4.3.1 Bildung

Die Probanden wurden zu t1 im Rahmen eines Fragebogens gebeten, ihren höchsten formalen Schul- und Ausbildungsabschluss zu vermerken.

Zur Angabe des Schulabschlusses standen folgende Kategorien zur Auswahl:

- kein Abschluss
- Volksschul- / Hauptschulabschluss
- Fachschulreife (mittlere Reife)
- Fachhochschulreife
- fachgebundene Hochschulreife
- allgemeine Hochschulreife

Der Ausbildungsabschluss wurde über folgende Kategorien erfasst:

- kein Abschluss
- Lehre / Teilfacharbeiter / Facharbeiter
- Fachschule / Meister
- Hochschulabschluss / Fachhochschule

Tabelle 4.3: Bildungskategorien in der ILSE

Bildungsjahre	Schulabschluss	Ausbildungsabschluss	Bildungsgruppen
8	kein Abschluss	keine Ausbildung	niedrig
9	Volks- / Hauptschule	keine Ausbildung	
10	mittlere Reife	keine Ausbildung	mittel
11	kein Abschluss	Lehre	
12	kein Abschluss	Meister	
12	Volks- / Hauptschule	Lehre	
12	FH-Reife	keine Ausbildung	
13	Volks- / Hauptschule	Meister	
13	mittlere Reife	Lehre	
13	allg. HS-Reife	keine Ausbildung	
14	Volks- / Hauptschule	(Fach-) Hochschule	
14	mittlere Reife	Meister	
15	mittlere Reife	(Fach-) Hochschule	
15	FH-Reife	Lehre	
15	fachgeb. HS-Reife	Lehre	
16	FH-Reife	Meister	hoch
16	fachgeb. HS-Reife	Meister	
16	allg. HS-Reife	Lehre	
17	FH-Reife	(Fach-) Hochschule	
17	fachgeb. HS-Reife	(Fach-) Hochschule	
17	allg. HS-Reife	Meister	
18	allg. HS-Reife	(Fach-) Hochschule	

Anmerkungen: FH = Fachhochschule; HS = Hochschule

Jedem Schul- und Ausbildungsabschluss wurde eine feste Dauer in Jahren zugeordnet, so dass anhand der Angaben der Probanden Bildungsjahre berechnet werden konnten (s. Tabelle 4.3). Die Probanden wurden für die Analysen zur kognitiven Reserve in die drei Bildungsgruppen *hoch* (> 15 Bildungsjahre), *mittel* (10-15 Bildungsjahre) und *niedrig* gebildet (< 10 Bildungsjahre) eingeteilt (s. Tabelle 4.3).

4.3.2 Sozioökonomischer Status

Der sozioökonomische Status der ILSE-Probanden wurde anhand des gesamten monatlichen Haushaltsnettoeinkommens zu t1 mit Hilfe eines Fragebogens bestimmt. Für die Angabe des sozioökonomischen Status wurden die folgenden Antwortkategorien vorgegeben:

- | | | | |
|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| <input type="checkbox"/> | unter 500 DM | <input type="checkbox"/> | 500 - 1.000 DM |
| <input type="checkbox"/> | 1.000 - 1.500 DM | <input type="checkbox"/> | 1.500 - 2.000 DM |
| <input type="checkbox"/> | 2.000 - 2.500 DM | <input type="checkbox"/> | 2.500 - 3.000 DM |
| <input type="checkbox"/> | 3.000 - 3.500 DM | <input type="checkbox"/> | 3.500 - 4.000 DM |
| <input type="checkbox"/> | 4.000 - 5.000 DM | <input type="checkbox"/> | 5.000 - 6.000 DM |
| <input type="checkbox"/> | über 6.000 DM | | |

Anhand ihrer Angaben wurden die Probanden in die Gruppen *hoher* (> 4000 DM), *mittlerer* (2000-4000 DM) bzw. *niedriger* (< 2000 DM) sozioökonomischer Status (SES) eingeteilt.

4.3.3 Freizeitaktivitäten

Die Probanden der ILSE-Studie wurden im Rahmen eines Fragebogens zu t1 gebeten, Angaben zu ihrer aktuellen Freizeitgestaltung zu machen. Hierbei wurden sowohl kognitive, körperliche als auch soziale Aspekte von Freizeitaktivität berücksichtigt. Zusätzlich wurden im Rahmen einer sportmotorischen Untersuchung objektive Maße körperlicher Fitness erhoben. Die für jeden Freizeitbereich im Einzelnen verwendeten Variablen werden im Folgenden dargestellt.

4.3.3.1 Kognitive Freizeitaktivität

Zu t1 wurden die Probanden in einem Fragebogen zu ihren derzeitigen Freizeitaktivitäten befragt. Aus diesem Fragebogen konnten fünf Items, die vorwiegend kognitive Aspekte von Freizeitaktivität betreffen, für die Berechnung eines kognitiven Aktivitätsscores verwendet

werden. Zu den ausgewählten Items zählen die Angaben zu *Bücher lesen*, *Zeitungen / Zeitschriften lesen*, *Kreuzworträtsel lösen*, *Teilnahme an VHS-Kursen* und *Teilnahme an Weiterbildungsveranstaltungen*. Die Probanden wurden gebeten einzuschätzen, wie häufig sie die entsprechenden Aktivitäten derzeit ausüben. Hierbei konnten sie zwischen den Angaben *gar nicht* (0 Punkte), *seltener* (1 Punkt) und *häufig* (2 Punkte) wählen. Der kognitive Aktivitätsscore wurde aus der Summe der fünf Items gebildet (Range: 0-10 Punkte). Entsprechend ihren Angaben wurden die Probanden in die drei Gruppen *niedrig* (≤ 3 Punkte) *mittel* (4-7 Punkte) oder *hoch* (≥ 8 Punkte) kognitiv aktiv eingestuft.

4.3.3.2 Subjektive Angaben zur körperlichen Freizeitaktivität

Im Rahmen eines Sportfragebogens wurden die Probanden zu t1 gebeten, Angaben über ihre derzeitigen und früheren sportlichen Freizeitaktivitäten zu machen. Zunächst sollten die Probanden in einer offen formulierten Frage angeben, welchen Sportaktivitäten sie derzeit nachgehen und früher nachgingen (bis zu drei Aktivitäten). Danach sollten sie einschätzen, ob sie die entsprechenden Aktivitäten regelmäßig oder unregelmäßig durchführ(t)en. Zusätzlich sollte der durchschnittliche Zeitaufwand in Stunden pro Woche angegeben werden.

Entsprechend aktuellen WHO-Empfehlungen für Sportaktivität (Pate et al., 1995) wurden die Probanden zu t1 als *sportlich aktiv* eingestuft, wenn sie angaben, im vorangegangenen Jahr mindestens eine Sportaktivität mindestens einmal pro Woche für mindestens zwei Stunden die Woche betrieben zu haben. Entsprechend wurden die Probanden als *lebenslang kontinuierlich sportaktiv* eingestuft, wenn sie die oben genannten Kriterien zusätzlich in der Kindheit (6-14 Jahre), in der Jugend (14-20 Jahre), im jüngeren Erwachsenenalter (20-40 Jahre) und im mittleren Erwachsenenalter (40-60 Jahre) erfüllten. Die übrigen Studienteilnehmer wurden entsprechend ihren Angaben in die Gruppen *nicht-kontinuierlich sportaktiv* und *nie sportaktiv* eingeteilt.

4.3.3.3 Objektive Maße körperlicher Fitness

Der Begriff *körperliche Fitness* wird in der Literatur als eine trainierbare Fähigkeit definiert, die mit der Durchführung körperlicher Aktivitäten in Zusammenhang steht (Caspersen et al., 1985). Körperliche Fitness setzt sich hierbei aus den Bereichen *kardiorespiratorische bzw. muskuläre Ausdauer*, *muskuläre Kraft*, *Körperzusammensetzung* und *Flexibilität* zusammen

(Caspersen et al., 1985). Während Gleichgewicht und koordinative Fähigkeiten als *fähigkeitsbezogene* Aspekte körperlicher Fitness angesehen werden, sind Körperzusammensetzung und muskuläre Kraft als *gesundheitsbezogene* Aspekte definiert.

Zum ersten Messzeitpunkt nahmen die Probanden der ILSE – einen geeigneten körperlichen Gesundheitsstatus vorausgesetzt – an einer umfassenden sportmotorischen Untersuchung teil. Für die Analysen der vorliegenden Arbeit wurden aus dieser Untersuchung zwei Untertests – *Einbeinstand* und *Martin-Vigorimeter* – ausgewählt. Zusätzlich wurde der *Body-Mass-Index* erhoben. Die drei Untertests zur körperlichen Fitness werden im Folgenden kurz beschrieben.

Koordinative Motorik (Einbeinstand)

Wie bereits erwähnt, werden Gleichgewichts-Tests in epidemiologischen Studien als Maß für die fähigkeitsbezogene körperliche Fitness herangezogen (Abbott et al., 2004; Larson et al., 2006; Tabbarah et al., 2002). Die Probanden wurden im Rahmen des *Einbeinstandtests* gebeten, für 15 Sekunden auf einem Bein zu balancieren. Entsprechend ihrer Leistung wurden die Probanden daraufhin in die beiden Gruppen *bestanden* vs. *nicht-bestanden* unterteilt.

Handkraft (Martin-Vigorimeter)

Als gesundheitsbezogener Indikator für körperliche Fitness wurde die Leistung am *Martin-Vigorimeter* herangezogen (Martin Medizin-Technik, 1999). Die hiermit gemessene muskuläre Kraft gilt als wichtiger Indikator für körperliche Fitness (Innes, 1999). Hierbei sollen die Probanden in vier Versuchen einen Ball so fest wie möglich zusammenpressen, wobei sich die beiden Hände jeweils abwechseln. Für die Analyse der Handkraft wurde der über alle vier Durchgänge maximal erreichte Wert genutzt. Der Richtwert wird für Frauen mit 76 kPa, für Männer mit 131 kPa angegeben (Bassey & Harries, 1993). Auffällig wird allerdings erst eine Unterschreitung der geschlechtsbezogenen Normwerte um mehr als 50 %.

Body-Mass-Index (BMI)

Als zusätzlicher gesundheitsbezogener Indikator für körperliche Fitness wurde der Body-Mass-Index erhoben. Er lässt sich aus dem Körpergewicht (in kg) dividiert durch die Körpergröße (in m) zum Quadrat berechnen: $BMI = \text{Körpergewicht} : (\text{Körpergröße in m})^2$.

Tabelle 4.4: BMI-Klassifikation

Klassifikation	BMI (kg / m ²)
Untergewicht	< 18.50
Schweres Untergewicht	< 16.00
Moderates Untergewicht	16.00-16.99
Leichtes Untergewicht	17.00-18.49
Normalgewicht	18.50-24.99
Übergewicht	≥ 25.00
Prä-Adipositas	25.00-29.99
Adipositas	≥ 30
Adipositas I	30.00-34.99
Adipositas II	35.00-39.99
Adipositas III	≥ 40.00

(modifiziert nach Weltgesundheitsorganisation, 2006)

Nach den Richtlinien der WHO (Weltgesundheitsorganisation, 2006) gelten Personen mit einem BMI unter 18.5 Punkten als untergewichtig, während ein BMI ab 25 Punkten Übergewicht anzeigt (s. Tabelle 4.4).

4.3.3.4 Soziale Freizeitaktivität

Die Teilnahme an sozialen Freizeitaktivitäten wurde zu t1 anhand eines Fragebogens erfasst. Für die Bildung eines sozialen Aktivitätsscores konnten insgesamt sechs Items verwendet werden, die folgende Bereiche erfassen: *Skatabend / Stammtisch, Restaurant / Kneipe / Kaffeekränzchen, Nachbarschafts- / Bürger- / Seniorentreffen, Bekannte / Verwandte treffen, Teilnahme an kirchlichen / karitativen Veranstaltungen, Nutzung von Vereinsangeboten*. Die Probanden wurden gebeten anzugeben, wie häufig sie die genannten Aktivitäten durchführen. Dabei konnten sie zwischen verschiedenen Antwortalternativen wählen, für die unterschiedliche Punkte vergeben wurden: 0 Punkte = *nie*; 1 Punkt = *seltener als 1x im Monat / 1x im Monat*; 2 Punkte = *alle 2 Wochen / 1x pro Woche*; 3 Punkte = *2-3x pro Woche / täglich*. Die Summe der sechs Items ergibt den sozialen Aktivitätsscore, der somit maximal 18 Punkte betragen konnte. Entsprechend ihren Angaben wurden die Probanden als *niedrig* (≤ 5 Punkte), *mittel* (6-11 Punkte) oder *hoch* (≥ 12 Punkte) sozial aktiv eingestuft.

4.3.4 Genetische Parameter

Im Rahmen des dritten Messzeitpunktes konnten die genetischen Marker Apo-E und COMT für einen Großteil der ILSE-Stichprobe bestimmt werden. Für alle Probanden lag eine frei-

willige schriftliche Einverständniserklärung für genetische Blutanalysen im Rahmen wissenschaftlicher Studien vor. In dieser Einverständniserklärung wurde die Anonymität der Daten zugesichert. Für eine genauere Beschreibung der Analyse-Methode sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (Aslanidis & Schmitz, 1999).

4.3.5 Depressive Symptome

Depressive Symptome wurden anhand der Zung's Self-Rating Depression Scale (SDS) erhoben (Zung, 1965). Hier werden die Probanden mit Hilfe von 20 Items zu ihrem Befinden in den letzten Wochen befragt. Es werden verschiedene Aussagen vorgegeben, zu denen der Proband angeben soll, ob diese *selten oder nie*, *manchmal*, *oft* oder *meistens oder immer* auf ihn zutreffen (z. B. „Ich fühle mich bedrückt, schwermütig und traurig“). SDS-Werte unter 50 Punkten gelten als unauffällig. Dementsprechend wurden die Probanden für die vorliegende Arbeit als *nicht-depressiv* eingestuft, wenn ihr SDS-Score unter 50 Punkten lag.

4.3.6 Kognitive Leistungsfähigkeit: Neuropsychologische Verfahren

Zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Probanden wurde eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie eingesetzt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Untertests *Mini-Mental-State-Examination*, *logisches Gedächtnis*, *Trail-Making-Test*, *Wortliste*, *Zahlenverbindungstest*, *Räumliche Vorstellung*, *Allgemeines Wissen*, *Mosaiktest*, *Gemeinsamkeiten finden* und *Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)* ausgewählt. Diese Untertests erfassen verschiedene neuropsychologische Funktionsbereiche – u. a. Gedächtnis, Sprache und Exekutivfunktionen –, die im Zuge kognitiver Erkrankungen im Alter zunehmend beeinträchtigt sind. Die genannten Untertests werden im Folgenden dargestellt.

4.3.6.1 Mini-Mental-State-Examination (MMSE)

Beim Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975; Kessler et al., 1990) handelt es sich um ein Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Defizite bei älteren Personen. MMSE-Werte werden in Studien zur Alzheimer-Demenz meist standardmäßig angegeben und sollen einen ersten Eindruck über den Schweregrad der kognitiven Defizite der untersuchten Population vermitteln. Das Verfahren zählt zu den meist zitierten neuropsychologischen Tests in der Forschung (Nilsson, 2007).

Das MMSE besteht aus einem kurzen Interview, in welchem unterschiedliche kognitive Fähigkeitsbereiche getestet werden. Zu Beginn bekommt der Proband Fragen zur Überprüfung der räumlichen und zeitlichen Orientierung, darauf folgen mehrere Handlungsaufgaben. Hierzu zählen beispielsweise die Aufgaben, ein Wort rückwärts zu buchstabieren oder eine einfache geometrische Figur abzuzeichnen. Insgesamt umfasst das MMSE die kognitiven Bereiche *Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit, Erinnerungsfähigkeit, Sprache, Lesen, Schreiben* und *konstruktive Praxis*.

Im MMSE können maximal 30 Punkte erreicht werden. Die Aufgaben sind von kognitiv gesunden Probanden in der Regel ohne weiteres lösbar. Deutliche Schwierigkeiten sind hingegen bei Personen mit kognitiven Beeinträchtigungen feststellbar. Zur Bewertung des erreichten Punktwertes wurden folgende Normwerte vorgeschlagen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2009): 20-26 Punkte = leichte Alzheimer-Erkrankung, 10-19 Punkte = moderate / mittelschwere Alzheimer-Erkrankung, unter 10 Punkte = schwere Alzheimer-Erkrankung. In diesem Zusammenhang ist es allerdings wichtig festzuhalten, dass das MMSE zwar durchaus als Screening-Instrument bei Verdacht auf eine Demenz sinnvoll ist. Eine ausführliche neuropsychologische Testung kann jedoch durch diesen Test keinesfalls ersetzt werden.

Das MMSE diskriminiert valide zwischen Demenzpatienten, gesunden älteren Probanden und Patienten, die an einer affektiven Störung leiden (Folstein et al., 1975). Für die Identifizierung von Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung ist das MMSE aufgrund von Deckeneffekten allerdings nur bedingt geeignet (Mitchell, 2009). In Studien mit Demenzpatienten liegt die Sensitivität des MMSE je nach Setting zwischen 71,1 % und 85,1 %. Die Spezifität wird zwischen 81,3 % und 95,6 % angegeben (Mitchell, 2009).

Die anhand des Wechsler Intelligenztests ermittelte Kriteriumsvalidität beträgt zwischen $r = .66$ und $r = .78$. Die Retest-Reliabilität liegt bei klinisch stabilen Patienten für kurze Zeitintervalle zwischen $r_{tt} = .83$ und $r_{tt} = .99$ (Folstein et al., 1975).

4.3.6.2 Wechsler Memory Scale – logisches Gedächtnis

Im Untertest „logisches Gedächtnis“ der Wechsler Memory Scale wird die unmittelbare und verzögerte Merkfähigkeit für komplexes verbales Material überprüft (Wechsler, 2000). Dem Probanden werden nacheinander zwei Geschichten vorgelesen, die er unmittelbar sowie nach

30 Minuten verzögert frei erinnern soll. Beide Geschichten sind im Stile einer Zeitungsmeldung verfasst und beinhalten jeweils 25 Details. Somit können sowohl für die unmittelbare als auch die verzögerte Wiedergabe jeweils maximal 50 Punkte vergeben werden. Für die Bewertung der Ergebnisse liegen altersadjustierte Normwerte vor.

Die Interrater-Reliabilität wird für das logische Gedächtnis mit $r = .99$ angegeben, die Retest-Reliabilität beträgt $r_{tt} = .79$ (Wechsler, 2000). Die gute Auswertungsobjektivität des Verfahrens wurde in einer Studie von Sullivan (1996) bestätigt, in der eine vergleichbar hohe Interrater-Reliabilität von $r = .98$ berichtet wird.

4.3.6.3 Trail-Making-Test

Der Trail-Making-Test besteht aus zwei Teilen, dem TMT-A und TMT-B (Reitan, 1992). Die Aufgabe im TMT-A besteht darin, Zahlen von 1-25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Im anspruchsvolleren TMT-B sollen Zahlen und Buchstaben in alphanumerischer Reihenfolge verknüpft werden (1-A-2-B-3-C usw.). Beide Tests sollen, nach Bearbeitung einer verkürzten Übungsvorlage, möglichst schnell und fehlerfrei durchgeführt werden. Für die Bewertung der Leistung wird die Bearbeitungsgeschwindigkeit der Aufgaben herangezogen.

Während Teil A als Maß für die Bewertung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit dient, misst Teil B die kognitive Umstellungsfähigkeit und Flexibilität sowie Exekutivfunktionen des Probanden (Kortte et al., 2002; Tombaugh, 2004). Für die Bewertung der Bearbeitungszeit liegen alters-, geschlechts- und bildungsadjustierte Normwerte vor (Tombaugh, 2004).

Beide Versionen des TMT sind nach Reitan (1992) gut dafür geeignet, um zwischen gesunden Probanden und Probanden mit Hirnverletzungen zu diskriminieren. Dies gilt vor allem für den TMT-B, für den – bei einer Zeitgrenze von 91/92 Sekunden – eine Sensitivität von 84,9 % berichtet wird (Reitan, 1992).

Die Retest-Reliabilität wird für den TMT-A mit $r_{tt} = .75$, für den TMT-B mit $r_{tt} = .85$ angegeben und kann dementsprechend als zufriedenstellend bewertet werden (Giovagnoli et al., 1996). Für Parallel-Versionen des TMT-A und TMT-B wurden vergleichbar hohe Retest-Reliabilitäten zwischen $r_{tt} = .76$ und $r_{tt} = .89$ (TMT-A) bzw. $r_{tt} = .86$ und $r_{tt} = .94$ (TMT-B) berichtet (Wagner et al., 2011).

4.3.6.4 Nürnberger Altersinventar

Beim Nürnberger Altersinventar handelt es sich um eine umfassende neuropsychologische Testbatterie zur Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit älterer Personen (Oswald & Fleischmann, 1986). Sie besteht aus insgesamt 12 Untertests, die eine objektive Beurteilung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Gedächtnisleistung der Probanden zulassen. Zusätzlich kommen insgesamt 7 Skalen zur Fremd- und Selbstbeurteilung (z. B. von Problemen im Alltag) zum Einsatz. Für die Auswertung liegen altersadjustierte Normwerte vor. In der ILSE kamen insgesamt 6 Untertests des NAI zum Einsatz, aus denen für die vorliegende Arbeit 2 Untertests ausgewählt wurden.

Wortliste: freie Reproduktion und verzögertes Wiedererkennen

Mit Hilfe dieses Gedächtnistests lässt sich die verbale Merkfähigkeit für einfaches verbales Material erfassen. Der Versuchsleiter liest dem Probanden zunächst eine Liste von 12 Wörtern vor. Der Proband soll sich die Wörter einprägen und nach dem Vorlesen unmittelbar wiederholen. Der Testwert setzt sich hierbei aus der Anzahl der richtig erinnerten Wörter zusammen (max. 12 Punkte).

Nach etwa 30 Minuten werden die 12 Wörter erneut vorgelesen, diesmal jedoch gemischt mit 12 Distraktorwörtern, die der Proband bei der ersten Darbietung noch nicht gehört hat. Seine Aufgabe besteht nun darin, zwischen „neuen“ und „alten“ Wörtern zu diskriminieren. Der Testwert ergibt sich aus der Anzahl der korrekt wiedererkannten Begriffe (max. 12 Punkte).

Eine Diskriminierung zwischen normalen und pathologischen Altersverläufen ist nur bei Probanden unter 70 Jahren möglich (Oswald & Fleischmann, 1995). Die Retest-Reliabilität der unmittelbaren Reproduktion wird mit $r_{tt} = .64$ als befriedigend bewertet. Für das verzögerte Wiedererkennen wird eine vergleichbare Retest-Reliabilität von $r_{tt} = .59$ angegeben (Oswald & Fleischmann, 1986).

Zahlenverbindungstest (ZVT)

Der Zahlenverbindungstest (ZVT) misst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit der Testperson. Ähnlich wie beim TMT-A besteht die Aufgabe im ZVT darin, Zahlen in aufsteigender Reihenfolge möglichst schnell miteinander zu verbinden. Zunächst bekommt der Proband drei Übungsmatrizen vorgelegt – anschließend folgen zwei Testdurchläufe. Die Be-

wertung der Testleistung erfolgt auf Grundlage der benötigten Bearbeitungszeit und ergibt sich aus dem Mittelwert der beiden Testdurchläufe.

Der Zahlenverbindungstest ermöglicht eine Abgrenzung normaler und pathologischer Altersprozesse sowie eine Klassifikation unterschiedlicher Demenzschweregrade (Oswald & Fleischmann, 1995). Die Split-Half-Reliabilität wird mit Werten zwischen $r = .89$ und $r = .98$ angegeben. Die Retest-Reliabilität liegt bei $r_{tt} = .89$ (Oswald & Fleischmann, 1986).

4.3.6.5 Leistungsprüfsystem

Das Leistungsprüfsystem ist ein aus 15 Untertests bestehender Intelligenztest, von denen in der ILSE zwei Untertests zum Einsatz kamen (Horn, 1983). Für die vorliegende Arbeit wurde der Untertest *räumliche Vorstellung* ausgewählt.

Räumliche Vorstellung

Mit diesem Test werden visuo-kognitive Leistungen erfasst. Dem Probanden werden verschiedene dreidimensional gezeichnete Figuren auf einem Testbogen präsentiert. Die Aufgabe besteht darin anzugeben, aus wie vielen Flächen die jeweilige Figur besteht, wobei immer mindestens eine Fläche nicht sichtbar ist. Unter jeder Figur werden fünf verschiedene Antwortmöglichkeiten vorgegeben, aus denen der Proband die richtige Lösung auswählen soll. Der Test besteht aus insgesamt 40 Figuren. Für jede richtige Antwort erhält der Proband einen Punkt, so dass maximal 40 Punkte erreicht werden können. Die Bearbeitungszeit liegt bei 3 Minuten, nach denen der Test abgebrochen wird.

Die Split-Half Reliabilität wird für 50-69-Jährige mit $r = .96$, für 70-90-Jährige mit $r = .95$ angegeben (Sturm et al., 1993). Die Retest-Reliabilität liegt bei $r_{tt} = .75$ und kann demnach als befriedigend bewertet werden (Horn, 1983).

4.3.6.6 Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)

Der Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) ist ein Individualtest zur Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten von Erwachsenen zwischen 16 und 74 Jahren. Er besteht aus insgesamt 11 Untertests, die sich in einen Verbal- und einen Handlungsteil untergliedern. Für beide Teile kann jeweils ein gesonderter IQ-Wert ermittelt werden. Der Test

wurde in den letzten Jahren mehrfach überarbeitet. Für die ILSE wurde die HAWIE-R Version von 1991 verwendet (Tewes, 1991). In der vorliegenden Arbeit kommen drei Untertests zum Einsatz, deren Durchführung und Gütekriterien im Folgenden beschrieben werden.

Allgemeines Wissen

Dieser Untertest erfasst das Allgemeinwissen des untersuchten Probanden. Ähnlich wie bei einem Quiz werden der Testperson hierfür allgemeine Wissensfragen gestellt (z. B. „Wie lautet die Hauptstadt der Türkei?“). Es handelt sich um insgesamt 24 Fragen, für die bei richtiger Lösung jeweils 1 Punkt vergeben wird (max. 24 Punkte). Der Test wird abgebrochen, wenn 5 aufeinander folgende Fragen nicht oder falsch beantwortet wurden.

Der Untertest *Allgemeines Wissen* zählt zum Verbalteil des HAWIE-R ($r = .77$) und ist hier einer der besten Indikatoren für die Leistung auf dem verbalen Faktor (Tewes, 1991). Die Auswertungsobjektivität wird als zufriedenstellend bewertet. Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) beträgt über alle untersuchten Altersgruppen hinweg $\alpha = .86$ (Tewes, 1991).

Mosaik-Test

Im Rahmen des Mosaik-Tests wird die Fähigkeit zum problemlösenden Denken erfasst. Der Proband erhält die Aufgabe, verschiedene vorgegebene Muster mit Hilfe von Würfeln nachzulegen. Jeder Würfel hat jeweils zwei weiße, zwei rote und zwei weiß / rot gefärbte Seiten. Insgesamt werden neun Muster vorgegeben, die kontinuierlich schwieriger werden. Für jedes Muster besteht je nach Schwierigkeitsgrad eine Zeitgrenze von 60-120 Sekunden. Für jede korrekt gelöste Antwort erhält der Proband Punkte – für einige Muster werden bei einer besonders schnellen Lösungszeit außerdem zusätzliche Zeitpunkte vergeben. Der Mosaiktest wird bei 3 Fehlversuchen in Folge abgebrochen. Insgesamt können maximal 51 Punkte erreicht werden.

Der *Mosaik-Test* zählt zum Handlungsteil des HAWIE-R ($r = .71$) und ist hier einer der besten Indikatoren für die Gesamtleistung auf dem Handlungsfaktor (Tewes, 1991). Die Auswertungsobjektivität wird aufgrund eindeutiger Kriterien als gut bewertet. Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) des Mosaik-Tests wird über alle untersuchten Altersgruppen hinweg mit $\alpha = .78$ angegeben (Tewes, 1991).

Gemeinsamkeiten finden (Abstraktes Denken)

Im Untertest *Gemeinsamkeiten finden* wird das sprachliche Abstraktionsvermögen des Probanden erfasst. Die Aufgabe besteht darin, Gemeinsamkeiten zwischen zwei Begriffen zu benennen (z. B. „Was ist das Gemeinsame bei einem Schiff und einem Auto?“). Je nach Qualität der Antworten werden für jedes der 16 Wortpaare 0-2 Punkte vergeben, so dass maximal 32 Punkte erzielt werden können. Der Test wird nach 4 falsch oder nicht beantworteten Fragen in Folge abgebrochen.

Der Untertest *Gemeinsamkeiten finden* zählt zum Verbalteil des HAWIE-R ($r = .72$) (Tewes, 1991). Die Auswertungsobjektivität wird als zufriedenstellend bewertet. Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) beträgt über alle untersuchten Altersgruppen hinweg $\alpha = .84$ (Tewes, 1991).

4.3.6.7 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)

Im Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2) werden individuelle Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen bei einer leichten Routineaufgabe erfasst (Brickenkamp, 2002). Der Proband bekommt einen Testbogen, auf dem die Buchstaben „d“ und „p“ in 14 Zeilen zu je 47 Zeichen aufgelistet sind. Jeder Buchstabe ist entweder oben oder unten mit 1-4 Strichen versehen. Der Proband hat nun die Aufgabe, alle Buchstaben „d“ mit 2 Strichen zu erkennen und durchzustreichen. Für jede Zeile hat der Proband 20 Sekunden Zeit und wird danach aufgefordert, zur nächsten Zeile überzugehen.

Für die Bewertung der Ergebnisse liegen altersadjustierte Normwerte vor. Es können hierbei unterschiedliche Skalen berechnet werden. Für die vorliegende Arbeit wurde das Maß „Gesamtzahl – Fehler“ genutzt. Hierfür werden die Auslassungsfehler und Verwechslungsfehler von der Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen subtrahiert.

Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) des d2-Testwertes „Gesamtzahl – Fehler“ wird über unterschiedliche Altersstichproben hinweg mit $\alpha > .92$ angegeben (Brickenkamp, 2002). Die Retest-Reliabilität beträgt je nach zugrunde gelegter Stichprobe zwischen $r_{tt} = .73$ und $r_{tt} = .92$. Brickenkamp (2002) geht auf Grundlage dieser Reliabilitätskoeffizienten davon aus, dass die Skala „Gesamtzahl – Fehler“ über längere Zeitabschnitte relativ stabil bleibt und dementsprechend für prognostische Zwecke verhältnismäßig gut geeignet ist.

4.4 Statistische Auswertungen

Sämtliche statistische Auswertungen für die vorliegende Arbeit wurden mit dem Programm SAS für Windows (Version 9.02; SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

Statistische Gruppenunterschiede wurden im Falle von kontinuierlichen Variablen mit der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) bzw. t-Tests, im Falle von kategorialen Variablen mit χ^2 -Tests überprüft. Bei signifikanten Gruppenunterschieden wurden anschließend Post-Hoc-Analysen mittels Tukey-Test bzw. Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Tabelle 4.5: Statistische Auswertungen nach Fragestellungen

Frage	Methode	Schritt 1	Schritt 2
1	<ul style="list-style-type: none"> Log Reg 	Bildung, Geschlecht, SDS	
2	<ul style="list-style-type: none"> Log Reg 	SES, Geschlecht, SDS	SES, Bildung, Geschlecht, SDS
3	<ul style="list-style-type: none"> Log Reg 	Kognitive Aktivität, Geschlecht, SDS	Kognitive Aktivität, Bildung, SES, Geschlecht, SDS
4	<ul style="list-style-type: none"> Log Reg 	Körperliche Aktivität (Einbeinstand, subjektive Angaben t1 & lifetime, BMI, Handkraft), Geschlecht, SDS	Körperliche Aktivität, Bildung, SES, Geschlecht, SDS
	<ul style="list-style-type: none"> Exkurs: MANOVA mit Messwiederholung 	Kognitive Diagnose, Einbeinstand, Neuropsychologie	
5	<ul style="list-style-type: none"> Log Reg 	Soziale Aktivität, Geschlecht, SDS	Soziale Aktivität, Bildung, SES, Geschlecht, SDS
6	<ul style="list-style-type: none"> Log Reg 	Genetische Parameter (Apo-E, COMT), Geschlecht, SDS	Genetische Parameter, Bildung, SES, Geschlecht, SDS
7	<ul style="list-style-type: none"> Multiple Korrelation Schrittweise Log Reg 	Sämtliche Prädiktorvariablen	

Anmerkungen: Log Reg = logistische Regression; SDS = Self-Rating Depression Scale; SES = sozioökonomischer Status; BMI = Body-Mass-Index; MANOVA = multivariate Varianzanalyse; BMI = Body-Mass-Index

Zur Überprüfung des Einflusses von *Bildung* (Fragestellung 1), *sozioökonomischem Status* (Fragestellung 2), *kognitiver Aktivität* (Fragestellung 3), *körperlicher Aktivität* (Fragestellung 4), *sozialer Aktivität* (Fragestellung 5) und *genetischen Parametern* (Fragestellung 6) auf das LKB- bzw. AD-Risiko wurden in Rahmen von logistischen Regressionsmodellen jeweils

Odds Ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervallen berechnet. Die OR-Werte wurden im ersten Schritt zunächst für jede Prädiktorvariable einzeln – unter Berücksichtigung von Geschlecht und depressiven Symptomen – bestimmt (s. Tabelle 4.5).

In einem zweiten Analyseschritt wurden neben der Geschlechtszugehörigkeit und depressiven Symptomen auch Bildung und sozioökonomischer Status als potenziell konfundierende Variablen in das logistische Regressionsmodell integriert. Zum Ausschluss von Multikollinearität wurden zuvor sämtliche Interkorrelationen zwischen den Prädiktorvariablen berechnet.

Im Rahmen von Fragestellung 7 wurde eine schrittweise logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss sämtlicher Prädiktorvariablen in einem Modell zu überprüfen. Zum Ausschluss von Multikollinearität wurden zuvor die Interkorrelationen zwischen den Variablen berechnet. Je nach Skalenniveau wurden hierfür unterschiedliche Korrelationskoeffizienten bestimmt (Cramers V, biseriale Rangkorrelation, Kendalls Tau, Produkt-Moment Korrelation nach Pearson).

Als Exkurs wurde im Rahmen von Fragestellung 3 untersucht, inwiefern die längsschnittlich erhobene neuropsychologische Leistungsfähigkeit (t1, t2, t3) mit der körperlichen Leistungsfähigkeit (t1) und dem LKB- / AD-Risiko (t3) der Probanden in Zusammenhang steht. Hierfür wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Fragestellung 1: Bildung und kognitive Beeinträchtigung

Das Bildungsniveau wurde im Rahmen des ersten Messzeitpunktes für sämtliche ILSE-Teilnehmer erfasst. Die durchschnittliche Ausbildungsdauer liegt für die hier ausgewählte Gesamtstichprobe (N = 323) bei 13.1 Bildungsjahren (SD = 2.8). Wie bereits erwähnt, bestehen zwischen den Diagnosegruppen AD, LKB und KG signifikante Unterschiede hinsichtlich des Bildungsgrades (F [2, 320] = 13.20; p < .001). So weisen die Patientengruppen mit 12.3 (LKB: SD = 2.2) bzw. 11.7 Bildungsjahren (AD: SD = 2.3) eine signifikant geringere Ausbildungsdauer auf als die Kontrollgruppe, für die der entsprechende Mittelwert bei 13.7 Jahren (SD = 3.0) liegt. Unterteilt man die Bildungsjahre in Bildungskategorien, zeigt sich im Vergleich der Diagnosegruppen ein ähnliches Bild:

Insgesamt weisen 197 der hier untersuchten 323 Teilnehmer (61 %) ein mittleres Bildungsniveau (10-15 Bildungsjahre) auf. 24,5 % sind hoch, 14,5 % vergleichsweise niedrig gebildet (> 15 Bildungsjahre bzw. < 10 Bildungsjahre). Im Vergleich der Diagnosegruppen zeigen sich hochsignifikante Bildungsunterschiede zugunsten der Kontrollgruppe (χ^2 [4] = 27.23, p < .001). So sind 34,6 % der KG, jedoch nur 11 % der LKB- bzw. 7,7 % der Alzheimer-Gruppe hoch gebildet (s. Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Bildungsniveau der Teilnehmer

M ± SD / N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	323	188	109	26			
Bildungsjahre	13.1 ± 2.8	13.7 ± 3.0	12.3 ± 2.2	11.7 ± 2.3	F = 13.20***	2	A>B,C ^a
Bildungs-Kategorien					$\chi^2 = 27.23***$	4	A>B,C ^b
hoch	79 (24.5)	65 (34.6)	12 (11.0)	2 (7.7)			
mittel	197 (61.0)	102 (54.2)	78 (71.6)	17 (65.4)			
niedrig	47 (14.5)	21 (11.2)	19 (17.4)	7 (26.9)			

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

Zur Überprüfung des prädiktiven Einflusses des Bildungsniveaus auf den kognitiven Status zu t3 wurde im nächsten Schritt eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierfür wur-

den die Gruppen LKB und AD in einer Patientengruppe zusammengefasst betrachtet (LKB / AD), da zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Bildungsgrades festgestellt werden konnten und sich die AD-Patienten fast durchweg im Anfangsstadium der Erkrankung befanden (MMSE: $M = 24.1$; $SD = 2.5$, s. Tabelle 4.2). Als potenziell konfundierende Variablen wurden das Geschlecht und depressive Symptome (SDS) in das logistische Regressionsmodell aufgenommen.

Probanden mit einem hohen Bildungsniveau weisen im Vergleich zu Probanden mit einem niedrigen Bildungsniveau ein um 88 % reduziertes Risiko auf, zu t3 an einer LKB bzw. AD zu erkranken ($OR = 0.12$; 95 % CI 0.05-0.30; $p < .001$ – s. Tabelle 5.2). Darüber hinaus fällt das LKB- / AD-Risiko für Probanden mit hoher gegenüber mittlerer Bildung um 79 % geringer aus ($OR = 0.21$, 95 % CI 0.11-0.41, $p < .001$). Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos bestehen hingegen im Vergleich von Probanden mit mittlerer und niedriger Bildung (s. Tabelle 5.2). Die Varianzaufklärung durch den Bildungsgrad beträgt, unter Berücksichtigung der Kovariaten, insgesamt 12,8 %.

Tabelle 5.2: Bildung und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R^2
Bildungskategorien				
hoch vs. niedrig	21.29***	0.12	0.05 – 0.30	$R^2 = .128$
hoch vs. mittel	21.80***	0.21	0.11 – 0.41	
mittel vs. niedrig	2.34	0.59	0.30 – 1.16	

Anmerkungen: OR = Odds ratio; CI = Konfidenzintervall; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

5.2 Fragestellung 2: Sozioökonomischer Status und kognitive Beeinträchtigung

Der sozioökonomische Status (SES) der Probanden wurde zu t1 für insgesamt 321 der 323 Probanden im Rahmen eines soziodemographischen Fragebogens erfasst. Wie bereits in der Stichprobenbeschreibung skizziert, bestehen hinsichtlich des Nettohaushaltseinkommens signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen (s. Tabelle 4.2).

Während in der Kontrollgruppe 28,3 % einen hohen sozioökonomischen Status angeben, liegt der entsprechende Anteil für die LKB- bzw. AD-Patienten bei 14,8 % bzw. 7,7 %. Umgekehrt geben 34,6 % der AD- und 18,5 % der LKB-Patienten, jedoch nur 11,8 % der Kontrollprobanden einen niedrigen sozioökonomischen Status zu t1 an ($\chi^2 [4] = 17.13$, $p < .01$). Kontroll-

probanden unterscheiden sich hinsichtlich ihres SES signifikant von beiden Patientengruppen, wohingegen zwischen LKB und AD keine signifikanten Unterschiede bestehen (s. Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Sozioökonomischer Status der Teilnehmer

N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	321	187	108	26			
SES (t1)					$\chi^2 = 17.13^{**}$	4	A>B,C ^b
hoch	71 (22.1)	53 (28.3)	16 (14.8)	2 (7.7)			
mittel	199 (62.0)	112 (59.9)	72 (66.7)	15 (57.7)			
niedrig	51 (15.9)	22 (11.8)	20 (18.5)	9 (34.6)			

Anmerkungen: KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; SES = sozioökonomischer Status; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

In einem nächsten Schritt wurde daher der Einfluss des sozioökonomischen Status zu t1 auf den kognitiven Status beider Patientengruppen (LKB / AD) zu t3 untersucht. Hierfür wurde eine logistische Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des Geschlechts und depressiver Symptome (SDS) durchgeführt (s. Tabelle 5.4). Probanden mit einem hohen SES zu t1 weisen im Vergleich zu Probanden mit einem niedrigen SES ein um 78 % reduziertes Risiko auf, zu t3 eine LKB bzw. AD zu entwickeln (OR = 0.22, 95 % CI 0.10-0.50, p < .001). Darüber hinaus fällt das LKB- / AD-Risiko für Probanden mit einem hohen gegenüber mittleren SES um 59 % geringer aus (OR = 0.41, 95 % CI 0.22-0.75 p < .01). Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos bestehen hingegen zwischen Probanden mit mittlerem und niedrigem SES (s. Tabelle 5.4). Die Varianzaufklärung durch den sozioökonomischen Status beträgt unter Berücksichtigung der Kovariaten insgesamt 6,4 %.

Tabelle 5.4: Sozioökonomischer Status und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
SES (t1)				
hoch vs. niedrig	13.53***	0.22	0.10 – 0.50	R² = .064
hoch vs. mittel	8.23**	0.41	0.22 – 0.75	
mittel vs. niedrig	3.47	0.55	0.29 – 1.03	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; SES = sozioökonomischer Status; *p < .05; **p < .01; ***p < .001

In einem nächsten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen SES (t1) und LKB- / AD-Risiko (t3) unter Berücksichtigung des Bildungsniveaus untersucht. Zwischen sozioökonomischem Status und Bildungsgrad besteht erwartungsgemäß ein signifikanter Zusammenhang. Da die Korrelation mit $r = .248$ (Kendalls Tau, $p < .001$) jedoch relativ gering ausfällt, wurden SES und Bildung – unter Berücksichtigung von Geschlecht und depressiven Symptomen (SDS) – in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell integriert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 5.5 wiedergegeben.

Die Varianzaufklärung dieses Modells beträgt insgesamt 15,8 %. Der Einfluss des Bildungsgrades verändert sich unter der Berücksichtigung des sozioökonomischen Status nur geringfügig. Während der Odds Ratio-Wert für den Vergleich von hoch gegenüber niedrig gebildeten Probanden ursprünglich bei $OR = 0.12$ (95 % CI 0.05-0.30, $p < .001$) lag, befindet sich dieser nun bei $OR = 0.15$ (95 % CI 0.06-0.36, $p < .001$). Das LKB- / AD-Risiko von hoch gegenüber mittel gebildeten Probanden ist unter Berücksichtigung des SES um 75 % (statt zuvor 79 %) reduziert ($OR = 0.25$, 95 % CI 0.13-0.48, $p < .001$). Probanden mit mittlerem Bildungsgrad unterscheiden sich in ihrem LKB- / AD-Risiko nach wie vor nicht von niedrig gebildeten Probanden (s. Tabelle 5.5).

Tabelle 5.5: Bildung, sozioökonomischer Status und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R^2
Bildungskategorien				$R^2 = .158$
hoch vs. niedrig	17.56***	0.15	0.06 – 0.36	
hoch vs. mittel	16.95***	0.25	0.13 – 0.48	
mittel vs. niedrig	2.21	0.59	0.29 – 1.18	
SES (t1)				
hoch vs. niedrig	7.56**	0.31	0.13 – 0.71	
hoch vs. mittel	3.72	0.53	0.28 – 1.01	
mittel vs. niedrig	2.59	0.58	0.30 – 1.13	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; SES = sozioökonomischer Status; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Während sich der Bildungseffekt somit kaum verändert, wird im Falle des sozioökonomischen Status eine deutliche Reduktion des prädiktiven Werts deutlich. So lag der Odds Ratio-Wert für das Vorliegen eines hohen gegenüber niedrigen SES ursprünglich bei $OR = 0.22$, nun bei $OR = 0.31$ (95 % CI 0.13-0.71, $p < .01$). Der Vergleich von hohem und mittlerem sozioökonomischen Status verfehlt unter Berücksichtigung des Bildungsgrades knapp das

Signifikanzniveau (s. Tabelle 5.5). Der Vergleich zwischen den Gruppen mit mittlerem und niedrigem SES ergibt nach wie vor keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos.

5.3 Fragestellung 3: Kognitive Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Für insgesamt 321 der 323 Probanden lagen Daten zur kognitiven Aktivität des ersten Messzeitpunktes vor (KG = 187; LKB = 108; AD = 26; s. Tabelle 5.7). Als häufigste kognitive Freizeitaktivität wird mit einem Anteil von 90 % das Lesen von Zeitungen und Zeitschriften genannt. Auch das Lesen von Büchern (52 %) und das Lösen von Kreuzworträtseln (44,5 %) sind beliebte kognitiv stimulierende Freizeitaktivitäten, wohingegen VHS-Kurse (7,8 %) oder Weiterbildungsveranstaltungen (7,2 %) nur von relativ wenigen Probanden häufig besucht werden (s. Tabelle 5.6).

Tabelle 5.6: Art und Häufigkeit kognitiver Aktivitäten

N (%)	gar nicht	seltener	häufig
Bücher lesen	35 (10.9)	119 (37.1)	167 (52.0)
Zeitungen / Zeitschriften lesen	2 (0.6)	30 (9.4)	289 (90.0)
Kreuzworträtsel lösen	103 (32.1)	75 (23.4)	143 (44.5)
Teilnahme an Kursen (VHS)	268 (83.5)	28 (8.7)	25 (7.8)
Teilnahme an Weiterbildungsveranstaltungen	269 (83.8)	29 (9.0)	23 (7.2)

Die demographischen Charakteristika der vorliegenden Teilstichprobe (N = 321) sind mit denen der Gesamtstichprobe (N = 323) vergleichbar (s. Tabelle 5.7, vgl. Abschnitt 4.2).

Insgesamt sind 37 der 321 Probanden (11,5 %) als hoch kognitiv aktiv einzustufen, während 68 Probanden (21,2 %) eine niedrig ausgeprägte kognitive Aktivität aufweisen (s. Tabelle 5.7). 216 Probanden (67,3 %) geben ein mittleres Ausmaß an kognitiver Aktivität in ihrer Freizeit an. Probanden mit niedrig ausgeprägter kognitiver Aktivität sind mit einem Anteil von 25,9 % bzw. 26,9 % vor allem den Diagnosegruppen LKB bzw. AD zuzuordnen. Für die Kontrollgruppe fällt der entsprechende Anteil mit 17,6 % dagegen deutlich geringer aus ($\chi^2 [4] = 8.70, p = .07$). Da der Prozentsatz der Probanden mit niedriger kognitiver Aktivität in den beiden Patientengruppen vergleichbar ausfällt, wurden die Diagnosegruppen LKB und AD für weitere Analysen in einer Gruppe zusammengefasst betrachtet.

Tabelle 5.7: Kognitive Aktivität der Teilnehmer

M ± SD / N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	321	187	108	26			
Alter	74.3 ± 1.1	74.1 ± 1.1	74.4 ± 1.2	74.9 ± 1.1	F = 7.88*	2	A < B, C ^a
Geschlecht							
männlich	163 (50.8)	92 (49.2)	55 (50.9)	16 (61.5)	$\chi^2 = 1.39$	2	
weiblich	158 (49.2)	95 (50.8)	53 (49.1)	10 (38.5)			
MMSE (t3)	28.2 ± 1.9	28.9 ± 1.2	27.9 ± 1.4	24.1 ± 2.5	F = 123.78***	2	A > B > C ^a
SDS-Score (t1)	33.5 ± 6.8	32.5 ± 6.6	35.2 ± 6.5	33.8 ± 7.9	F = 5.41**	2	A = C, A < B, B = C ^a
Bildungsjahre	13.1 ± 2.8	13.7 ± 3.0	12.3 ± 2.2	11.7 ± 2.3	F = 13.29***	2	A > B, C ^a
Bildungskategorien							
hoch	79 (24.6)	65 (34.8)	12 (11.1)	2 (7.7)	$\chi^2 = 27.12***$	4	A > B, C ^b
mittel	195 (60.8)	101 (54.0)	77 (71.3)	17 (65.4)			
niedrig	47 (14.6)	21 (11.2)	19 (17.6)	7 (26.9)			
SES (t1)							
hoch	71 (22.1)	53 (28.3)	16 (14.8)	2 (7.7)	$\chi^2 = 17.13**$	4	A > B, C ^b
mittel	199 (62.0)	112 (59.9)	72 (66.7)	15 (57.7)			
niedrig	51 (15.9)	22 (11.8)	20 (18.5)	9 (34.6)			
Kognitive Aktivität (t1)							
hoch	37 (11.5)	28 (15.0)	9 (8.3)	0 (0.0)	$\chi^2 = 8.70$	4	
mittel	216 (67.3)	126 (67.4)	71 (65.8)	19 (73.1)			
niedrig	68 (21.2)	33 (17.6)	28 (25.9)	7 (26.9)			

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; MMSE = Mini-Mental-State-Examination; SDS = Self-Rating Depression Scale; SES = sozioökonomischer Status; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

Hierbei wird ein signifikant höherer Anteil von Probanden mit niedriger kognitiver Aktivität in der LKB- / AD-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe deutlich ($\chi^2 [2] = 7.26, p < .05$).

In einem nächsten Schritt wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den potenziellen Zusammenhang zwischen dem kognitiven Aktivitätsscore zu t1 und der kognitiven Diagnose zu t3 zu analysieren. Hierbei wurden das Geschlecht und depressive Symptome (SDS) als Kovariaten berücksichtigt (s. Tabelle 5.8). Probanden mit hoher kognitiver Aktivität weisen gegenüber Probanden mit niedriger kognitiver Aktivität ein um 69 % reduziertes Risiko auf, im Verlauf eine LKB / AD zu entwickeln (OR = 0.31, 95 % CI 0.12-0.76, $p < .01$). Teilnehmer mit einer mittleren Ausprägung des Aktivitätsscores unterscheiden sich hinsichtlich ihres LKB- / AD-Risikos nicht von Probanden mit einem hohen bzw. niedrigen kognitiven Aktivitätsscore, wobei das Signifikanzniveau nur relativ knapp verfehlt wird (s. Tabelle 5.8). Die Varianzaufklärung des vorliegenden Modells beträgt 3,2 %.

Tabelle 5.8: Kognitive Aktivität und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Kognitive Aktivität (t1)				
hoch vs. niedrig	6.56**	0.31	0.12 – 0.76	R² = .032
hoch vs. mittel	3.71	0.45	0.20 – 1.01	
mittel vs. niedrig	1.96	0.67	0.39 – 1.17	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

In einem weiteren Analyseschritt wurde der Zusammenhang zwischen kognitiver Aktivität (t1) und LKB- / AD-Risiko (t3) unter Berücksichtigung des Bildungsgrades und des sozioökonomischen Status (t1) untersucht. Zwischen kognitiver Aktivität und Bildung kann kein korrelativer Zusammenhang festgestellt werden (Kendalls Tau: $r = .016, p = .76$). Auch der sozioökonomische Status ist nicht mit der Ausprägung der kognitiven Aktivität korreliert (Kendalls Tau: $r = .006, p = .90$).

Daher wurden kognitive Aktivität, SES und Bildung – unter Berücksichtigung von Geschlecht und depressiven Symptomen (SDS) – in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell integriert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 5.9 wiedergegeben. Die Varianzaufklärung des vorliegenden Modells liegt bei 17,4 %. Durch die Berücksichtigung von Bildung und SES verringert sich die mit dem kognitiven Aktivitätsscore assoziierte Re-

duktion des LKB- / AD-Risikos von 69 % auf 62 % (OR = 0.38, 95 % CI 0.15-0.99, $p < .05$). Der protektive Effekt von hoher gegenüber niedrig ausgeprägter kognitiver Aktivität zu t1 wird demnach zwar reduziert, liegt jedoch weiterhin im signifikanten Bereich. Hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos bestehen nach wie vor keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Probanden mit mittlerer gegenüber hoher bzw. niedrig ausgeprägter kognitiver Aktivität.

Tabelle 5.9: Bildung, sozioökonomischer Status, kognitive Aktivität und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Bildungskategorien				R² = .174
hoch vs. niedrig	16.42***	0.15	0.06 – 0.38	
hoch vs. mittel	16.37***	0.25	0.13 – 0.49	
mittel vs. niedrig	1.93	0.61	0.30 – 1.23	
SES (t1)				
hoch vs. niedrig	7.23**	0.31	0.14 – 0.73	
hoch vs. mittel	3.13	0.55	0.29 – 1.07	
mittel vs. niedrig	2.81	0.57	0.29 – 1.10	
Kognitive Aktivität (t1)				
hoch vs. niedrig	3.87*	0.38	0.15 – 0.99	
hoch vs. mittel	1.41	0.60	0.25 – 1.40	
mittel vs. niedrig	2.19	0.64	0.35 – 1.16	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; SES = sozioökonomischer Status; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Während sich der prädiktive Effekt der kognitiven Aktivität im erweiterten Regressionsmodell reduziert, bleiben die Effekte von Bildung und SES gegenüber dem in Tabelle 5.5 beschriebenen Modell konstant.

Im Rahmen des logistischen Regressionsmodells stellt das Bildungsniveau der Probanden nach wie vor den stärksten prädiktiven Faktor dar. So reduziert sich das LKB- / AD-Risiko für Probanden mit hoher gegenüber niedriger Bildung auch hier um 85 % (OR = 0.15, 95 % CI 0.06-0.38, $p < .001$). Der Odds Ratio-Wert bleibt demnach – im Vergleich zum logistischen Regressionsmodell, in dem nur Bildung und SES berücksichtigt wurden – konstant. Entsprechendes gilt für den Vergleich von hoch gegenüber mittel gebildeten Probanden, der nach wie vor mit einer Risikoreduktion von 75 % assoziiert ist (OR = 0.25, 95 % CI 0.13-0.49, $p < .001$). Es bestehen erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit einem mittleren gegenüber niedrigen Bildungsgrad.

Zusätzlich zu den beschriebenen Effekten von kognitiver Aktivität und Bildung ist auch im vorliegenden Modell ein prädiktiver Effekt des sozioökonomischen Status feststellbar. So ist ein hoher gegenüber einem niedrigen SES mit einem um 69 % reduzierten LKB- / AD-Risiko assoziiert (OR = 0.31, 95 % CI 0.14-0.73, $p < .01$). Dieser Effekt entspricht dem Odds Ratio-Wert, der bereits im Regressionsmodell ohne Berücksichtigung der kognitiven Aktivität festgestellt wurde (s. Tabelle 5.5). Es ergeben sich nach wie vor keine Unterschiede im Vergleich von Probanden mit einem mittleren gegenüber einem hohen bzw. niedrigen sozioökonomischen Status.

5.4 Fragestellung 4: Körperliche Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Insgesamt lagen für 300 der 323 Probanden Daten zur körperlichen Aktivität des ersten Messzeitpunktes vor (KG = 174; LKB = 102; AD = 24). Die demographischen Charakteristika dieser Teilstichprobe sind mit denen der Gesamtstichprobe vergleichbar (s. Abschnitt 4.2, Tabelle 5.11).

146 Teilnehmer (48,7 %) geben an, in ihrer Freizeit keiner Sportaktivität nachzugehen. Während 67 Probanden (22,3 %) eine Sportart betreiben, geben 45 bzw. 42 Probanden (15 % bzw. 14 %) an, zwei bzw. drei Sportaktivitäten durchzuführen (Tabelle 5.10). Als häufigste Sportarten werden Schwimmen (24,3 %), Gymnastik (18,3 %), Wandern (15,7 %) und Fahrrad fahren (11 %) genannt, während Sportarten mit höherer körperlicher Intensität wie Ski fahren oder Tennis eine relativ geringere Rolle spielen (5 % bzw. 3 %).

Tabelle 5.10: Art und Häufigkeit körperlicher Aktivitäten

N (%)	TOTAL	1 Aktivität	2 Aktivitäten	3 Aktivitäten	Keine Aktivität
N	300	67 (22.3)	45 (15.0)	42 (14.0)	146 (48.7)
Schwimmen	73 (24.3)	16	29	28	-
Gymnastik	55 (18.3)	17	14	24	-
Wandern	47 (15.7)	7	17	23	-
Fahrrad fahren	33 (11.0)	5	7	21	-
Kegeln	21 (7.0)	8	8	5	-
Ski fahren	15 (5.0)	3	2	10	-
Tennis	9 (3.0)	1	1	7	-
Fitness-Training	4 (1.3)	3	0	1	-
Sonstige	26 (8.7)	7	12	7	-

Anmerkung: Die Probanden wurden gebeten, bis zu drei Sportaktivitäten anzugeben

Der *BMI-Wert* der Stichprobe liegt im Durchschnitt bei 26.4 Punkten (SD = 3.5), was den WHO-Kriterien für das Vorliegen einer Prä-Adipositas entspricht (Weltgesundheitsorganisation, 2006).

Der Durchschnittswert der *Handkraft* beträgt für die Gesamtstichprobe 85.7 kPa (SD = 29.0). Mit einem Mittelwert von 78.2 kPa (SD = 28.5) weisen Frauen erwartungsgemäß eine deutlich geringere Handkraft auf als Männer, deren Durchschnittswert bei 93.1 kPa (SD = 27.6) liegt ($t [291] = 4.57, p < .001$).

Während 70 Probanden (23,3 %) den *Einbeinstandtest* zu t1 nicht bestanden, hatten 230 Probanden (76,7 %) bei dieser koordinativen Aufgabe keine Schwierigkeiten.

Insgesamt erfüllen zu t1 98 Probanden (32,7 %) die Kriterien für *sportliche Aktivität* (mind. eine Sportaktivität seit einem Jahr, mind. 1x die Woche, mind. 2 Stunden pro Woche), wohingegen 202 Probanden (67,3 %) als sportlich inaktiv eingestuft werden. Berücksichtigt man die retrospektiven lifetime Angaben zur körperlichen Aktivität, so zeigt sich, dass insgesamt 30 Probanden (10 %) in jedem Lebensabschnitt, 88 Probanden (29,3 %) hingegen in keinem Lebensabschnitt sportlich aktiv waren. Mehr als die Hälfte der Probanden (N = 182; 60,7 %) wird als nicht-kontinuierlich sportaktiv eingestuft und erfüllt somit in mindestens einem, jedoch nicht in allen Lebensabschnitten die WHO-Empfehlungen für Sportaktivität.

Deskriptiv waren zu t1 35,6 % (N = 62) der Kontrollgruppe sportlich aktiv, während der entsprechende Anteil in der LKB-Gruppe bei 27,5 % (N = 28), in der AD-Gruppe bei 33,3 % (N = 8) lag. Die Diagnosegruppen unterscheiden sich hierbei statistisch nicht signifikant voneinander ($\chi^2 [2] = 1.96, p = .37$). Auch hinsichtlich der lifetime Aktivität können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen festgestellt werden ($\chi^2 [4] = 3.44, p = .49$). So waren insgesamt 10,3 % (N = 18) der Kontrollpersonen über die gesamte Lebensspanne aktiv, während der entsprechende Anteil in der LKB- bzw. AD-Gruppe bei 7,9 % (N = 8) bzw. 16,7 % (N = 4) liegt. Umgekehrt waren 26,5 % (N = 46) der Kontrollprobanden sowie jeweils 33,3 % der LKB- (N = 34) bzw. AD-Patienten (N = 8) in keinem der erfassten Lebensabschnitte sportlich aktiv.

Tabelle 5.11: Körperliche Aktivität und körperliche Fitness der Teilnehmer

M ± SD / N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	300	174	102	24			
Alter	74.3 ± 1.1	74.1 ± 1.1	74.4 ± 1.1	74.9 ± 1.1	F = 7.07 **	2	A = B, B = C, A < C ^a
Geschlecht					$\chi^2 = 0.68$	2	
männlich	152 (50.7)	86 (49.4)	52 (51.0)	14 (58.3)			
weiblich	148 (49.3)	88 (50.6)	50 (49.0)	10 (41.7)			
MMSE (t3)	28.3 ± 1.9	28.9 ± 1.2	28.0 ± 1.4	23.9 ± 2.5	F = 125.63 ***	2	A > B > C ^a
SDS-Score (t1)	33.4 ± 6.7	32.3 ± 6.3	35.3 ± 6.6	33.8 ± 8.1	F = 6.44 **	2	A = C, A < B, B = C ^a
Bildungsjahre	13.0 ± 2.8	13.8 ± 3.0	12.1 ± 2.1	11.7 ± 2.4	F = 15.29 ***	2	A > B, C ^a
Bildungskategorien					$\chi^2 = 29.47 ***$	4	A > B, C ^b
hoch	74 (24.7)	62 (35.6)	10 (9.8)	2 (8.3)			
mittel	181 (60.3)	92 (52.9)	74 (72.5)	15 (62.5)			
niedrig	45 (15.0)	20 (11.5)	18 (17.7)	7 (29.2)			
SES (t1)					$\chi^2 = 19.87 ***$	4	A > B, C ^b
hoch	65 (21.7)	49 (28.2)	15 (14.7)	1 (4.2)			
mittel	189 (63.0)	106 (60.9)	69 (67.6)	14 (58.3)			
niedrig	46 (15.3)	19 (10.9)	18 (17.7)	9 (37.5)			
Einbeinstand (t1)					$\chi^2 = 10.70 **$	2	A > B, C ^b
bestanden	230 (76.7)	145 (83.3)	70 (68.6)	15 (62.5)			
nicht bestanden	70 (23.3)	29 (16.7)	32 (31.4)	9 (37.5)			
Sportaktivität (t1)					$\chi^2 = 1.96$	2	
aktiv	98 (32.7)	62 (35.6)	28 (27.5)	8 (33.3)			
inaktiv	202 (67.3)	112 (64.4)	74 (72.5)	16 (66.7)			
Lifetime Sportaktivität					$\chi^2 = 3.44$	4	
immer aktiv	30 (10.0)	18 (10.3)	8 (7.9)	4 (16.7)			
nie aktiv	88 (29.3)	46 (26.5)	34 (33.3)	8 (33.3)			
nicht kontinuierlich aktiv	182 (60.7)	110 (63.2)	60 (58.8)	12 (50.0)			
BMI (t1)	26.4 ± 3.5	26.4 ± 3.4	26.5 ± 3.2	26.7 ± 4.9	F = 0.09	2	
Handkraft (t1)	85.7 ± 29.0	86.3 ± 30.4	84.4 ± 28.3	86.4 ± 21.5	F = 0.14	2	

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; MMSE = Mini-Mental-State-Examination; SDS = Self-Rating Depression Scale; SES = sozioökonomischer Status; BMI = Body-Mass-Index; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

Auch hinsichtlich des BMI können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen festgestellt werden ($F [2, 295] = 0.09; p = .92$). Während die Kontrollpersonen einen durchschnittlichen BMI von 26.4 Punkten ($SD = 3.4$) aufweisen, liegt der Durchschnittswert für die LKB-Probanden bei 26.5 Punkten ($SD = 3.2$), für die AD-Patienten bei 26.7 Punkten ($SD = 4.9$). Darüber hinaus bestehen keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der maximal erzielten Handkraft ($F [2, 290] = 0.14; p = .87$). Diese liegt für die Kontrollgruppe bei 86.3 kPa ($SD = 30.4$), für die LKB-Gruppe bei 84.4 kPa ($SD = 28.3$) und für die AD-Gruppe bei 86.4 kPa ($SD = 21.5$).

Allerdings sind hochsignifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der koordinativen Motorik feststellbar, die im Rahmen des Einbeinstandtests gemessen wurde ($\chi^2 [2] = 10.70, p < .01$). Während 83,3 % ($N = 145$) der Kontrollgruppe den Einbeinstandtest zu t1 bestanden hatten, lag der entsprechende Anteil in der LKB- und AD-Gruppe bei deutlich geringeren 68,6 % ($N = 70$) bzw. 62,5 % ($N = 15$). Da zwischen LKB und AD keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Einbeinstandtests bestanden, wurden die beiden Gruppen für die nachfolgenden Analysen in einer Gruppe zusammengefasst betrachtet.

Die erfassten subjektiven und objektiven Indikatoren für körperliche Aktivität bzw. Fitness sind nicht bzw. nur schwach korreliert (s. Tabelle 5.12). So kann eine leichte Korrelation zwischen der subjektiv eingeschätzten körperlichen Aktivität zu t1 und den entsprechenden lifetime Angaben festgestellt werden (Cramers V: $r = .16; p < .01$). Erstere korreliert außerdem mit dem Ausmaß der Handkraft ($r_{\text{bis}} = .18; p < .01$). Zusätzlich besteht eine geringe Korrelation zwischen der Handkraft und der Leistung im Einbeinstandtest ($r_{\text{bis}} = -.14; p < .05$).

Tabelle 5.12: Interkorrelationen zwischen subjektiven Maßen der körperlichen Aktivität und objektiven Maßen der körperlichen Fitness

	SpA	Lifetime SpA	BMI	Einbeinstand	Handkraft
Sportaktivität (SpA)	1	.161**	.028	-.036	.179**
Lifetime SpA		1	.019	.022	.098
BMI			1	.058	-.063
Einbeinstand				1	-.141*
Handkraft					1

Anmerkungen: SpA= Sportaktivität; BMI = Body-Mass-Index; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

In einem nächsten Schritt wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss subjektiver und objektiver Maße körperlicher Aktivität zu t1 auf den kognitiven Status der Probanden zu t3 zu untersuchen. Hierbei wurden das Geschlecht und depressive Symptome (SDS) als Kovariaten berücksichtigt. Da sich die signifikanten Korrelationen zwischen den Variablen zur körperlichen Aktivität lediglich zwischen $r = -.14$ und $r = .18$ bewegten, wurden alle fünf Variablen in der Regressionsanalyse berücksichtigt (s. Tabelle 5.13).

Im Rahmen des logistischen Regressionsmodells wurde ein signifikanter Effekt der Leistung im Einbeinstandtest deutlich. So weisen Probanden, die den Einbeinstandtest zu t1 bestanden haben, ein um 64 % reduziertes Risiko auf, im Studienverlauf eine LKB bzw. AD zu entwickeln (OR = 0.36, 95 % CI 0.20-0.64, $p < .001$). Die subjektiven Angaben zur sportlichen Aktivität (t1 und lifetime) sowie die übrigen objektiven Indikatoren (BMI und Handkraft) sind für die kognitive Diagnose zu t3 hingegen nicht prädiktiv. Die Varianzaufklärung des vorliegenden Modells beträgt 7,3 %.

Tabelle 5.13: Körperliche Aktivität und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Einbeinstand (t1) bestanden vs. nicht bestanden	11.81***	0.36	0.20 – 0.64	R² = .073
Sportaktivität (t1) aktiv vs. inaktiv	0.77	0.75	0.39 – 1.44	
Lifetime Sportaktivität immer vs. nie	0.00	1.03	0.34 – 3.10	
immer vs. nicht kontinuierlich	0.11	1.17	0.47 – 2.93	
nicht kontinuierlich vs. nie	0.18	0.88	0.49 – 1.59	
BMI (t1)	0.20	1.02	0.95 – 1.09	
Handkraft (t1)	0.77	1.00	0.99 – 1.01	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; BMI = Body-Mass-Index; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Die Variablen zur körperlichen Aktivität waren nicht oder nur geringfügig mit dem Bildungsgrad bzw. sozioökonomischen Status assoziiert (vgl. Tabelle 5.24). So konnte eine signifikante Korrelation zwischen Bildung und lifetime-Sportaktivität (Kendalls Tau: $r = .14$, $p <$

.05) bzw. Einbeinstand ($r_{\text{bis}} = .15$, $p < .05$) festgestellt werden. Zusätzlich war der sozioökonomische Status mit der Sportaktivität zu t1 ($r_{\text{bis}} = .16$, $p < .05$) und der Handkraft (Kendalls Tau: $r = .21$, $p < .05$) assoziiert. In einem erweiterten logistischen Regressionsmodell wurden daher im nächsten Schritt zusätzlich Bildungsgrad und sozioökonomischer Status (SES) als potenziell konfundierende Variablen berücksichtigt (s. Tabelle 5.14).

Tabelle 5.14: Bildung, sozioökonomischer Status, körperliche Aktivität und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Bildung				R² = .215
hoch vs. niedrig	14.20***	0.15	0.06 – 0.40	
hoch vs. mittel	16.16***	0.22	0.11 – 0.46	
mittel vs. niedrig	1.02	0.68	0.32 – 1.44	
SES (t1)				
hoch vs. niedrig	5.45**	0.32	0.13 – 0.83	
hoch vs. mittel	3.28	0.50	0.24 – 1.06	
mittel vs. niedrig	1.45	0.64	0.31 – 1.32	
Einbeinstand (t1)				
bestanden vs. nicht bestanden	10.63**	0.35	0.19 – 0.66	
Sportaktivität (t1)				
aktiv vs. inaktiv	0.04	0.93	0.45 – 1.90	
Lifetime Sportaktivität				
immer vs. nie	0.14	1.25	0.38 – 4.06	
immer vs. nicht kontinuierlich	0.18	1.24	0.46 – 3.32	
nicht kontinuierlich vs. nie	0.00	1.01	0.54 – 1.90	
BMI (t1)	0.10	1.01	0.94 – 1.09	
Handkraft (t1)	0.91	1.00	0.99 – 1.01	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; SES = Sozioökonomischer Status; BMI = Body-Mass-Index; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

In diesem Modell weisen Probanden, die den Einbeinstandtest zu t1 bestanden haben, ein um 65 % geringeres LKB- bzw. AD-Risiko zu t3 auf (OR = 0.35, 95% CI = 0.19-0.66, $p < .01$). Die Handkraft, der BMI sowie subjektive Maße der Sportaktivität zu t1 stellen auch in diesem Modell keine signifikanten Prädiktoren für die kognitive Diagnose zu t3 dar.

Zusätzlich kann ein signifikant protektiver Effekt eines hohen Bildungsgrades gegenüber einem niedrigen (OR = 0.15, 95 % CI = 0.06-0.40, $p < .001$) bzw. mittleren Bildungsgrad (OR

= 0.22, 95 % CI 0.11-0.46, $p < .001$) festgestellt werden. Außerdem fällt das LKB- / AD-Risiko für Probanden mit einem hohen gegenüber niedrigen SES signifikant geringer aus (OR = 0.32, 95 % CI = 0.13-0.83, $p < .01$). Die Odds Ratio-Werte für Bildung und SES sind hierbei mit denen in Tabelle 5.5 vergleichbar. Somit verändert sich der prädiktive Einfluss eines hohen Bildungsgrades und hohen sozioökonomischen Status unter Berücksichtigung der subjektiven und objektiven Indikatoren für körperliche Aktivität lediglich minimal. Die Varianzaufklärung des vorliegenden Modells beträgt 21,5 %.

Exkurs: Neuropsychologie

Als Exkurs wurde der potenzielle Zusammenhang zwischen den längsschnittlich vorliegenden neuropsychologischen Testleistungen (t1-t3) und der Leistung im Einbeinstand (t1) untersucht (s. Tabelle 5.15). Im Rahmen einer MANOVA mit Messwiederholung wurden der Einbeinstand (t1) und der kognitive Status (t3) als unabhängige Variablen eingesetzt, während die neuropsychologischen Testleistungen (t1, t2, t3) als abhängige Variablen fungierten.

Für sämtliche neuropsychologische Maße kann ein signifikanter Haupteffekt der Diagnose festgestellt werden. Hierbei schneiden die LKB- bzw. AD-Probanden über alle Tests und Messzeitpunkte hinweg signifikant schlechter ab als die Kontrollpersonen, obwohl alle berücksichtigten Teilnehmer zu t1 noch kognitiv unauffällig waren.

Darüber hinaus kann ein signifikanter Haupteffekt der Leistung im Einbeinstand (Balance) für die Untertests *Wortliste unmittelbar*, *Räumliche Vorstellung*, *Allgemeines Wissen*, *Gemeinsamkeiten finden*, *Mosaiktest* und *Zahlenverbindungstest* festgestellt werden. In den entsprechenden Untertests schneiden Personen, die den Einbeinstandstest zu t1 bestanden haben, signifikant besser ab als diejenigen, die nicht mindestens 15 Sekunden auf einem Bein balancieren konnten.

Zusätzlich kann für die meisten Untertests ein signifikanter Zeiteffekt dahingehend festgestellt werden, dass die Leistungen über alle Gruppen hinweg insgesamt abfallen (*Wortliste unmittelbar*, *Räumliche Vorstellung*, *d2*, *Gemeinsamkeiten finden*, *Mosaiktest*, *Zahlenverbindungstest*).

Tabelle 5.15: Multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung: Einbeistand (t1), kognitive Diagnose (t3) und neuropsychologische Leistung (t1-t3)

M ± SD	KG		LKB / AD		Haupteffekt Diagnose (D)	Haupteffekt Balance	Haupteffekt Zeit (T)	Interaktionen
	Balance + N = 145	Balance – N = 29	Balance + N = 85	Balance – N = 41				
<i>Wortliste unmittelbar</i>								
T1	5.7 ± 1.1	5.8 ± 1.0	5.0 ± 1.2	4.4 ± 1.3	F = 28.12***	F = 3.78*	F = 16.45***	T*D: F = 0.20 T*Balance: F = 0.21 T*D*Balance: 4.00*
T2	5.8 ± 1.5	5.8 ± 1.1	5.2 ± 1.5	4.6 ± 1.2				
T3	5.4 ± 1.7	4.8 ± 1.7	4.3 ± 1.4	4.3 ± 1.7				
<i>Wortliste verzögert</i>								
T1	6.3 ± 2.3	7.1 ± 2.2	5.3 ± 2.5	5.8 ± 2.8	F = 37.17***	F = 0.64	F = 0.19	T*D : F = 2.06 T*Balance = 0.60 T*D*Balance: 0.61
T2	6.8 ± 2.2	7.3 ± 2.3	5.3 ± 5.5	5.3 ± 3.0				
T3	6.7 ± 2.4	7.5 ± 1.9	5.4 ± 2.3	4.9 ± 3.2				
<i>Räumliche Vorstellung</i>								
T1	24.3 ± 5.1	22.0 ± 6.0	19.9 ± 6.6	18.9 ± 6.9	F = 27.99***	F = 7.82**	F = 34.67***	T*D: F = 5.46** T*Balance: F = 1.36 T*D*Balance: 2.17
T2	23.2 ± 5.8	21.3 ± 5.3	18.2 ± 6.8	16.4 ± 7.1				
T3	22.4 ± 5.7	20.2 ± 5.6	17.9 ± 7.6	14.0 ± 7.1				
<i>Allgemeines Wissen</i>								
T1	17.3 ± 4.4	16.6 ± 3.5	14.6 ± 5.0	12.8 ± 4.8	F = 33.26***	F = 9.01**	F = 1.34	T*D: F=2.27 T*Balance: F = 0.42 T*D*Balance: 0.91
T2	17.7 ± 4.0	17.6 ± 3.3	14.8 ± 5.1	12.8 ± 4.5				
T3	18.0 ± 3.7	16.9 ± 3.8	15.1 ± 5.1	12.1 ± 4.4				
<i>d2</i>								
T1	412.2 ± 77.4	404.0 ± 70.6	329.3 ± 66.6	345.3 ± 65.0	F = 53.15***	F = 0.00	F = 80.22***	T*D: F = 0.18 T*Balance: F = 0.24 T*D*Balance: 0.60
T2	412.5 ± 75.0	403.5 ± 63.6	330.3 ± 73.2	325.8 ± 76.1				
T3	366.2 ± 73.7	365.5 ± 53.6	285.8 ± 74.2	281.6 ± 77.2				
<i>Gemeinsamkeiten finden</i>								
T1	27.4 ± 3.2	26.5 ± 3.3	23.5 ± 6.0	21.9 ± 6.4	F = 60.86***	F = 8.09**	F = 10.43***	T*D: F = 7.66** T*Balance = 0.27 T*D*Balance: 1.77
T2	27.1 ± 3.6	26.0 ± 4.5	22.4 ± 6.6	19.8 ± 6.9				
T3	27.0 ± 4.1	26.4 ± 3.0	22.0 ± 6.5	18.9 ± 7.3				
<i>Mosaiktest</i>								
T1	30.3 ± 8.1	28.3 ± 7.7	24.4 ± 7.2	24.6 ± 7.7	F = 22.69***	F = 4.58*	F = 39.03***	T*D: F = 2.80 T*Balance: F = 1.60 T*D*Balance: 1.24
T2	27.7 ± 7.9	23.4 ± 8.7	22.0 ± 8.0	21.1 ± 8.0				
T3	27.3 ± 7.0	25.4 ± 6.0	21.4 ± 9.5	19.3 ± 7.4				
<i>Zahlenverbindungstest</i>								
T1	20.9 ± 6.7	22.1 ± 7.9	26.1 ± 8.6	27.4 ± 9.1	F = 43.86***	F = 3.63*	F = 9.37***	T*D: F = 11.01*** T*Balance: F = 1.19 T*D*Balance: 7.00**
T2	21.2 ± 7.7	25.9 ± 12.2	27.1 ± 8.1	27.3 ± 9.1				
T3	21.8 ± 4.9	21.8 ± 4.5	29.6 ± 9.7	32.1 ± 12.0				

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; Balance = Einbeistandstest; *p < .05; **p < .01; ***p < .001

Signifikante Interaktionseffekte zwischen Messzeitpunkt und Diagnose ergeben sich für die Untertests *Räumliche Vorstellung*, *Gemeinsamkeiten finden* und *Zahlenverbindungstest*. Darüber hinaus können signifikante Interaktionen zwischen Messzeitpunkt, Diagnose und Einbeinstand für die Untertests *Wortliste unmittelbar* und *Zahlenverbindungstest* festgestellt werden.

5.5 Fragestellung 5: Soziale Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Angaben zu Art und Häufigkeit sozialer Freizeitaktivitäten lagen für insgesamt 317 der 323 Probanden vor (KG = 185; LKB = 106; AD = 26). Die demographischen Charakteristika der untersuchten Teilstichprobe sind hierbei mit denen der Gesamtstichprobe vergleichbar (vgl. Abschnitt 4.2; s. Tabelle 5.17).

Die Probanden geben als soziale Freizeitaktivität am häufigsten an, Bekannte oder Verwandte zu treffen – nahezu 60 % der Teilnehmer tun dies mindestens alle zwei Wochen. Der Besuch eines Restaurants, einer Kneipe oder eines Kaffeekränzchens spielt als Aktivität ebenfalls eine wichtige Rolle, wohingegen die Nutzung von Vereinsangeboten oder die Teilnahme an kirchlichen bzw. karitativen Veranstaltungen vergleichsweise selten ist (s. Tabelle 5.16).

Tabelle 5.16: Art und Häufigkeit sozialer Freizeitaktivitäten

N (%)	Nie	selten (max. 1x Monat)	häufig (alle 2 Wochen, max. 1x Woche)	Sehr häufig (ab 2-3 x Woche)
Skatabend / Stammtisch	226 (71,3)	11 (3,5)	38 (12,0)	42 (13,2)
Restaurant / Kneipe / Kaffeekränzchen	85 (26,8)	23 (7,3)	88 (27,7)	121 (38,2)
Nachbarschafts- / Bürger- / Senioren- treffen	205 (64,7)	23 (7,3)	30 (9,4)	59 (18,6)
Bekannte / Verwandte treffen	3 (1,0)	125 (39,4)	141 (44,5)	48 (15,1)
Teilnahme an kirchlichen / karitativen Veranstaltungen	205 (64,7)	6 (1,9)	36 (11,3)	70 (22,1)
Nutzung von Vereinsangeboten	215 (67,8)	3 (1,0)	29 (9,1)	70 (22,1)

Tabelle 5.17: Soziale Aktivität der Teilnehmer

M ± SD / N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	317	185	106	26			
Alter	74.3 ± 1.1	74.1 ± 1.1	74.4 ± 1.1	74.9 ± 1.1	F = 7.64 **	2	A < B, C ^a
Geschlecht					$\chi^2 = 1.39$	2	
männlich	161 (50.8)	91 (49.2)	54 (50.9)	16 (61.5)			
weiblich	156 (49.2)	94 (50.8)	52 (49.1)	10 (38.5)			
MMSE (t3)	28.2 ± 1.9	28.9 ± 1.2	27.9 ± 1.4	24.1 ± 2.5	F = 123.60 ***	2	A > B > C ^a
SDS-Score (t1)	33.5 ± 6.8	32.6 ± 6.6	35.2 ± 6.5	33.8 ± 7.9	F = 4.95 **	2	A = C, A < B, B = C ^a
Bildungsjahre	13.0 ± 2.8	13.7 ± 3.0	12.1 ± 2.1	11.7 ± 2.3	F = 14.47 ***	2	A > B, C ^a
Bildungskategorien					$\chi^2 = 29.57 ***$	4	A > B, C ^b
hoch	76 (24.0)	64 (34.6)	10 (9.4)	2 (7.7)			
mittel	194 (61.2)	100 (54.0)	77 (72.7)	17 (65.4)			
niedrig	47 (14.8)	21 (11.4)	19 (17.9)	7 (26.9)			
SES (t1)					$\chi^2 = 16.79 **$	4	A > B, C ^b
hoch	68 (21.4)	51 (27.6)	15 (14.2)	2 (7.7)			
mittel	199 (62.8)	112 (60.5)	72 (67.9)	15 (57.7)			
niedrig	50 (15.8)	22 (11.9)	19 (17.9)	9 (34.6)			
Soziale Aktivität (t1)					$\chi^2 = 2.47$	4	
hoch	35 (11.0)	21 (11.4)	12 (11.3)	2 (7.7)			
mittel	160 (50.5)	99 (53.5)	49 (46.2)	12 (46.2)			
niedrig	122 (38.5)	65 (35.1)	45 (42.5)	12 (46.2)			

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; MMSE = Mini-Mental-State-Examination; SDS = Self-Rating Depression Scale; SES = sozioökonomischer Status; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

Insgesamt weisen zu t1 35 Probanden (11 %) ein hohes Ausmaß an sozialer Freizeitaktivität auf, während 122 Probanden (38,5 %) nur relativ selten sozial aktiv sind. 160 Probanden (50,5 %) geben eine mittlere Ausprägung von sozialer Aktivität an. Während 35,1 % der Kontrollpersonen (N = 65) berichten, nur in geringem Ausmaß sozial aktiv zu sein, liegt der entsprechende Anteil für die LKB-Probanden bei 42,5 % (N = 45), im Falle der AD-Patienten bei 46,2 % (N = 12). Umgekehrt sind jeweils rund 11 % der KG- (N = 21) und LKB-Gruppe (N = 12) hoch sozial aktiv, während der Anteil für die AD-Patienten bei lediglich 7,7 % liegt (N = 2). Diese deskriptiv feststellbaren Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen sind allerdings statistisch nicht signifikant ($\chi^2 [4] = 2.47, p = .65$). In den weiterführenden Analysen wurden AD und LKB daher erneut als eine Gruppe zusammengefasst betrachtet.

In einem logistischen Regressionsmodell konnte – unter Berücksichtigung von Geschlecht und depressiven Symptomen (SDS) – kein prädiktiver Effekt der sozialen Aktivität zu t1 auf den kognitiven Status zu t3 festgestellt werden (s. Tabelle 5.18).

Tabelle 5.18: Soziale Aktivität und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Soziale Aktivität (t1)				
hoch vs. niedrig	0.46	0.77	0.36 – 1.65	R ² = .011
hoch vs. mittel	0.06	1.10	0.52 – 2.32	
mittel vs. niedrig	2.14	0.70	0.43 – 1.13	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; *p < .05; **p < .01; ***p < .001

In einem weiteren Analyseschritt wurde der Zusammenhang zwischen sozialer Aktivität und LKB- / AD-Risiko unter Berücksichtigung des Bildungsgrades und des sozioökonomischen Status untersucht. Zwischen dem Ausmaß an sozialer Aktivität und dem Bildungsgrad kann kein korrelativer Zusammenhang festgestellt werden (Kendalls Tau: $r = .079, p = .13$). Auch der sozioökonomische Status ist nicht mit der Ausprägung der sozialen Aktivität zu t1 korreliert (Kendalls Tau: $r = .091, p = .08$). Daher wurden soziale Aktivität, SES und Bildung – unter Berücksichtigung von Geschlecht und SDS – in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell integriert.

Auch im erweiterten Regressionsmodell können lediglich protektive Effekte von hoher gegenüber niedriger (OR = 0.12, 95 % CI = 0.05-0.32, $p < .001$) bzw. mittlerer Bildung (OR = 0.21, 95 % CI 0.11-0.43, $p < .001$) sowie einem hohen gegenüber niedrigen sozioökonomischen Status (OR = 0.33, 95 % CI = 0.14-0.78, $p < .01$) festgestellt werden (s. Tabelle 5.19). Somit verändern sich die Effekte von Bildung und SES – wie auch in den Analysen zur kognitiven und körperlichen Aktivität – unter Berücksichtigung der sozialen Aktivität nur geringfügig. Die Varianzaufklärung des Gesamtmodells beträgt 17,3 %.

Tabelle 5.19: Bildung, sozioökonomischer Status, soziale Aktivität und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Bildung				R² = .173
hoch vs. niedrig	19.16***	0.12	0.05 – 0.32	
hoch vs. mittel	18.82***	0.21	0.11 – 0.43	
mittel vs. niedrig	2.23	0.59	0.29 – 1.18	
SES (t1)				
hoch vs. niedrig	6.63**	0.33	0.14 – 0.78	
hoch vs. mittel	3.43	0.53	0.27 – 1.04	
mittel vs. niedrig	1.94	0.63	0.32 – 1.21	
Soziale Aktivität (t1)				
hoch vs. niedrig	0.00	0.99	0.44 – 2.25	
hoch vs. mittel	0.40	1.29	0.58 – 2.87	
mittel vs. niedrig	1.02	0.77	0.77 – 1.28	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; SES = sozioökonomischer Status; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

5.6 Fragestellung 6: Einfluss neurobiologischer Faktoren

Im Rahmen des dritten Messzeitpunktes der ILSE konnte für einen Großteil der Probanden eine Analyse von Blutproben zur Bestimmung der Apo-E- und COMT-Genotypen durchgeführt werden. Insgesamt liegt für 288 der 323 Probanden (89,2 %) eine Apo-E- und für 284 Probanden (87,9 %) eine COMT-Genotypisierung vor. Die demographischen Charakteristika der Apo-E- bzw. COMT-Teilstichprobe sind mit denen der Gesamtstichprobe vergleichbar (s. Tabelle 5.20 & Tabelle 5.21). Im Folgenden wird zunächst die Apo-E- anschließend die COMT-Verteilung für die jeweiligen Substichproben beschrieben.

Tabelle 5.20: Apo-E-Verteilung

M ± SD / N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	288	170	96	22			
Alter	74.1 ± 1.0	74.0 ± 1.0	74.3 ± 1.1	74.8 ± 0.9	F = 7.85 ***	2	A < B, C ^a
Geschlecht					$\chi^2 = 0.62$	2	
männlich	150 (52.1)	86 (50.6)	51 (53.1)	13 (59.1)			
weiblich	138 (47.9)	84 (49.4)	45 (46.9)	9 (40.9)			
MMSE (t3)	28.3 ± 1.8	28.9 ± 1.2	28.0 ± 1.4	24.2 ± 2.1	F = 119.30 ***	2	A > B > C ^a
SDS-Score (t1)	33.3 ± 6.7	32.4 ± 6.6	34.8 ± 6.2	34.6 ± 7.8	F = 4.33 **	2	A = C, A < B, B = C ^a
Bildungsjahre	13.1 ± 2.8	13.8 ± 3.0	12.2 ± 2.2	11.2 ± 1.8	F = 16.91 ***	2	A > B, C ^a
Bildungskategorien					$\chi^2 = 32.58 ***$	4	A > B, C ^b
hoch	71 (24.7)	61 (35.9)	10 (10.4)	0 (0.0)			
mittel	174 (60.4)	91 (53.5)	68 (70.8)	15 (68.2)			
niedrig	43 (14.9)	18 (10.6)	18 (18.8)	7 (31.8)			
SES (t1)					$\chi^2 = 21.97 ***$	4	A > B, C ^b
hoch	64 (22.2)	49 (28.8)	14 (14.6)	1 (4.5)			
mittel	180 (62.5)	103 (60.6)	65 (67.7)	12 (54.6)			
niedrig	44 (15.3)	18 (10.6)	17 (17.7)	9 (40.9)			
Apo-E-Genotypen					$\chi^2 = 14.99$	10	
ε2/ε2	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (4.5)			
ε2/ε3	32 (11.1)	16 (9.4)	16 (16.7)	0 (0.0)			
ε2/ε4	5 (1.7)	3 (1.8)	2 (2.1)	0 (0.0)			
ε3/ε3	188 (65.3)	115 (67.6)	58 (60.4)	15 (68.2)			
ε3/ε4	58 (20.1)	35 (20.6)	17 (17.7)	6 (27.3)			
ε4/ε4	3 (1.1)	1 (0.6)	2 (2.1)	0 (0.0)			
Apo-E-Gruppen					$\chi^2 = 0.30$	2	
Apo-E-ε4 +	66 (22.9)	39 (22.9)	21 (21.9)	6 (27.3)			
Apo-E-ε4 -	222 (77.1)	131 (77.1)	75 (78.1)	16 (72.7)			

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; MMSE = Mini-Mental-State-Examination; SDS = Self-Rating Depression Scale; SES = sozioökonomischer Status; Apo-E-ε4 + = mind. 1 ε4-Allel; Apo-E-ε4 - = kein ε4-Allel; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

Tabelle 5.21: COMT-Verteilung

M ± SD / N (%)	GESAMT	KG (A)	LKB (B)	AD (C)	Prüfgröße	df	Post-Hoc
N	284	169	96	19			
Alter	74.1 ± 1.0	74.0 ± 1.0	74.3 ± 1.0	74.8 ± 0.9	F = 6.92 **	2	A < B, C ^a
Geschlecht					$\chi^2 = 0.50$	2	
männlich	147 (51.8)	85 (50.3)	51 (53.1)	11 (57.9)			
weiblich	137 (48.2)	84 (49.7)	45 (46.9)	8 (42.1)			
MMSE (t3)	28.3 ± 1.8	28.9 ± 1.2	28.0 ± 1.4	24.1 ± 2.2	F = 106.47 ***	2	A > B > C ^a
SDS-Score (t1)	33.3 ± 6.6	32.5 ± 6.6	34.8 ± 6.2	33.7 ± 7.9	F = 3.66 *	2	A = C, A < B, B = C ^a
Bildungsjahre	13.1 ± 2.8	13.8 ± 3.0	12.2 ± 2.2	11.3 ± 1.9	F = 15.31 ***	2	A > B, C ^a
Bildungskategorien					$\chi^2 = 29.55 ***$	4	A > B, C ^b
hoch	69 (24.3)	59 (34.9)	10 (10.4)	0 (0.0)			
mittel	173 (60.9)	92 (54.4)	68 (70.8)	13 (68.4)			
niedrig	42 (14.8)	18 (10.7)	18 (18.8)	6 (31.6)			
SES (t1)					$\chi^2 = 21.13 ***$	4	A > B, C ^b
hoch	64 (22.5)	49 (29.0)	14 (14.6)	1 (5.3)			
mittel	178 (62.7)	102 (60.4)	66 (68.7)	10 (52.6)			
niedrig	42 (14.8)	18 (10.6)	16 (16.7)	8 (42.1)			
COMT-Genotypen					$\chi^2 = 2.80$	4	
VAL/VAL	63 (22.2)	38 (22.5)	21 (21.9)	4 (21.1)			
VAL/MET	149 (52.5)	87 (51.5)	49 (51.0)	13 (68.4)			
MET/MET	72 (25.3)	44 (26.0)	26 (27.1)	2 (10.5)			

Anmerkungen: M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = Kontrollgruppe; LKB = leichte kognitive Beeinträchtigung; AD = Alzheimer-Demenz; df = Freiheitsgrade; MMSE = Mini-Mental-State-Examination; SDS = Self-Rating Depression Scale; SES = sozioökonomischer Status; *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ^a Tukey; ^b Bonferroni

Apo-E-Verteilung

Die Verteilung des Apo-E-Genotyps ist in Tabelle 5.20 wiedergegeben. Erwartungsgemäß ist der ϵ_3/ϵ_3 -Genotyp mit einem Anteil von insgesamt 65,3 % über alle Diagnosegruppen hinweg am häufigsten vertreten. Mit 20,1 % tritt der Apo-E-Genotyp ϵ_3/ϵ_4 am zweithäufigsten auf, während der ϵ_2/ϵ_3 -Genotyp mit einem Anteil von 11,1 % an dritter Stelle steht. Die übrigen drei Genotypen (ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_4/ϵ_4) spielen mit insgesamt 10 Fällen (3,5 %) eine relativ geringe Rolle. Im Vergleich der drei Diagnosegruppen ergeben sich entgegen den Erwartungen keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Apo-E-Verteilung ($\chi^2 [10] = 14.99$, $p = .13$ – Exakttest).

Unterteilt man die Stichprobe – wie in vielen epidemiologischen Studien üblich – in Apo-E- ϵ_4 -Positive (mindestens ein ϵ_4 -Allel: ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_3/ϵ_4 , ϵ_4/ϵ_4) und Apo-E- ϵ_4 -Negative (kein ϵ_4 -Allel: ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_3), ergibt sich folgendes Bild (s. Tabelle 5.20): Während 22,9 % der Stichprobe mindestens ein Apo-E- ϵ_4 -Allel aufweisen, sind 77,1 % Apo-E- ϵ_4 -negativ. Zwischen den drei Diagnosegruppen bestehen auch nach Aufteilung in Apo-E- ϵ_4 -Positive und Apo-E- ϵ_4 -Negative keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Apo-E-Verteilung ($\chi^2 [2] = 0.30$, $p = .86$).

COMT-Verteilung

Die COMT-Verteilung für die drei Diagnosegruppen ist in Tabelle 5.21 wiedergegeben. Während insgesamt 149 Probanden (52,5 %) einen heterozygoten (VAL/MET) Genotyp aufweisen, sind 63 Probanden (22,2 %) VAL/VAL- und 72 Probanden (25,3 %) MET/MET-Träger. Vergleicht man die Häufigkeit der COMT-Genotypen zwischen den drei Diagnosegruppen, so zeigt sich, dass jeweils etwa 22 % der Probanden den VAL/VAL-Genotyp aufweisen. Deskriptive Gruppenunterschiede ergeben sich hingegen für den MET/MET-Genotyp. Während 26 % der KG bzw. 27,1 % der LKB diesem Genotyp zuzuordnen sind, liegt der entsprechende Anteil für die AD-Patienten bei lediglich 10,5 %. Dieser deskriptive Gruppenunterschied erreicht allerdings nicht das Signifikanzniveau ($\chi^2 [4] = 2.80$, $p = .58$ - Exakttest).

Demnach ergeben sich weder für die Verteilung des Apo-E- noch für die Verteilung des COMT-Genotyps signifikante Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen. Daher wurden LKB und AD in den weiterführenden Analysen erneut in einer gemeinsamen Diagnosegruppe betrachtet. Beide Genotypen sind im Rahmen eines logistischen Regressionsmodells – unter Berücksichtigung von Geschlecht und depressiven Symptomen (SDS) – nicht prädiktiv für den kognitiven Status zu t3 (s. Tabelle 5.22).

Tabelle 5.22: Apo-E, COMT und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Apo-E-ϵ4 - vs. Apo-E-ϵ4 +	0.03	1.05	0.59 – 1.85	R² = .003
COMT				
MET/MET vs. VAL/VAL	0.00	0.99	0.49 – 1.98	
MET/MET vs. VAL/MET	0.10	0.91	0.51 – 1.63	
VAL/MET vs. VAL/VAL	0.07	1.08	0.59 – 1.98	

Anmerkungen: OR = Odds ratio; CI = Konfidenzintervall; *p < .05 ; **p < .01 ; ***p < .001

Im Rahmen einer Korrelationsanalyse kann kein Zusammenhang zwischen Bildung und COMT (Kendalls Tau, $r = .00$, $p = .94$) bzw. SES und COMT (Kendalls Tau, $r = .03$, $p = .54$) festgestellt werden. Entsprechendes gilt für den Zusammenhang zwischen Bildung und Apo-E (Kendalls Tau, $r = .03$, $p = .57$) bzw. SES und Apo-E (Kendalls Tau, $r = -.02$, $p = .69$).

In einem nächsten Schritt konnten Bildung und SES daher in das logistische Regressionsmodell integriert werden. Durch die Berücksichtigung der Genotypen Apo-E und COMT verändert sich der Einfluss des Bildungsgrades und des sozioökonomischen Status erneut nur geringfügig (s. Tabelle 5.23). Die Varianzaufklärung des Modells liegt bei 19,6 %.

Tabelle 5.23: Bildung, sozioökonomischer Status, Apo-E, COMT und LKB- / AD-Risiko

Odds Ratios (OR) kontrolliert für Geschlecht und depressive Symptome (SDS)

	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R ²
Bildung				R² = .196
hoch vs. niedrig	20.99***	0.09	0.03 – 0.25	
hoch vs. mittel	18.16***	0.18	0.08 – 0.40	
mittel vs. niedrig	3.31	0.50	0.23 – 1.06	
SES				
hoch vs. niedrig	6.40**	0.30	0.12 – 0.76	
hoch vs. mittel	3.20	0.52	0.26 – 1.06	
mittel vs. niedrig	2.19	0.58	0.28 – 1.20	
Apo-E-ϵ4 - vs. Apo-E-ϵ4 +	0.02	1.05	0.56 – 1.94	
COMT				
MET/MET vs. VAL/VAL	0.00	1.02	0.48 – 2.18	
MET/MET vs. VAL/MET	0.00	1.00	0.53 – 1.88	
VAL/MET vs. VAL/VAL	0.00	1.02	0.53 – 1.96	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; SES = sozioökonomischer Status; *p < .05; **p < .01; ***p < .001

5.7 Fragestellung 7: Interaktion der Variablen

Im Rahmen der letzten Fragestellung sollte überprüft werden, inwiefern die hier untersuchten Variablen in Zusammenhang stehen und in ihrer Wirkung interagieren.

Hierfür wurden zunächst die Interkorrelationen zwischen den eingesetzten Prädiktorvariablen (Fragestellungen 1-6) berechnet. Anschließend wurden die Variablen in ein gemeinsames, schrittweise logistisches Regressionsmodell integriert.

Die Interkorrelationen zwischen den 11 Prädiktorvariablen sind in Tabelle 5.24 wiedergegeben. Hierbei handelt es sich im Einzelnen um:

- Bildung (Educ)
- Sozioökonomischer Status (SES:t1)
- Kognitive Aktivität (KogAkt: t1)
- Subjektiv eingeschätzte Sportaktivität (SpA: t1)
- Subjektiv eingeschätzte Lifetime-Sportaktivität (LT SpA: t1)
- Body-Mass-Index (BMI: t1)
- Einbeinstand (Balance: t1)
- Handkraft (Kraft: t1)
- Soziale Aktivität (SozAkt: t1)
- Apo-E-Genotyp (Apo-E)
- COMT-Genotyp (COMT)

Tabelle 5.24: Interkorrelationen zwischen den Prädiktorvariablen

	Educ	SES	KogAkt	SpA	LT SpA	BMI	Balance	Kraft	SozAkt	Apo-E	COMT
Educ	1	.25	.02	.10	.14	.02	.15	.01	.08	.03	.00
SES		1	.01	.16	.09	-.10	.02	.21	.09	-.02	.03
KogAkt			1	.17	.10	.03	.00	-.06	.17	.04	.02
SpA				1	.16	.03	-.04	.18	.12	.06	.03
LT SpA					1	.02	.02	.10	-.05	.11	-.01
BMI						1	.06	-.06	-.02	.00	.12
Balance							1	-.14	-.05	.03	.07
Kraft								1	.06	-.05	-.05
SozAkt									1	-.01	-.02
Apo-E										1	-.01
COMT											1

Anmerkungen: Educ = Bildung; SES = sozioökonomischer Status; KogAkt = Kognitive Aktivität; SpA = Sportaktivität; LT = lifetime; BMI = Body-Mass-Index; Balance = Einbeinstand; SozAkt = soziale Aktivität

Zwischen den Variablen bestehen nur vereinzelt signifikante Korrelationen, die zwischen $r = -.14$ und $r = .25$ liegen und somit relativ gering ausfallen. Die höchste positive Korrelation besteht hierbei zwischen Bildungsgrad und sozioökonomischem Status ($r = .25$). Zusätzlich ist das Bildungsniveau positiv mit der Leistung im Einbeinstand ($r = .15$) und der lifetime Sportaktivität korreliert ($r = .14$). Signifikante Korrelationen bestehen weiterhin zwischen SES bzw. kognitiver Aktivität und der derzeitigen Sportaktivität ($r = .16 / r = .17$) sowie dem SES und der Handkraft ($r = .21$). Letztere ist außerdem positiv mit der derzeitigen Sportaktivität ($r = .18$), jedoch negativ mit dem Einbeinstand korreliert ($r = -.14$). Zusätzlich besteht eine Korrelation zwischen der aktuellen und lifetime Sportaktivität ($r = .16$) sowie der sozialen Aktivität ($r = .12$). Schließlich kann eine Korrelation zwischen COMT und BMI festgestellt werden ($r = .12$).

Aufgrund der lediglich gering ausgeprägten Korrelationen wurden die 11 Prädiktorvariablen in einem nächsten Schritt in ein schrittweise logistisches Regressionsmodell integriert. Das Signifikanzniveau wurde entsprechend den Empfehlungen von Lee & Koval (1997) festgelegt. Die Autoren schlagen vor, das Alpha-Niveau mit folgender Formel zu berechnen, sofern die Prädiktorenanzahl zwischen 5 und 25 Prädiktoren liegt:

$$\alpha = \text{Anzahl der Prädiktoren} / 100$$

In vorliegenden Fall ergibt sich somit ein Signifikanzniveau von $\alpha = 11 / 100 = .11$. Die Ergebnisse der schrittweisen logistischen Regression sind in Tabelle 5.25 wiedergegeben. Insgesamt wurden mit dem Bildungsniveau, der kognitiven Aktivität, dem sozioökonomischen Status und dem Einbeinstand 4 Prädiktoren in das schrittweise logistische Regressionsmodell aufgenommen (s. Tabelle 5.25 & Abbildung 5.1).

Stärkster Prädiktor ist hierbei das Bildungsniveau, das als erste Variable in das Regressionsmodell aufgenommen wird (OR = 0.33, 95 % CI 0.21-.53, $p < .001$). Die korrigierte Varianzaufklärung durch das Bildungsniveau liegt bei 12,7 %.

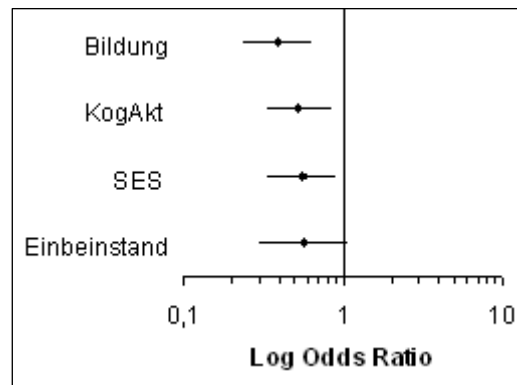


Abbildung 5.1: Ergebnisse der schrittweisen logistischen Regression

Anmerkungen: KogAkt = kognitive Aktivität; SES = sozioökonomischer Status

Im zweiten Schritt wird das Ausmaß an kognitiver Aktivität in das Modell integriert (OR = 0.53, 95 % CI 0.34-0.85, $p < .01$). Die gemeinsame Varianzaufklärung von Bildung und kognitiver Aktivität liegt bei 16,1 %. Als dritte Variable findet der sozioökonomische Status Berücksichtigung (OR = 0.57, 95 % CI 0.36-0.92, $p < .05$). Die Varianzaufklärung des Modells steigt durch die Integration des sozioökonomischen Status auf 18,6 %. Im vierten Schritt wird schließlich der Einbeinstand in das logistische Regressionsmodell aufgenommen (OR = 0.57, 95 % CI 0.30-1.08, $p < .10$). Die Varianzaufklärung des Gesamtmodells beträgt insgesamt 19,9 %.

Tabelle 5.25: Schrittweise logistische Regression aller Prädiktorvariablen

Schritt	Variable	χ^2	OR	95 % CI	Korrigiertes R^2
1	Bildung	22.46***	0.33	0.21-0.53	$R^2 = .127$
2	Bildung	23.03***	0.32	0.20-0.51	$R^2 = .161$
	Kognitive Aktivität (t1)	6.96**	0.53	0.34-0.85	
3	Bildung	17.29***	0.37	0.23-0.59	$R^2 = .186$
	Kognitive Aktivität (t1)	7.17**	0.52	0.33-0.84	
	SES (t1)	5.43*	0.57	0.36-0.92	
4	Bildung	14.47***	0.39	0.24-0.64	$R^2 = .199$
	Kognitive Aktivität (t1)	7.07**	0.52	0.33-0.84	
	SES (t1)	5.81*	0.56	0.34-0.90	
	Einbeinstand (t1)	2.97 ^x	0.57	0.30-1.08	

Anmerkungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; SES = sozioökonomischer Status; ^x $p < .10$; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Die übrigen 7 Prädiktoren finden im schrittweisen logistischen Regressionsmodell – wie bereits in den zuvor durchgeführten Einzelanalysen – keine Berücksichtigung.

6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, potenzielle Aspekte der kognitiven Reserve im Alter anhand der ILSE-Studie zu analysieren und diese – soweit möglich – in ein gemeinsames Modell zu integrieren. Für die Analyse wurden unterschiedliche Aspekte von Freizeitaktivitäten (kognitiv, körperlich, sozial) berücksichtigt. Zusätzlich wurden Bildung und sozioökonomischer Status in das Modell integriert. Auch genetische Parameter – Apo-E und COMT – fanden Berücksichtigung.

Zusammenfassend konnte hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos der Probanden ein protektiver Effekt von Bildung, sozioökonomischem Status, kognitiver Aktivität und körperlicher Fitness gezeigt werden. Letztere war vor allem durch den Aspekt der koordinativen Motorik charakterisiert, während die muskuläre Kraft keine signifikante Rolle spielte. Subjektive Maße der körperlichen sowie sozialen Aktivität zu t1 waren für das LKB- / AD-Risiko zu t3 nicht prädiktiv. Auch die genetischen Parameter (Apo-E und COMT) waren nicht mit dem LKB- / AD-Risiko der Probanden assoziiert.

Im Rahmen einer schrittweisen logistischen Regression wurde das Bildungsniveau mit einer Varianzaufklärung von 12,7 % als stärkster prädiktiver Faktor für das LKB- / AD-Risiko zu t3 identifiziert. Im zweiten und dritten Schritt wurden kognitive Aktivität und sozioökonomischer Status in das Modell integriert. Als vierte und letzte Variable wurde die koordinative Motorik (Einbeinstand) berücksichtigt. Die Varianzaufklärung des Gesamtmodells lag bei 19,9 %.

Die Ergebnisse der einzelnen Analysen werden im Folgenden diskutiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Diskussion hierbei in der Reihenfolge der Ausgangsfragestellungen geführt. Die Diskussion methodischer Vorteile und Einschränkungen sowie ein Ausblick bilden den Abschluss des Diskussionsteils.

6.1 Fragestellung 1: Bildung und kognitive Beeinträchtigung

Im Rahmen der ersten Fragestellung wurde überprüft, inwiefern das Bildungsniveau der ILSE-Probanden mit deren LKB- / AD-Risiko in Zusammenhang steht. Hierfür wurden Daten

zur schulischen und beruflichen Ausbildung der Probanden mit dem kognitiven Status zum dritten Messzeitpunkt in Bezug gesetzt (vgl. Abschnitt 4.3.1). Auf Grundlage bisheriger Studienergebnisse wurde zuvor die Hypothese aufgestellt, dass ein hohes Bildungsniveau – über eine Erhöhung der funktionellen kognitiven Reservekapazität – mit einem reduzierten LKB- / AD-Risiko im höheren Erwachsenenalter einhergeht.

Diese Hypothese konnte im Rahmen der statistischen Auswertungen bestätigt werden: Es zeigte sich, dass Probanden mit einem vergleichsweise hohen Bildungsniveau (> 15 Bildungsjahre) ein signifikant geringeres Risiko aufwiesen, zu t3 an einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) bzw. Alzheimer-Demenz (AD) zu erkranken. Dieser Zusammenhang galt sowohl im Vergleich zu Probanden, die einen mittleren (10-15 Bildungsjahre), vor allem jedoch zu Probanden, die einen niedrigen (< 10 Bildungsjahre) Bildungsgrad aufwiesen. Dieser Effekt war auch unter Berücksichtigung weiterer potenzieller Einflussfaktoren (SES, Freizeitaktivitäten, genetische Parameter) äußerst robust. So lagen die Odds Ratio-Werte für den Vergleich von hoch gegenüber niedrig gebildeten Probanden über sämtliche Regressionsmodelle hinweg zwischen $OR = 0.09$ und $OR = 0.15$. Auch der Vergleich von Probanden mit hoher gegenüber mittlerer Bildung ergab robuste Werte zwischen $OR = 0.18$ und $OR = 0.25$. Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos bestanden hingegen im Vergleich von Probanden mit mittlerem und niedrigem Bildungsgrad.

Im Rahmen eines schrittweisen logistischen Regressionsmodells (Fragestellung 7) wurde das Bildungsniveau als stärkster prädiktiver Faktor für das LKB- / AD-Risiko zu t3 identifiziert. Die Varianzaufklärung durch den Bildungsfaktor lag bei insgesamt 12,7 %. Durch die Berücksichtigung weiterer Prädiktoren (kognitive Aktivität, SES, Einbeinstand) verbesserte sich die Varianzaufklärung des Gesamtmodells nur noch vergleichsweise geringfügig auf insgesamt 19,9 %.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Befunde von bisher publizierten epidemiologischen Längsschnittstudien, die konsistent einen protektiven Effekt von hoher Bildung berichteten (Anttila et al., 2002; Brayne et al., 2010; Ganguli et al., 2000; Lindsay et al., 2002; Ngandu et al., 2007; Qiu et al., 2001; Sando et al., 2008; Stern et al., 1994). In den entsprechenden Studien fällt das Demenzrisiko für Probanden mit hohem Bildungsniveau gegenüber niedriger gebildeten Studienteilnehmern signifikant geringer aus.

Darüber hinaus konnte in bisherigen Studien gezeigt werden, dass Probanden mit höherem Bildungsgrad bei vergleichbarer Gehirnpathologie eine vergleichsweise höhere kognitive Leistungsfähigkeit aufweisen bzw. dass bei gleichem Demenzschweregrad eine stärker ausgeprägte Gehirnpathologie in der Gruppe der höher gebildeten Personen feststellbar ist (Kempainen et al., 2008; Liao et al., 2005; Pernecky et al., 2009). Insgesamt sprechen empirische Befunde zunehmend für die Hypothese, dass das Bildungsniveau den Zusammenhang zwischen Alzheimer-Pathologie und kognitiver Leistungsfähigkeit moderierend beeinflusst (Brayne et al., 2010; Pernecky et al., 2009).

Die für diese Arbeit gewählte Definition der Bildungskategorien bietet gegenüber Vergleichsstudien entscheidende Vorteile. So wurde in den vorliegenden Analysen sowohl die schulische als auch die berufliche Ausbildungszeit berücksichtigt (s. Tabelle 4.3). In diesem Zusammenhang fanden im Gegensatz zu anderen Studien (Ngandu et al., 2007; Qiu et al., 2001) auch außeruniversitäre Ausbildungszeiten (Lehre / Meister) Berücksichtigung. Die gewählte Bildungsdefinition beinhaltet somit ein erweitertes Verständnis von Bildung sowie eine Aufwertung der Bedeutung von nicht-akademischer Aus- und Weiterbildung.

Das Ausmaß der hier beschriebenen Bildungseffekte ist mit den Daten aus anderen epidemiologischen Studien vergleichbar. So berichten Ngandu et al. (2007) beispielsweise ebenfalls ein reduziertes Demenzrisiko von 85 % im Vergleich von Probanden mit hohem gegenüber niedrigem Bildungsgrad (OR = 0.15, 95 % CI 0.05-0.40). Übereinstimmend mit anderen Vergleichsstudien sprechen die Befunde aus der ILSE darüber hinaus für einen Dosis-Wirkungseffekt des Bildungsniveaus (Ngandu et al., 2007; Sando et al., 2008). Nach den vorliegenden Ergebnissen ist vor allem ein hohes Ausmaß an Bildung protektiv, wohingegen zwischen mittel und niedrig gebildeten Probanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos feststellbar sind.

Hinsichtlich des zugrundeliegenden Wirkmechanismus gehen zahlreiche Studien von der Hypothese aus, dass Personen mit einem hohen Bildungsniveau ein signifikant höheres Level an funktioneller kognitiver Reserve aufweisen und dadurch einem geringeren Demenzrisiko unterliegen. Ein hohes Bildungsniveau könnte hierbei das Ausmaß an früher kognitiver Stimulation des Gehirns widerspiegeln, die sowohl die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit als auch Gehirnstrukturen nachhaltig beeinflusst (Le Carret et al., 2003).

Ein weiterer Wirkmechanismus könnte darin bestehen, dass ein höheres Bildungsniveau mit einem allgemein aktiveren Lebensstil und günstigerem Gesundheitsverhalten in der Lebenslaufperspektive assoziiert ist. In einer Studie von Park & Kang (2008) waren Personen mit hoher Bildung vergleichsweise körperlich aktiver und nahmen häufiger Gesundheitsvorsorgeleistungen in Anspruch. Darüber hinaus konnten Unterschiede hinsichtlich des Ernährungsverhaltens, des Alkoholkonsums und der Häufigkeit des Rauchens festgestellt werden (Klein & Schneider, 2001). Auch die Bereitschaft zur Teilnahme an formeller und informeller Weiterbildung ist Studien zufolge positiv mit der Bildungsbiographie assoziiert (Iller & Wienberg, 2010). Der Effekt des Bildungsniveaus könnte somit auch darin begründet sein, dass es einen aktiveren und gesünderen Lebensstil sowie ein höheres kognitives Stimulationsniveau begünstigt, das sich nicht zuletzt positiv auf funktionelle und strukturelle Aspekte des Gehirns auswirkt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit implizieren, dass bereits so früh im Lebenslauf erworbene Ressourcen wie das Bildungsniveau das Demenzrisiko Jahrzehnte später beeinflussen können. Die Befunde sprechen darüber hinaus für die Hypothese, dass das Bildungsniveau einen wesentlichen Anteil der kognitiven Reserve im Alter ausmacht (Stern, 2002).

6.2 Fragestellung 2: Sozioökonomischer Status und kognitive Beeinträchtigung

Im Rahmen der zweiten Fragestellung wurde anhand der ILSE-Daten überprüft, inwiefern der sozioökonomische Status (SES) zum ersten Messzeitpunkt mit der kognitiven Diagnose zum dritten Messzeitpunkt in Zusammenhang steht. Für die Analyse dieses Zusammenhangs wurden Angaben zum Gesamtnettohaushaltseinkommen der Probanden genutzt, anhand derer die Teilnehmer in drei Gruppen mit niedrigem (< 2000 DM), mittlerem (2000-4000 DM) bzw. hohem (> 4000 DM) SES eingeteilt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.2).

Vor dem Hintergrund bisheriger Studienergebnisse wurde zuvor die Hypothese aufgestellt, dass ein vergleichsweise hoher SES im mittleren Erwachsenenalter (t1) mit einem reduzierten LKB- / AD-Risiko im höheren Erwachsenenalter (t3) einhergeht. Außerdem wurde postuliert, dass der sozioökonomische Status auch unter Berücksichtigung des Bildungsniveaus einen eigenständigen prädiktiven Faktor für das LKB- / AD-Risiko darstellt.

Diese Hypothesen konnten anhand der vorliegenden Daten bestätigt werden. In den Analysen zeigte sich, dass Probanden mit einem hohen sozioökonomischen Status zu t1, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, ein signifikant geringeres Risiko aufwiesen, zu t3 an einer LKB bzw. AD zu erkranken. Unter Berücksichtigung des Bildungsniveaus erreichte allerdings nur noch der Vergleich zwischen Probanden mit hohem und niedrigem SES das Signifikanzniveau. Damit verbunden war eine deutliche Reduktion des SES-Effekts von $OR = 0.22$ auf $OR = 0.31$ feststellbar. In den um Freizeitaktivitäten und genetische Parameter erweiterten Regressionsmodellen bewegte sich der Effekt eines hohen gegenüber niedrigen SES konstant zwischen $OR = 0.30$ und $OR = 0.33$.

Im schrittweisen logistischen Regressionsmodell (Fragestellung 7) wurde der sozioökonomische Status als dritte von vier Variablen in das Regressionsmodell integriert. Die Varianzaufklärung des Modells betrug unter Berücksichtigung von Bildung, kognitiver Aktivität und SES insgesamt 18,6 %.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Befunde früherer epidemiologischer Studien, die ebenfalls protektive Effekte eines hohen sozioökonomischen Status berichteten (Anttila et al., 2002; Stern et al., 1994). Sie widersprechen hingegen anderen Studienergebnissen, die einen entsprechenden Zusammenhang nicht feststellen konnten (Wilson et al., 2005).

Andere Studien konnten einen protektiven Effekt des SES nur dann zeigen, wenn das Bildungsniveau der Teilnehmer nicht als konfundierende Variable in das statistische Modell aufgenommen wurde (Evans et al., 1997; Karp et al., 2004). In den vorliegenden Analysen reduzierte sich der prädiktive Effekt des SES unter Berücksichtigung des Bildungsniveaus zwar deutlich ($OR = 0.22$ vs. $OR = 0.31$), ohne jedoch das Signifikanzniveau zu unterschreiten. Dieses Ergebnis spricht, neben den Ergebnissen der schrittweisen logistischen Regression, dafür, dass der sozioökonomische Status im Rahmen der ILSE-Studie als vom Bildungsniveau unabhängiger Prädiktor für das LKB- / AD-Risiko fungiert.

Bisherige Forschungsergebnisse sprechen dafür, dass ein hoher sozioökonomischer Status mit einem günstigeren Gesundheitsverhalten und einem geringeren Mortalitätsrisiko einhergeht (Shankar et al., 2010; Stringhini et al., 2010). Auch konnte gezeigt werden, dass gute Einkommensverhältnisse mit einem geringeren Risiko für körperliche sowie psychiatrische Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen assoziiert sind (Kosidou et al., 2011; Schöllgen et al., 2010).

Bezogen auf demenzielle Erkrankungen wird der sozioökonomische Status in der Forschungsliteratur als potenzieller Aspekt der funktionellen kognitiven Reserve im Alter diskutiert (Schröder & Pantel, 2011). Ein hoher sozioökonomischer Status könnte hierbei nicht nur die allgemeinen Lebensbedingungen verbessern, sondern auch die finanziellen und motivationalen Rahmenbedingungen schaffen, um Aktivitäten durchzuführen, die kognitiven Einschränkungen im Alter vorbeugen.

6.3 Fragestellung 3: Kognitive Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Im Rahmen der dritten Fragestellung wurde untersucht, inwiefern das Ausmaß an kognitiver Freizeitaktivität zu t1 mit dem LKB- / AD-Risiko zu t3 in Zusammenhang steht. Für die Berechnung eines kognitiven Aktivitätsscores wurden Fragebogendaten zur Freizeitgestaltung des ersten Messzeitpunktes ausgewertet. Die Probanden wurden anhand ihrer Angaben in die drei Gruppen *hoch*, *mittel* bzw. *gering* kognitiv aktiv eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.3.1).

Auf Grundlage bisheriger Forschungsarbeiten wurde in diesem Zusammenhang die Hypothese aufgestellt, dass ein hohes Ausmaß an kognitiv stimulierender Freizeitaktivität mit einem vergleichsweise geringeren LKB- / AD- Risiko assoziiert ist.

Diese Hypothese wurde anhand der vorliegenden Daten bestätigt. Im Rahmen der Analysen konnte ein signifikant protektiver Effekt der kognitiven Aktivität zu t1 auf das LKB- / AD-Risiko zu t3 festgestellt werden. So wiesen Probanden, die angaben, in ihrer Freizeit hoch kognitiv aktiv zu sein, gegenüber niedrig aktiven Probanden ein um 69 % reduziertes LKB- / AD-Risiko auf (OR = 0.31). Zwischen Probanden mit hoher und mittlerer bzw. mittlerer und niedriger Ausprägung des kognitiven Aktivitätsscores bestanden hingegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos.

Unter Berücksichtigung von Bildung und sozioökonomischem Status verringerte sich die mit dem kognitiven Aktivitätsscore assoziierte Risikoreduktion geringfügig von 69 % auf 62 % (OR = 0.38). Allerdings waren die prädiktiven Effekte des sozioökonomischen Status und der Bildung im Regressionsmodell noch deutlicher ausgeprägt. So wiesen Probanden mit einem hohen gegenüber niedrigem SES ein um 69 % reduziertes LKB- / AD-Risiko auf (OR = 0.31). Die mit einem hohen Bildungsgrad assoziierte Risikoreduktion lag im Vergleich zu einem mittleren Bildungsgrad bei 75 % (OR = 0.25), gegenüber einem niedrigen Bildungsgrad sogar bei 85 % (OR = 0.15).

Im Rahmen einer schrittweisen logistischen Regression (Fragestellung 7) wurde die kognitive Aktivität als zweiter von vier Faktoren in das Regressionsmodell integriert. Die gemeinsame Varianzaufklärung von Bildung und kognitiver Aktivität lag bei 16,1 %.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für einen unabhängigen protektiven Effekt von kognitiven Freizeitaktivitäten hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos. Dieser Befund bestätigt die Ergebnisse früherer epidemiologischer Studien, die konsistent einen protektiven Effekt von kognitiv stimulierender Aktivität berichteten (Akbaraly et al., 2009; Lindstrom et al., 2005; Scarmeas et al., 2001; Verghese et al., 2003; Wang et al., 2002; Wilson et al., 2002b; Wilson et al., 2007b). Das Ausmaß des in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Effekts ist mit den Ergebnissen einer Studie von Akbaraly et al. (2009) vergleichbar, die eine mit kognitiven Aktivitäten assoziierte Reduktion des Alzheimer-Risikos um 61 % feststellen konnten. Scarmeas et al. (2001) gehen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen kognitiver Aktivität und Demenzrisiko von einem Dosis-Wirkungs-Effekt aus. Diese Annahme wird durch die vorliegenden Daten unterstützt, da nur ein hohes, nicht jedoch ein mittleres Ausmaß an kognitiver Freizeitaktivität protektive Effekte aufwies.

Hinsichtlich des Wirkungszusammenhangs gehen Fratiglioni & Wang (2007) von der Hypothese aus, dass intellektuell herausfordernde Aktivitäten über die gesamte Lebensspanne – durch eine Erhöhung der funktionellen kognitiven Reserve – zu einem niedrigeren Demenzrisiko im Alter beitragen. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus könnte auf zerebraler Ebene in einer intensiven Stimulation des Gehirns begründet sein, die die Neuroplastizität und Lebensdauer von Neuronen nachhaltig in günstiger Weise beeinflusst (Karp et al., 2006).

Auch nach Adjustierung für Bildung und SES war ein signifikanter Effekt der kognitiven Aktivität nachweisbar. Alle drei Variablen wiesen unabhängig voneinander protektive Effekte hinsichtlich des LKB- / AD-Risikos auf. Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund der Fragestellung, ob früh oder auch im späteren Lebenslauf gestaltbare Ressourcen das Demenzrisiko im Alter nachhaltiger beeinflussen, von hoher Bedeutung. Während das in jungen Jahren erworbene Bildungsniveau sicherlich den größten Einflussfaktor darstellte (OR = 0.15), waren auch der sozioökonomische Status (OR = 0.31) und das Ausmaß an kognitiver Aktivität (OR = 0.38) im Alter von 62 Jahren von signifikanter Bedeutung für das spätere LKB- / AD-Risiko. Dieses Ergebnis impliziert einen dynamischen Prozess zwischen früh und später im Lebenslauf erworbenen Ressourcen für die Bildung der kognitiven Reserve. Die Befunde

sprechen darüber hinaus für die Wichtigkeit einer lebenslangen kognitiven Stimulation hinsichtlich der Demenzprävention. Allerdings kann der Verlauf des SES und der kognitiven Freizeitgestaltung vor dem ersten Messzeitpunkt anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden. Es ist somit auch durchaus denkbar, dass Probanden, die hohe Ausprägungen auf den entsprechenden Variablen zu t1 zeigten bereits über die gesamte Lebensspanne kognitiv aktiv waren bzw. einen hohen SES aufwiesen.

Ein möglicher Kritikpunkt der vorliegenden Analysen besteht in der Auswahl und Anzahl der verwendeten Items zur Berechnung des kognitiven Aktivitätsscores. Für den Score wurden insgesamt 5 Fragebogen-Items verwendet. Auch andere Studien nutzten für ihre Auswertungen jedoch eine vergleichbar geringe Anzahl von Items (Verghese et al., 2003; Wang et al., 2002; Wilson et al., 2002a). Für die vorliegende Arbeit wurden außerdem in anderen Studien verwendete Items, die nicht eindeutig und notwendigerweise aktive kognitive Aktivität erfordern, ausgeschlossen. Hierzu zählen Items wie *Fernsehen* (Wilson et al., 2002a), *Reisen* (Karp et al., 2006) oder *Radio hören* (Wilson et al., 2002b). Ersteres war in einer Studie von Lindstrom et al. (2005) sogar mit einem vergleichsweise erhöhten Demenzrisiko assoziiert.

Zusammenfassend konnte im Rahmen der dritten Fragestellung eine signifikante Risikoreduktion für die Entstehung einer LKB / AD bei denjenigen Probanden festgestellt werden, die zu t1 angaben, ein hohes Ausmaß an kognitiver Freizeitgestaltung aufzuweisen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sowohl kognitive Aktivität als auch Bildung und sozioökonomischer Status die funktionelle kognitive Reserve unabhängig voneinander erhöhen können. In den vorliegenden Analysen waren diejenigen Probanden am besten vor einer kognitiven Beeinträchtigung geschützt, die eine hohe Ausprägung auf den genannten Variablen aufwiesen.

6.4 Fragestellung 4: Körperliche Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Im Rahmen der vierten Fragestellung wurde überprüft, inwiefern subjektive und objektive Maße der körperlichen Aktivität bzw. Fitness (t1) mit dem LKB- / AD-Risiko (t3) assoziiert sind (vgl. Abschnitt 4.3.3.2 & Abschnitt 4.3.3.3). Auf Basis bisheriger Studienergebnisse wurde zuvor die Hypothese aufgestellt, dass sowohl subjektive Angaben zur sportlichen Freizeitaktivität (t1 und lifetime) als auch objektive Maße der körperlichen Fitness (Handkraft, BMI und koordinative Motorik) mit der kognitiven Diagnose zu t3 in Zusammenhang stehen.

Diese Hypothese konnte nur teilweise bestätigt werden. Die Analysen ergaben lediglich eine signifikante Reduktion des LKB- / AD-Risikos für Probanden, die einen Test zur koordinativen Motorik (Einbeinstand) zum ersten Messzeitpunkt bestanden hatten. Für sie war das Risiko im Vergleich zu Probanden, die den Einbeinstandtest nicht bestanden hatten, um 64 % reduziert (OR = 0.36). Ein vergleichbarer Effekt war auch nach Adjustierung für Bildung und sozioökonomischen Status feststellbar (OR = 0.35), die ihrerseits, unabhängig von der koordinativen Motorik, protektive Effekte im Regressionsmodell aufwiesen. Probanden, die im Einbeinstandtest zu t1 erfolgreich waren, zeigten zusätzlich in den meisten neuropsychologischen Untertests signifikant bessere Leistungen. Dieser Zusammenhang war unabhängig von der kognitiven Diagnose zu t3 für alle drei Messzeitpunkte feststellbar (s. Exkurs).

Im Rahmen eines schrittweisen logistischen Regressionsmodells (Fragestellung 7) wurde der Einbeinstand als letzter von vier Prädiktoren in das Modell aufgenommen. Die Varianzaufklärung erhöhte sich im Vergleich zum Regressionsmodell mit drei Prädiktoren (Bildung, kognitive Aktivität, SES) von $R^2 = .186$ auf $R^2 = .199$.

Im Gegensatz zum Einbeinstandtest waren weder der BMI noch ein Test zur muskulären Handkraft (Martin-Vigorimeter) prädiktiv für die spätere Entstehung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung bzw. Alzheimer-Demenz. Auch die subjektiven Maße der aktuellen (t1) und lebenslangen sportlichen Aktivität waren nicht mit dem kognitiven Status (t3) assoziiert. Entsprechend bestanden hinsichtlich der neuropsychologischen Testleistungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden, die auf Grundlage ihrer Selbsteinschätzung der körperlich aktiven bzw. inaktiven Gruppe zugeordnet wurden (letztere Daten wurden daher im Ergebnisteil nicht explizit dargestellt).

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass objektive und fähigkeitsbezogene Maße der körperlichen Fitness besser als Prädiktor für kognitive Einschränkungen im Altersverlauf geeignet sind als objektive und gesundheitsbezogene sowie subjektive Maße. Dieses Ergebnis könnte eine Erklärung dafür darstellen, dass einige (Abbott et al., 2004; Laurin et al., 2001; Lindsay et al., 2002; Podewils et al., 2005; Rovio et al., 2005; Yoshitake et al., 1995), aber längst nicht alle (Verghese et al., 2003; Wilson et al., 2002b; Yamada et al., 2003) der bisher zu diesem Thema publizierten Studien einen protektiven Effekt von körperlicher Aktivität feststellen konnten.

Subjektive Maße

Subjektive Maße der körperlichen Aktivität könnten in diesem Zusammenhang mit dem Bias-Problem der sozialen Erwünschtheit behaftet sein. So könnten Probanden dazu tendieren, sich selbst als körperlich aktiver einzuschätzen, als sie es tatsächlich sind. Dies gilt umso mehr für die retrospektiv erhobenen Daten der früheren Lebensabschnitte (Kindheit, Jugend, jüngeres und mittleres Erwachsenenalter) – vor allem wenn man berücksichtigt, dass das episodische Gedächtnis mit zunehmendem Alter im Allgemeinen nachlässt (Shing et al., 2010).

Koordinative Motorik

Im Rahmen der vorliegenden Analysen waren koordinative, nicht aber kraftbezogene Aspekte der körperlichen Fitness für die Entstehung kognitiver Defizite prädiktiv. Dieses Ergebnis spricht für die Hypothese, dass selbst kleinere motorkoordinative Dysfunktionen ein sensibles Maß für die Vorhersage kognitiver Einschränkungen im Alter darstellen können. Diese Hypothese wird durch andere Studien unterstützt, die einen Zusammenhang zwischen motorkoordinativen Dysfunktionen (Schröder et al., 1991; Seidl et al., 2009) bzw. einer vergleichsweise schlechteren Gleichgewichtsfähigkeit (Franssen et al., 1999) und der LKB / AD feststellen konnten.

Handkraft

Der Zusammenhang zwischen muskulärer Kraft und dem LKB- / AD-Risiko wurde bislang kaum empirisch untersucht. Bisherige Studienergebnisse sprechen allerdings für einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer reduzierten Handkraft und einem damit verbundenen erhöhten Demenzrisiko (Shin et al., im Druck). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit widersprechen somit einer Studie von Boyle et al. (2009), die einen Zusammenhang zwischen geringer Muskelkraft und Alzheimer-Risiko feststellen konnten. Allerdings wurde in dieser Studie ein sehr viel komplexeres Maß für muskuläre Kraft verwendet, das insgesamt neun verschiedene Muskelgruppen mit einbezog, was eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse darstellen könnte.

Body-Mass-Index

Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) im höheren Erwachsenenalter und der Entstehung der Alzheimer-Demenz waren bislang nicht konsistent (Chen et al., 2009). So konnten zwar mehrere Studien zeigen, dass ein hoher BMI im *mittleren* Erwachsenenalter mit der Alzheimer-Demenz assoziiert ist (Luchsinger et al., im Druck) – für Personen im *höheren* Erwachsenenalter scheint sich dieser Zusammenhang hingegen umgekehrt darzustellen (Gustafson et al., 2009). So sprechen die Befunde – anders als bei jüngeren Probanden – dafür, dass ein hoher BMI im höheren Erwachsenenalter mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert ist (Doruk et al., 2010).

Im Rahmen der vorliegenden Analysen konnte kein Zusammenhang zwischen BMI und LKB- / AD-Risiko festgestellt werden. In der Forschungsliteratur wird aktuell diskutiert, ob der BMI für entsprechende Analysen überhaupt ein geeignetes Maß darstellt, da ein hoher BMI nicht zwangsläufig mit einer Adipositas einhergeht, sondern beispielsweise auch bei Sportlern mit einer vergleichsweise hohen Muskelmasse auftritt. Tatsächlich war in einer Studie von Luchsinger et al. (im Druck) nur die Waist-to-Hip Ratio (WHR: Verhältnis von Taille zur Hüfte) – als Maß für die Fettverteilung am Körper – nicht aber der BMI prädiktiv für die Entstehung einer Demenz.

Der im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit nicht dargestellte Einsatz des WHR-Maßes veränderte die vorliegenden Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und LKB- / AD-Risiko allerdings nicht. Der Mittelwert der WHR lag für Frauen bei $M = 0.84$ ($SD = 0.07$), für Männer bei $M = 0.97$ ($SD = 0.06$), womit beide Geschlechter dem übergewichtigen Bereich zuzuordnen sind (Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP), 2007). Ähnlich wie für den BMI bestanden auch für die WHR keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen ($F [2, 295] = 1.72, p = .180$). Entsprechend war die WHR im logistischen Regressionsmodell nicht signifikant mit dem LKB- /AD-Risiko assoziiert ($OR = 0.90, 95 \% CI 0.07-11.58, p = .936$).

Zusammenfassung der Diskussion zur körperlichen Aktivität

Die Ergebnisse der vorliegenden Analysen sprechen insgesamt dafür, dass die objektive, fähigkeitsbezogene körperliche Fitness als ein unabhängiger protektiver Faktor hinsichtlich der Entstehung der LKB / AD wirkt.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus wird einerseits diskutiert, dass körperliche Aktivität einen indirekten Einfluss auf das Demenzrisiko ausübt, indem sie zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung einer demenziellen Erkrankung im Alter reduziert. Hierzu zählen Faktoren wie Bluthochdruck, Diabetes oder Herzerkrankungen (Middleton & Yaffe, 2009; Schröder & Pantel, 2011; Toro et al., 2009). Andererseits wird vermutet, dass körperliche Aktivität die zerebrale Sauerstoffsättigung erhöht, was wiederum einen verbesserten Neurotransmitter-Metabolismus im Gehirn zur Folge hat (Karp et al., 2006). Außerdem gehen Studien davon aus, dass körperliche Aktivität im Gehirn eine Neurogenese – vor allem im hippocampalen Bereich – bewirkt (Churchill et al., 2002).

Weiterführende Studien zur Analyse der zugrundeliegenden Mechanismen des Zusammenhangs zwischen körperlicher Fitness und Demenzrisiko sind sicherlich wünschenswert und notwendig. So bleibt die Frage offen, welche Mechanismen den protektiven Effekt von körperlicher Fitness auf Gehirnstrukturen vermitteln. Für diese Fragestellung sind vor allem aktuelle Studien von Interesse, die ein körperliches Training ihrer Probanden sowie bildgebende Verfahren beinhalten (Erickson et al., 2011).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zur vierten Fragestellung ein signifikant reduziertes LKB- / AD-Risiko bei Probanden, die einen koordinativen Test zu Beginn der Studie bestanden hatten. Muskuläre Kraft, BMI und subjektive Angaben stellten dagegen keine signifikanten Prädiktoren für die kognitive Diagnose zu t3 dar. Die Ergebnisse implizieren, dass objektive Maße der körperlichen Fitness besser für die Vorhersage kognitiver Einschränkungen im Alter geeignet sind als subjektive Maße. Zudem sprechen die Ergebnisse dafür, dass nicht jedes objektive Maß sensitiv für eine spätere Demenzdiagnose ist, da nur die koordinative Motorik, nicht aber die Muskelkraft prädiktiv war. Dementsprechend sollten vor allem objektive Tests zur Überprüfung der koordinativen Fähigkeiten in zukünftige Studien integriert werden. Letztere könnten nach den vorliegenden Ergebnissen als einfach einzusetzendes Screening-Instrument in der Demenzdiagnostik sinnvoll sein – eine Hypothese, die jedoch sicherlich noch weiterer Überprüfung bedarf.

6.5 Fragestellung 5: Soziale Aktivität und kognitive Beeinträchtigung

Im Rahmen der fünften Fragestellung wurde der Zusammenhang zwischen sozialen Freizeitaktivitäten (t1) und dem LKB- / AD-Risiko (t3) untersucht. Hierfür konnten Fragebogendaten

zum ersten Messzeitpunkt ausgewertet werden, anhand derer die Probanden in die drei Gruppen *hoch*, *mittel* und *niedrig* sozial aktiv eingeteilt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.3.4). Auf Grundlage bisheriger Studienergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass Probanden mit einem hohen Ausmaß an sozialen Freizeitaktivitäten zu t1 ein signifikant geringeres LKB- / AD-Risiko zu t3 aufweisen.

Diese Hypothese konnte im Rahmen der statistischen Auswertungen nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zur körperlichen und kognitiven Aktivität war kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an sozialen Freizeitaktivitäten (t1) und dem LKB- / AD-Risiko (t3) feststellbar. Entsprechend wurde die soziale Freizeitaktivität im Rahmen eines schrittweisen logistischen Regressionsmodells (Fragestellung 7) nicht als Prädiktor berücksichtigt.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen einerseits bisherige Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an sozialen Freizeitaktivitäten und dem Demenzrisiko feststellen konnten (Akbaraly et al., 2009; Wang et al., 2006). Sie widersprechen hingegen einer Vielzahl anderer Studien, die eine mit sozialen Freizeitaktivitäten bzw. sozialen Netzwerken assoziierte Reduktion des Demenzrisikos bzw. kognitiven Leistungsabbaus berichteten (Barnes et al., 2004; Fratiglioni et al., 2000; Karp et al., 2006; Lindstrom et al., 2005; Saczynski et al., 2006; Wang et al., 2002; Wilson et al., 2007a).

In diesem Zusammenhang könnte der so genannte „Publication-Bias“ eine Rolle spielen, nach dem signifikante Zusammenhänge mit größerer Wahrscheinlichkeit durch wissenschaftliche Fachzeitschriften publiziert werden als nicht-signifikante Ergebnisse (Bortz & Döring, 2006).

Eine Erklärung für die fehlende Assoziation in der vorliegenden Stichprobe könnte in der gewählten Operationalisierung der sozialen Aktivität begründet sein. Saczynski et al. (2006) gehen in ihrer Studie von der Hypothese aus, dass ein geringes Ausmaß an sozialen Freizeitaktivitäten im höheren Erwachsenenalter vermutlich eher als Konsequenz denn als Ursache einer demenziellen Entwicklung zu bewerten ist. In ihrer Studie war ein Rückgang – also eine Veränderung – der sozialen Aktivität vom mittleren ins höhere Erwachsenenalter mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert. In der vorliegenden Stichprobe war ein deutlich größerer Anteil der Probanden einem niedrigen (38,5 %) als einem hohen (11 %) sozialen Aktivitäts-score zuzuordnen. Anhand der ILSE-Daten konnte die Veränderung der sozialen Aktivität vom mittleren Erwachsenenalter zu t1 nicht untersucht werden, da keine Daten zur sozialen Freizeitgestaltung früherer Lebensabschnitte vorlagen. Eine Analyse des Verlaufs der sozialen

Aktivität könnte jedoch als quantitatives Maß für soziale Aktivität ggf. besser geeignet sein als der hier verwendete soziale Aktivitätsscore.

Epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang zwischen sozialer Aktivität und Demenzrisiko feststellen konnten, diskutieren als zugrundeliegenden Wirkmechanismus eine durch soziale Faktoren bzw. Interaktionen vermittelte Stärkung des Immunsystems. Letztere könnte wiederum Entzündungsprozesse im Gehirn günstig beeinflussen, die ihrerseits mit demenziellen Erkrankungen in Zusammenhang stehen (Karp et al., 2006). Andererseits wurde die Hypothese aufgestellt, dass soziale Interaktionen über eine hiermit verbundene kognitive Stimulation die kognitive Reserve im Alter erhöhen. Beispiele hierfür sind die Organisation von gemeinsamen Treffen und Ausflügen oder die Diskussion kontroverser Themen (Bielak, 2009).

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch gegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen sozialen Freizeitaktivitäten und dem LKB- / AD-Risiko der Probanden. Damit verbunden kann die Hypothese, dass soziale Freizeitaktivitäten zur funktionellen kognitiven Reserve im Alter beitragen, anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

6.6 Fragestellung 6: Einfluss neurobiologischer Faktoren

Im Rahmen der sechsten Fragestellung wurde überprüft, inwiefern genetische Parameter mit dem LKB- / AD-Risiko der Stichprobe in Zusammenhang stehen. Für eine Substichprobe konnten hierfür Daten zum Einfluss der Gene Apo-E und COMT ausgewertet werden (Apo-E: N = 288; COMT: N = 284). Auf Grundlage zahlreicher bisheriger Forschungsbefunde wurde in diesem Zusammenhang die Hypothese aufgestellt, dass der Apo-E- ϵ 4-Genotyp einen Risikofaktor für die Entstehung kognitiver Beeinträchtigungen im Alter darstellt. Hinsichtlich des COMT-Gens wurde aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl bisher publizierter Studienergebnisse eine Assoziation zwischen dem VAL/VAL-Genotyp und einem vergleichsweise höheren LKB- / AD-Risiko vermutet.

Für die vorliegende Stichprobe ist sowohl die Verteilung des Apo-E als auch des COMT mit der in der Allgemeinpopulation zu erwartenden Verteilung vergleichbar (Förstl, 2006). Während 10,2 % mindestens ein Apo-E- ϵ 2-Allel aufweisen, liegen die entsprechenden Anteile für

das Apo-E- ϵ 3-Allel bei 72,6 % und für das Apo-E- ϵ 4-Allel bei 17,2 %. Insgesamt weisen 52,5 % der Stichprobe die heterozygote Variante des COMT auf, wohingegen 22,2 % als VAL/VAL- und 25,3 % als MET/MET-Träger klassifiziert wurden. Die Verteilung der Genotypen spricht somit insgesamt für die Repräsentativität der vorliegenden Daten.

In den statistischen Analysen konnte allerdings entgegen den Hypothesen weder für das Apo-E noch das COMT ein signifikanter Zusammenhang zu der Entstehung der LKB / AD festgestellt werden. So traten weder der Apo-E- ϵ 4- noch der VAL/VAL-Genotyp in den Patientengruppen gehäuft auf. Ebenso wenig waren die Genotypen im Rahmen eines logistischen Regressionsmodells für die kognitive Entwicklung zum dritten Messzeitpunkt prädiktiv. Entsprechend fanden im schrittweisen logistischen Regressionsmodell (Fragestellung 7) weder Apo-E noch COMT als Prädiktoren Berücksichtigung.

Apolipoprotein-E (Apo-E)

Die vorliegenden Ergebnisse widersprechen bisherigen Studien, die überwiegend einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Apo-E- ϵ 4-Genotyp und einem erhöhten Demenzrisiko bzw. einer vergleichsweise geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit feststellen konnten (Corder et al., 1993; Farrer et al., 1997; Ngandu et al., 2007; Ohara et al., 2011; Tupler et al., 2007). Andererseits stützen die Ergebnisse vereinzelte Studien, die sich zumindest teilweise gegen einen entsprechenden Zusammenhang aussprechen (Tang et al., 1998). Dies gilt insbesondere für Studien, die Probanden im fortgeschrittenen Erwachsenenalter untersuchten (Juva et al., 2000). Bisherige Studienergebnisse sprechen außerdem für die Hypothese, dass hinsichtlich der Apo-E Verteilung regionale Differenzen dahingehend bestehen, dass das ApoE- ϵ 4-Allel in Skandinavien deutlich häufiger auftritt als im mitteleuropäischen bzw. amerikanischen Raum (Solomon et al., 2007; Tang et al., 1998). Somit könnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit u. a. mit regionalen Unterschieden hinsichtlich der Apo-E-Verteilung zusammenhängen.

Andererseits könnte der fehlende Zusammenhang auch auf die Charakteristika der gewählten Stichprobe zurückzuführen sein. So lag die Apo-E-Genotypisierung für insgesamt 17 Patienten (LKB: N = 13; AD: N = 4) bzw. 18 Kontrollprobanden nicht vor, womit ein Selektionseffekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Andererseits fällt der prozentuale Anteil der Apo-E- ϵ 4-Positiven in der AD-Gruppe mit 27,3 % deskriptiv deutlich höher aus als in der LKB bzw. KG, für die der entsprechende Anteil bei 21,9 % bzw. 22,9 % liegt. Somit ist in den vorliegenden Daten durchaus eine Tendenz zu einem erhöhten Anteil Apo-E- ϵ 4-Positiver in der Alzheimer-Gruppe erkennbar, die allerdings – sicherlich nicht zuletzt aufgrund der geringen Fallzahl – nicht das Signifikanzniveau erreicht. Wie bereits im Theorieteil erläutert, handelt es sich bei der LKB um eine sehr heterogene Patientengruppe, die sich aller Wahrscheinlichkeit nach im Laufe der nächsten Jahre kognitiv sehr unterschiedlich entwickeln wird. Aufgrund der empirischen Befundlage ist anzunehmen, dass mehr als 50 % aller Betroffenen innerhalb eines 5-Jahresverlaufs eine manifeste Demenz entwickeln werden, wohingegen andere Patienten kognitiv stabil bleiben oder sogar wieder in den Altersnormbereich fallen (Gauthier et al., 2006). Anhand der vorliegenden Daten ist die kognitive Entwicklung der LKB-Gruppe noch nicht abzusehen. Aufgrund bisheriger Studienergebnisse ist jedoch anzunehmen, dass die Apo-E- ϵ 4-Positiven der LKB-Gruppe einem vergleichsweise deutlich erhöhten Konversionsrisiko zur Alzheimer-Demenz unterliegen (Farrer et al., 1997). Entsprechend dieser Hypothese wären Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich der Apo-E- ϵ 4-Verteilung ggf. erst im Rahmen der nächsten ILSE-Erhebung zu beobachten.

Catechol-O-Methyltransferase (COMT)

Wie bereits erwähnt, waren zwischen den drei Diagnosegruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der COMT-Verteilung feststellbar. Im Rahmen der vorliegenden Daten konnte in der AD-Gruppe allerdings eine Tendenz zu einem geringeren Anteil an MET/MET-Trägern festgestellt werden (AD: 10,5 %; LKB: 27,1 %; KG: 26 %). Diese Tendenz weist einerseits in Richtung der Hypothese, dass MET/MET-Träger, die einen vergleichsweise niedrigeren Dopamin-Metabolismus im Gehirn aufweisen, in der Gruppe der AD-Patienten insgesamt seltener vertreten sind. Andererseits findet sich für die Hypothese, dass VAL/VAL-Träger häufiger in den beiden Patientengruppen vertreten sind, im Rahmen der vorliegenden Daten keine empirische Grundlage (AD: 21,1 %; LKB: 21,9 %; KG: 22,5 %). Ähnlich wie bereits für das Apo-E diskutiert, kann auch im Falle des COMT ein Selektionseffekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da die COMT-Genotypisierung für insgesamt 20 Patienten (LKB: N = 13; AD: N = 7) und 19 Kontrollprobanden nicht vorlag.

Die beschriebenen Ergebnisse sind prinzipiell nicht abwegig. So existieren für das menschliche Genom tausende Polymorphismen. Nur selten können jedoch – wie im Falle des Apo-E- $\epsilon 4$ – einzelne Polymorphismen als eindeutige Risikofaktoren für bestimmte Krankheiten identifiziert werden. Die beschriebene Verteilung bestätigt zudem die Befunde anderer epidemiologischer Studien, die ebenfalls keine von kognitiv gesunden Probanden abweichende Verteilung der COMT-Genotypen bei Alzheimer-Patienten feststellen konnten (Borroni et al., 2004; Forero et al., 2006).

Die vorliegenden Daten sprechen insgesamt gegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen zwei ausgewählten genetischen Parametern (Apo-E und COMT) und dem LKB- / AD-Risiko. Damit verbunden kann die Hypothese, dass bestimmte Ausprägungen der entsprechenden genetischen Parameter (Apo-E- $\epsilon 2$ bzw. MET/MET) zur strukturellen kognitiven Reserve beitragen, auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht aufrechterhalten werden.

6.7 Fragestellung 7: Interaktion der Variablen

Im Rahmen der siebten und letzten Fragestellung sollte überprüft werden, ob und inwiefern die in dieser Arbeit untersuchten potenziellen Prädiktoren in ihrer Wirkung interagieren. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden zunächst die Interkorrelationen zwischen den potenziellen Prädiktorvariablen berechnet. Anschließend wurden die Variablen in ein gemeinsames, schrittweise logistisches Regressionsmodell integriert.

Zuvor wurde die Hypothese aufgestellt, dass sowohl Bildung, sozioökonomischer Status und genetische Faktoren als auch kognitive, körperliche und soziale Aspekte von Freizeitaktivitäten das LKB- / AD-Risiko zum dritten Messzeitpunkt beeinflussen.

Die Interkorrelationen zwischen den Prädiktorvariablen lagen größtenteils nicht im signifikanten Bereich. Die signifikanten Korrelationen waren lediglich schwach ausgeprägt und bewegten sich zwischen $r = -.14$ und $r = .25$ (vgl. Abschnitt 5.7). Hierbei war ein positiver Zusammenhang zwischen Bildungsniveau, SES und verschiedenen Maßen der körperlichen Aktivität bzw. Fitness feststellbar. Zusätzlich waren kognitive und soziale Aktivität mit unterschiedlichen Maßen der körperlichen Aktivität bzw. Fitness assoziiert (vgl. Tabelle 5.24).

Aufgrund der lediglich gering ausgeprägten Interkorrelationen wurden sämtliche Prädiktorvariablen in der nachfolgenden Analyse berücksichtigt. Im Rahmen des schrittweisen logis-

tischen Regressionsmodells wurden 4 der insgesamt 11 Prädiktorvariablen ausgewählt. Als stärkster Prädiktor wurde mit einer Varianzaufklärung von 12,7 % das Bildungsniveau in das Modell integriert. An zweiter und dritter Stelle folgten kognitive Aktivität ($R^2 = .161$) und sozioökonomischer Status ($R^2 = .186$). Als vierte und letzte Variable wurde die koordinative Motorik (Einbeinstand) in das Modell integriert. Die Varianzaufklärung des Gesamtmodells lag bei insgesamt 19,9 %.

Die übrigen 7 Prädiktoren (soziale Aktivität, körperliche Aktivität zu t1, lifetime körperliche Aktivität, Handkraft, BMI, COMT, Apo-E) fanden im schrittweisen logistischen Regressionsmodell – wie bereits in den zuvor durchgeführten Einzelanalysen – keine Berücksichtigung. Somit konnte die Ausgangshypothese der vorliegenden Fragestellung insgesamt nur teilweise bestätigt werden.

Wie bereits erwähnt, sprechen die vorliegenden Ergebnisse für eine entscheidende Beteiligung des Bildungsniveaus hinsichtlich der Reduktion des LKB- / AD-Risikos. So klärte allein der Bildungsfaktor 12,7 % der Varianz auf. Sowohl die kognitive Stimulation in der Jugend (Bildung) als auch im Alter von 62 Jahren (kognitive Aktivität zu t1) waren am deutlichsten mit dem LKB- / AD-Risiko im Alter von 74 Jahren assoziiert. Gemeinsam klärten diese beiden Faktoren 16,1 % der Varianz auf. Dieser Befund spricht für eine entscheidende Beteiligung und Bedeutung von kognitiver Stimulation für das Ausmaß der funktionellen kognitiven Reserve im Alter.

Darüber hinaus waren gute sozioökonomische Verhältnisse, die ihrerseits mit einem allgemein günstigeren Gesundheitsverhalten einhergehen (vgl. Abschnitt 6.2), mit einem signifikant geringeren LKB- / AD-Risiko assoziiert. Dieser Befund spricht für eine vom Bildungsniveau unabhängige Beteiligung des sozioökonomischen Status an der kognitiven Reserve im Alter. Die Varianzaufklärung des Modells erhöhte sich unter Berücksichtigung des SES von 16,1 % auf insgesamt 18,6 %.

An vierter Stelle wurde die körperliche Fitness (koordinative Motorik) im schrittweisen logistischen Regressionsmodell berücksichtigt. Dieses Ergebnis spricht für eine signifikante und von anderen Faktoren unabhängige Beteiligung der koordinativen Fähigkeiten an der kognitiven Reserve im Alter. Die Varianzaufklärung des Modells erhöhte sich unter Berücksichtigung der koordinativen Motorik von 18,6 % auf insgesamt 19,9 %.

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass der Großteil der Varianz durch das hier vorgestellte Modell nicht erklärt werden kann. So liegt der Anteil an unaufgeklärter Varianz bei insgesamt 80,1 %, die durch andere, in dieser Arbeit nicht berücksichtigte Faktoren, wie beispielsweise Veränderungen auf zerebraler Ebene, beeinflusst werden.

In diesem Zusammenhang stellen die unter Abschnitt 2.5 zusätzlich diskutierten Risiko- und protektiven Faktoren für demenzielle Erkrankungen potenzielle Einflussfaktoren der kognitiven Reserve dar. Zu den in den vorliegenden Analysen nicht berücksichtigten indirekten Faktoren zählen u. a. Ernährungsgewohnheiten, Genussmittelkonsum und chronische Erkrankungen wie Diabetes und arterielle Hypertonie (s. Tabelle 2.8). Zusätzlich ist ein Einfluss von unmittelbar auf das Gehirn wirkenden Faktoren wie Cholesterin und freien Radikalen denkbar (Schröder & Pantel, 2011). Andere Studien sprechen für eine signifikante Beeinflussung des Demenzrisikos durch sprachliche Fähigkeiten, Zweisprachigkeit und den Erwerb von Fremdsprachen (Bialystok et al., 2007; Craik et al., 2010; Snowdon et al., 2000; Snowdon et al., 1996). Entsprechende Faktoren sollten in der Planung zukünftiger Studien daher möglichst berücksichtigt werden, um das Konzept der kognitiven Reserve noch weiter differenzieren zu können.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Ergebnisse jedoch für eine signifikante Reduktion des LKB- / AD-Risikos für Probanden mit hohen Ausprägungen von Bildung, kognitiver Aktivität, sozioökonomischem Status und körperlicher Fitness. Die Befunde lassen sich hierbei sehr gut vor dem Hintergrund des kognitiven Reservekonzepts diskutieren. Es ist von der Hypothese auszugehen, dass Probanden mit den genannten Ressourcen, über eine Erhöhung der funktionellen Reservekapazität, einem signifikant geringeren LKB- / AD-Risiko unterliegen.

6.8 Methodische Vorteile

Die vorliegende Arbeit bietet gegenüber Vergleichsstudien einige methodische Verbesserungen und Vorteile, die in diesem Abschnitt vorgestellt und diskutiert werden.

Jahrgangskohortendesign

Ein methodischer Vorteil der vorliegenden Analysen besteht im prospektiven Studiendesign der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE). So liegen vielfältige Daten einer zu Studienbeginn vergleichsweise jungen Geburtsjahrgangskohorte ($M = 62.9$; $SD = 0.9$) im 12-Jahresverlauf vor. Die meisten Vergleichsstudien untersuchten dagegen Probanden mit einem deutlich höheren Ausgangsalter (Karp et al., 2006; Verghese et al., 2003) oder einer sehr hohen Altersvariabilität (Abbott et al., 2004; Rovio et al., 2005; Scarmeas et al., 2001). Vor allem die Wahl des Ausgangsalters ist jedoch entscheidend, da die Wahrscheinlichkeit für Demenzerkrankungen mit steigendem Alter ohnehin exponentiell ansteigt (s. Tabelle 2.2 & Tabelle 2.3) und somit eine den Ergebnissen zugrundeliegende demenzielle Entwicklung immer wahrscheinlicher wird. Die Untersuchung von Geburtsjahrgangskohorten bietet den Vorteil, dass Alters- und Kohorteneffekte von vornherein ausgeschlossen werden können, was die Ergebnisinterpretation deutlich erleichtert. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass es sich bei der Alzheimer-Demenz um eine altersassoziierte Erkrankung handelt.

Ein weiterer Vorteil des Jahrgangskohortendesigns besteht in der Homogenität der Stichprobe. So ist davon auszugehen, dass die zwischen 1930-1932 geborenen Teilnehmer sehr ähnlichen zeitgeschichtlichen Bedingungen ausgesetzt waren und somit vergleichbare historische, ökonomische und politische Einflüsse erlebten.

Leichte kognitive Beeinträchtigung

Ein weiterer methodischer Vorteil der vorliegenden Analysen besteht in der Berücksichtigung von Probanden mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) als möglichem prodromalem Stadium der Alzheimer-Demenz. Vergleichsstudien fokussierten bislang meist ausschließlich auf manifest Demenzerkrankte (Karp et al., 2006; Podewils et al., 2005; Scarmeas et al., 2001; Wang et al., 2002; Wilson et al., 2002b). Gerade für die Erforschung von frühen Präventionsstrategien ist die Berücksichtigung der Gruppe der leicht kognitiv Beeinträchtigten

jedoch von großer Bedeutung, da diese Personen einem signifikant erhöhten Demenzrisiko unterliegen (Bennett et al., 2002; Burns & Zaudig, 2002).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen für einen protektiven Effekt von Bildung, kognitiver Aktivität, sozioökonomischem Status und körperlicher Fitness – sowohl hinsichtlich der Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung als auch Alzheimer-Demenz. Die Stärke der beschriebenen Effekte könnte in diesem Zusammenhang sogar unterschätzt sein, da die Alzheimer-Stichprobe der ILSE zu t3 einen relativ kleinen Umfang hatte und die entsprechenden Patienten kognitiv noch nicht schwerwiegend beeinträchtigt waren (MMSE: $M = 24.1$; $SD = 2.5$). Analysen im Rahmen des geplanten vierten Messzeitpunktes werden in den nächsten Jahren diesbezüglich sicherlich interessante Ergebnisse liefern.

Berücksichtigte Variablen

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, das Konzept der kognitiven Reserve differenziert darzustellen. Hierfür wurden sehr heterogene, aktuell in der Forschungsliteratur diskutierte potenzielle Einflussfaktoren in ein gemeinsames logistisches Regressionsmodell integriert. Die Analysen ermöglichen somit – anders als bisherige Studien – eine differenzierte Betrachtung der interaktionellen Wirkung entsprechender Faktoren. So wurden die in dieser Arbeit diskutierten Einflussfaktoren in bisherigen Studien meist nur isoliert von den übrigen Faktoren betrachtet.

Kovariaten

Im Rahmen der vorliegenden Analysen wurden Probanden mit akuten psychiatrischen Erkrankungen zu t3 ausgeschlossen. Zusätzlich wurden sämtliche Analysen für depressive Symptome (Self-Rating Depression Scale) kontrolliert. Somit kann für die vorliegenden Daten ausgeschlossen werden, dass niedrige Ausprägungen von Freizeitaktivitäten durch depressive Symptome erklärbar sind, die grundsätzlich mit einem verminderten Antriebs- und Aktivitätsniveau assoziiert sind (Hautzinger, 2003). Da die Ergebnisse nicht durch depressive Symptome beeinflusst wurden, ist davon auszugehen, dass letztere keinen ursächlichen Faktor für ein niedriges Aktivitätsniveau in der ILSE-Population darstellen.

6.9 Einschränkungen

Bei der Interpretation der vorgestellten Ergebnisse sind einige methodische Einschränkungen zu berücksichtigen, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

Statistik

Im Rahmen epidemiologischer Längsschnittstudien bietet sich auf methodischer Ebene das so genannte „latent growth curve modeling“ an. Mit diesem statistischen Verfahren ist es bei Vorlage von mindestens drei unterschiedlichen Messzeitpunkten möglich neben interindividuellen Entwicklungsverläufen auch intraindividuelle Veränderungen über die Zeit zu berücksichtigen. Da die ILSE mit drei Messzeitpunkten eine wichtige Voraussetzung für das latent growth curve modeling erfüllt, wäre eine entsprechende Analyse theoretisch auch für die vorliegenden Daten sehr gut geeignet. Allerdings musste der Umfang der ILSE-Erhebungen über die drei Messzeitpunkte hinweg deutlich reduziert werden, so dass die in dieser Arbeit analysierten Daten nicht konstant über alle Messzeitpunkte verfügbar sind. So wurde die sportmotorische Untersuchung von t1 zu t2 beispielsweise zunächst deutlich reduziert – zu t3 wurden die entsprechenden Daten nicht mehr erhoben. Infolgedessen war eine Durchführung des latent growth curve modeling für die in dieser Arbeit analysierten Variablen nicht möglich.

Stichprobe

Aufgrund der klinischen Charakteristika der Studienstichprobe ist eine Unterschätzung der in dieser Arbeit berichteten Effekte nicht unwahrscheinlich. So war die Patienten-Stichprobe der vorliegenden Studie zum dritten Messzeitpunkt noch nicht in schwerer Form kognitiv beeinträchtigt. Der MMSE-Wert lag für die LKB-Probanden im Durchschnitt bei 28.0 Punkten (SD = 1.4), für die AD-Patienten bei 24.1 Punkten (SD = 2.5). Entsprechend der S3-Leitlinien sind die Alzheimer-Patienten der vorliegenden Arbeit somit der Gruppe „leichte Alzheimer-Erkrankung“ zuzuordnen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2009). Aufgrund der grundsätzlich zu erwartenden Progredienz der zum dritten Messzeitpunkt vorliegenden Symptomatik ist es nicht unwahrscheinlich, dass die Effekte bei der Analyse künftiger Messzeitpunkte ggf. deutlich stärker ausfallen werden.

Untersuchungsmaterial

Eine Einschränkung der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich insofern, als dass für die Auswertungen keine *bildgebenden Verfahren* miteinbezogen wurden. Hierzu zählen Methoden wie die strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT), die die Möglichkeit bieten, protektive Effekte unterschiedlicher Einflussfaktoren im Hinblick auf die Theorie der kognitiven Reserve zu validieren. So können mit Hilfe bildgebender Verfahren Probanden miteinander verglichen werden, die trotz eines vergleichbaren Ausmaßes an Gehirnpathologie in unterschiedlichem Ausmaß klinisch beeinträchtigt sind.

Im Rahmen der ILSE-Studie wurden für eine Substichprobe zwar strukturelle MRT-Aufnahmen erstellt – die ersten Aufnahmen entstanden jedoch erst zum zweiten Messzeitpunkt. Da die vorliegende Arbeit den protektiven Einfluss unterschiedlicher Variablen des ersten Messzeitpunktes auf die spätere kognitive Entwicklung der Probanden untersucht, wurde auf die Auswertung von MRT-Aufnahmen späterer Messzeitpunkte verzichtet. Weiterführende Auswertungen der Daten im Hinblick auf diesen Aspekt sind jedoch sicherlich wünschenswert und für zukünftige Projekte geplant.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Ergebnisse besteht in der Verwendung von *subjektiven Einschätzungen* der Probanden bezüglich des Ausmaßes an körperlicher, kognitiver und sozialer Freizeitaktivität sowie des sozioökonomischen Status. Der Einfluss von sozialer Erwünschtheit bei der Beantwortung der entsprechenden Fragen kann sicherlich nicht vollständig ausgeschlossen werden. Gegen den Einfluss der sozialen Erwünschtheit spricht allerdings, dass eine hohe Ausprägung von kognitiver Aktivität und SES das LKB- / AD-Risiko der Probanden signifikant beeinflusste, wohingegen körperliche und soziale Aktivität nicht mit dem LKB- / AD-Risiko assoziiert waren. Dieses differenzierte Ergebnis spricht, wie auch die ausgewogene Verteilung von hoch, mittel und niedrig ausgeprägter Aktivität, gegen das Vorliegen sozial erwünschter Antworttendenzen.

Ursache-Wirkungszusammenhang

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse und Analysen kann die Frage nach den Ursache-Wirkungszusammenhängen und den zugrundeliegenden Mechanismen auf zerebraler Ebene nicht abschließend beantwortet werden. So kann trotz höchster methodischer Sorgfalt sicherlich nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die hier beschriebenen Effekte vielmehr eine Folge als eine Ursache einer beginnenden demenziellen Symptomatik darstellen.

Es ist durchaus denkbar, dass ein geringes Ausmaß an kognitiv stimulierender Freizeitaktivität erst im Zuge einer beginnenden demenziellen Symptomatik auftritt. So diskutieren Karp et al. (2006) in ihrer Publikation die Möglichkeit, dass ein niedriges Ausmaß an kognitiver Freizeitgestaltung vielmehr als Konsequenz denn als Ursache einer beginnenden demenziellen Entwicklung zu bewerten sein könnte. Ebenso könnte eine Abnahme der koordinativen Leistungen oder des sozioökonomischen Status mit einer beginnenden Demenz assoziiert sein.

Die ausgewählte Stichprobe der vorliegenden Arbeit lässt diese Ergebnisinterpretation allerdings relativ unwahrscheinlich erscheinen. So handelt es sich bei den hier ausgewählten Probanden um Teilnehmer, die nach einer eingehenden psychiatrischen Untersuchung zum ersten Messzeitpunkt als kognitiv gesund eingestuft wurden. Sicherlich ist es aufgrund der vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht zulässig, kausale Schlüsse zu ziehen. Auch ist nicht auszuschließen, dass dritte, in den durchgeführten Analysen nicht berücksichtigte, Variablen die beschriebenen Zusammenhänge signifikant beeinflussen. Mit letzter Sicherheit kann eine den Ergebnissen zugrundeliegende, bereits beginnende demenzielle Erkrankung auf zerebraler Ebene nicht ausgeschlossen werden, da zum ersten Messzeitpunkt keine MRT-Aufnahmen vorlagen, anhand derer letzterer Punkt validiert werden könnte.

6.10 Empfehlungen für die Praxis: Verhaltens- und Verhältnisprävention

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen insgesamt dafür, dass es sich bei der kognitiven Reserve nicht um ein starres, unveränderliches Merkmal handelt, sondern dass sich diese über die Lebensspanne entwickelt und selbst im höheren Erwachsenenalter noch durch das individuelle Verhalten geformt und gestärkt werden kann (Willis et al., 2009). Entsprechend dieser Hypothese kommen Liberati et al. (im Druck) in ihrem Review zu dem Schluss, dass die kognitive Reserve durch entsprechende Verhaltensweisen – selbst nach Beginn neuropathologischer Veränderungen im Gehirn – noch positiv beeinflusst wird. Diese Feststellung korrespondiert mit dem Konzept der Gehirnplastizität, nach dem das Gehirn die Fähigkeit besitzt, interne Strukturen und Verbindungen zu reorganisieren. Hierdurch kann das Gehirn ein Leben lang auf Neues reagieren, sich anpassen und verändern (Fratiglioni & Wang, 2007).

Die dargestellten Ergebnisse bergen wichtige praktische Implikationen hinsichtlich der Empfehlung von Präventions- und frühen Interventionsmaßnahmen. Einerseits könnte die Emp-

fehlung einer *kognitiv stimulierenden Freizeitgestaltung* eine erfolgreiche Präventionsstrategie gegen die Entwicklung kognitiver Defizite im Alter darstellen, die relativ unproblematisch auf individueller Ebene umgesetzt werden kann. Hierzu zählen vielfältige Aktivitäten wie Kreuzworträtsel lösen, der Besuch von Seniorenakademien oder das Erlernen einer neuen Fremdsprache. Die Empfehlung entsprechender Tätigkeiten ist ethisch unbedenklich. Neben einer Stärkung der kognitiven Reservekapazität ist zusätzlich eine Steigerung des Wohlbefindens und eine Verbesserung des Selbstkonzepts wahrscheinlich.

Auf Grundlage der vorliegenden Daten ist außerdem anzunehmen, dass *körperliches Training* – insbesondere eine Stärkung koordinativer Fähigkeiten – zu einer erhöhten Reservekapazität im Alter beiträgt. Ähnlich wie im Falle der kognitiven Aktivität ist eine Empfehlung von körperlicher Aktivität ethisch unbedenklich. Neben einer Steigerung des Wohlbefindens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Balboa-Castillo et al., 2011) ist körperliche Aktivität zudem mit einer Reduktion zahlreicher gesundheitlicher Risikofaktoren assoziiert. Hierzu zählen beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes oder Herzerkrankungen, die ihrerseits mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergehen (Middleton & Yaffe, 2009; Schröder & Pantel, 2011; Toro et al., 2009). Die Empfehlung von körperlicher Freizeitaktivität – etwa in Form eines gezielten Trainings koordinativer Fähigkeiten – könnte eine auf individueller Ebene relativ einfach durchzuführende erfolgreiche Präventionsstrategie für kognitive Einschränkungen im Alter darstellen.

Während kognitive und körperliche Aktivität im Alter dem individuellen Verhalten gut zugänglich sind, ist eine Veränderung der beiden anderen signifikanten Prädiktoren – Bildung und sozioökonomischer Status – nur äußerst bedingt möglich.

So wird der *Bildungsgrad* bereits sehr früh im Leben determiniert. Allerdings ist es durchaus denkbar, dass Weiterbildungsmaßnahmen über die gesamte weitere Lebensspanne einen signifikanten Beitrag zur Erhöhung der kognitiven Reservekapazität leisten können (s. Abschnitt 6.11). Dementsprechend würde auch beispielsweise der Aufnahme eines Seniorenstudiums im höheren Erwachsenenalter eine präventive Funktion zukommen. Diese Hypothese sollte aufgrund ihrer hohen Praxisrelevanz im Rahmen weiterführender empirischer Studien überprüft werden.

Anders als die anderen Prädiktoren ist der *sozioökonomische Status* im Alter dem individuellen Verhalten sicherlich nur noch bedingt zugänglich. Eine entsprechende Weichenstellung findet bereits in früheren Lebensjahren statt. Somit ist eine Präventionsempfehlung hinsichtlich des sozioökonomischen Status schwer zu formulieren. In diesem Zusammenhang ist beispielsweise eine Fokussierung auf vorteilhaftes Gesundheitsverhalten denkbar, das mit dem SES assoziiert ist. Hierbei wäre zu überprüfen, ob finanzielle Barrieren bestehen, die ein günstiges Gesundheitsverhalten negativ beeinflussen können. An diesem Punkt könnten verhältnispräventive Maßnahmen ansetzen, die älteren Bürgern kostenfreie bzw. kostengünstige Angebote bieten, an unterschiedlichen Trainingsprogrammen zur Stärkung der kognitiven Reserve teilzunehmen. Ein Beispiel hierfür ist das Trainingsprogramm AKTIVA, das eine Steigerung des allgemeinen Aktivitätsniveaus zum Ziel hat (Pantel, 2010).

Insgesamt sprechen die Daten für eine protektive Funktion einer *aktiven, gesundheitsbewussten Lebensgestaltung* hinsichtlich kognitiver Beeinträchtigungen im Alter. Ein aktiver Lebensstil könnte hierbei einerseits allgemein kognitiv stimulierend wirken und dadurch zur kognitiven Reserve im Alter beitragen. Andererseits könnte ein aktiver Lebensstil auch indirekt wirksam sein, indem hierdurch dritte negative Einflussfaktoren wie depressive Symptome oder Stress reduziert werden (Lövdén et al., 2010). Entsprechende Empfehlungen sind ethisch unbedenklich und dem individuellen Verhalten zugänglich. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind somit von hoher Praxisrelevanz für die Primärprävention – sowohl auf der Verhaltens- als auch Verhältnisebene.

6.11 Ausblick

Trotz stetig zunehmender Erkenntnisse in Bezug auf erfolgreiche Präventionsmaßnahmen im Vorfeld demenzieller Erkrankungen bleiben zahlreiche Forschungsfragen im Hinblick auf die Konstitution der kognitiven Reserve offen, die in zukünftigen Studien adressiert werden sollten. Aktuelle Studien befassen sich beispielsweise mit der Fragestellung, inwiefern das Ausmaß an kognitiver Reserve quantitativ dargestellt werden kann. Hierfür wurden von unterschiedlichen Forschungsgruppen erste Fragebögen entwickelt und vorgestellt, die vor allem Informationen zum Bildungsweg, zur Arbeitsbiographie und zur Freizeitgestaltung der Probanden beinhalten (Leon et al., 2011; Nucci et al., im Druck; Rami et al., 2011). Entsprechende Instrumente ermöglichen sicherlich eine Vereinheitlichung der Erhebungs-

methodik. Inwiefern sich diese Fragebögen für die Forschung und Diagnostik in der Praxis bewähren, bleibt jedoch noch abzuwarten.

Für die ILSE-Studie wird die Bearbeitung hochrelevanter zusätzlicher Fragestellungen im Rahmen des geplanten vierten Messzeitpunktes möglich werden. Aufgrund des Kohorten- und Längsschnittdesigns der Studie ergeben sich viele interessante und teilweise einzigartige Auswertungsmöglichkeiten im Hinblick auf die Theorie der kognitiven Reserve, die im Folgenden skizziert werden.

Intergenerationelle Unterschiede

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stammen aus einer klar umgrenzten Geburtsjahrgangskohorte von Teilnehmern, die zwischen 1930-1932 geboren sind. Zum Zeitpunkt des geplanten vierten Messzeitpunktes der ILSE werden die Teilnehmer der jüngeren Jahrgangskohorte (*1950-1952) das Ausgangsalter der älteren Kohorte zum ersten Messzeitpunkt erreichen. Dadurch werden interessante Generationenvergleiche möglich. So stellt sich u. a. sicherlich die Frage, ob die in dieser Arbeit gezeigten Zusammenhänge zwischen Bildung und LKB- / AD-Risiko auch für jüngere Generationen ihre Gültigkeit besitzen, die aufgrund zeitgeschichtlicher Entwicklungen im Allgemeinen deutlich bessere Bildungschancen hatten.

Vergleicht man das Bildungsniveau der Kohorten, lässt sich bereits jetzt eine signifikant geringere Bildungsvarianz bei den Probanden der K50 feststellen ($\chi^2[2] = 42.84, p < .001$). Während in der Ausgangsstichprobe zu t1 insgesamt 28,5 % der K50 einen hohen Bildungsabschluss erzielten, lag der Anteil für die K30 bei 20,2 %. Umgekehrt wiesen 18,2 % der K30, jedoch lediglich 5,4 % der K50 einen niedrigen Bildungsabschluss auf. In Bildungsjahren ausgedrückt lag die mittlere Bildungsdauer in der K30 bei 12.9 Jahren, während die K50 durchschnittlich 14.0 Bildungsjahre durchlief ($t = -6.88, p < .001$).

Was aber bedeuten diese signifikanten Bildungsunterschiede zwischen den Generationen für den Zusammenhang zwischen Bildung, kognitiver Reserve und Demenzrisiko der K50? Nach Theorie der kognitiven Reserve wäre die Hypothese aufzustellen, dass das Demenzrisiko für Generationen mit höheren Bildungschancen geringer ausfällt. Demnach wäre zu vermuten, dass die K50 länger vor der klinischen Erstmanifestation demenzieller Erkrankungen geschützt sein sollte als die K30. Für diese Hypothese spricht auch eine Studie von Skoog et al.

(2011), die zwei Geburtsjahrgangskohorten (*1901-1902 bzw. *1923-1924) hinsichtlich ihres Demenzrisikos miteinander verglichen. Die Autoren konnten feststellen, dass die jüngere Kohorte im Alter von 85 Jahren mit 19,4 % eine signifikant geringere Demenzprävalenz aufwies, als die ältere Kohorte, für die die Prävalenz im selben Alter bei 26,2 % lag. Diese Unterschiede waren statistisch durch einen signifikant höheren Bildungsgrad der jüngeren Jahrgangskohorte erklärbar.

Es bleibt abzuwarten, wie sich das Demenzrisiko künftiger Generationen mit steigenden Bildungschancen entwickeln und ggf. zu einem erweiterten Verständnis des Reservekonzepts beitragen wird. In diesem Zusammenhang ist auch die Erforschung interkultureller Einflüsse und Unterschiede von großem Interesse. Wie wird sich das Demenzrisiko in Ländern mit hohen gegenüber geringen Ausbildungschancen bei einer weltweit steigenden Lebenserwartung entwickeln? Und welche Bedeutung haben kulturell bedingte Bildungsdifferenzen zwischen Männern und Frauen für das individuelle Altersschicksal?

Freizeitaktivitäten

In zukünftigen ILSE-Erhebungen wird neben der Betrachtung von intergenerationellen Bildungsunterschieden auch die Analyse von Freizeitaktivitäten der K50 von großem Interesse sein. So wurden entsprechende Daten für die jüngere Jahrgangskohorte bereits im Alter von durchschnittlich 44.2 Jahren (SD = 0.91) erhoben. Bislang wurden zum Zusammenhang zwischen Freizeitaktivitäten und Demenzrisiko im Alter noch keine Studien publiziert, die ihre Teilnehmer bereits in vergleichbar jungen Jahren rekrutierten und sich hierbei aktuell erhobener anstatt retrospektiver Freizeitdaten bedienen (Fratiglioni et al., 2004). Somit liegen für die Daten der K50 einzigartige längsschnittliche Daten zur Freizeitgestaltung ab dem 44. Lebensjahr vor.

Arbeitskontext

Darüber hinaus werden sich die Daten der K50 in zukünftigen ILSE-Erhebungen sehr gut für eine Analyse des potenziellen Zusammenhangs zwischen Arbeitskontexten im mittleren Erwachsenenalter und dem späteren Demenzrisiko im höheren Erwachsenenalter eignen. Für die jüngere Jahrgangskohorte liegen detaillierte längsschnittliche Daten zu Arbeitsbiographie und Arbeitskontexten ab dem 44. Lebensjahr vor, die im Hinblick auf diese Fragestellung ausge-

wertet werden können. In diesem Zusammenhang ist insbesondere von Interesse, inwiefern die erreichte berufliche Position sowie die Zufriedenheit und Flexibilität am Arbeitsplatz das Demenzrisiko beeinflussen. Vor dem Hintergrund des erst kürzlich angehobenen gesetzlichen Renteneintrittsalters auf 67 Jahre ist diese Fragestellung sicherlich von sehr großem Forschungsinteresse – nicht zuletzt, da es sich um ein Alter handelt, in dem die Prävalenz von Demenzen bereits bei 1,2 % liegt (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010).

Lebenslanges Lernen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern das bereits früh im Lebenslauf erworbene Bildungsniveau zur kognitiven Reserve im Alter beiträgt. In weiterführenden Analysen ist es sicherlich interessant zu untersuchen, inwiefern lebenslanges Lernen – beispielsweise in Form von Weiterbildungsmaßnahmen – in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt. Da es sich bei dem hier definierten Bildungsniveau um eine Ressource handelt, die im Allgemeinen bereits früh im Lebenslauf festgelegt wird, ist die Erkenntnis, dass Bildung die kognitive Reserve erhöht, für die Planung von primärpräventiven Maßnahmen eher von theoretischem als von praktischem Nutzen. Die vorliegende Arbeit konnte jedoch zeigen, dass nicht nur früh im Lebenslauf erworbene Ressourcen, sondern auch bestimmte Freizeitaktivitäten im höheren Erwachsenenalter zur kognitiven Reserve beitragen können. Dies impliziert, dass kognitive Reserve nicht ein starres, unveränderliches Merkmal darstellt, welches bereits früh im Leben determiniert wird, sondern aktiv durch den individuellen Lebensstil beeinflusst werden kann. Demnach wäre zu vermuten, dass auch Weiterbildungsmaßnahmen im mittleren und höheren Erwachsenenalter das spätere Demenzrisiko beeinflussen können – eine Hypothese, die anhand der ausführlichen biographischen Interviews der ILSE in weiterführenden Analysen überprüft werden kann.

Zusammenfassung

Auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit kann die Frage, welche Variablen die kognitive Reserve im Alter genau determinieren, nicht vollständig und abschließend beantwortet werden. Grundsätzlich sprechen die Ergebnisse jedoch dafür, dass das Bildungsniveau den größten Anteil an kognitiver Reserve bedingt. Darüber hinaus konnten jedoch auch protektive Effekte von kognitiver Aktivität, sozioökonomischem Status und koordinativen Fähigkeiten festgestellt werden. Die Ergebnisse sprechen somit dafür, dass sich die kognitive Reserve aus

verschiedenen heterogenen Faktoren zusammensetzt, die ihre Wirkung unabhängig voneinander ausüben. Hierbei handelt es sich um Faktoren, die – anders als genetische Parameter, welche im vorliegenden Modell keinen Einfluss ausübten – dem eigenen Verhalten und somit auch primärpräventiven Maßnahmen zugänglich sind.

Neben den hier untersuchten Variablen sind jedoch sicherlich noch weitere potenzielle Aspekte der kognitiven Reserve denkbar, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden konnten. Hierzu zählen beispielsweise sprachliche Fähigkeiten. Bisherige Studien zum Zusammenhang zwischen Zweisprachigkeit und Demenzrisiko sprechen dafür, dass sich der Beginn einer Alzheimer-Erkrankung bei Personen, die bilingual aufwachsen bzw. in ihrem Alltag zwei Sprachen nutzen, signifikant verzögert (Schweizer et al., im Druck). Auch die bereits zitierte Nonnenstudie spricht dafür, dass linguistische Fähigkeiten im jüngeren Erwachsenenalter das Demenzrisiko im Alter beeinflussen. Tiermodelle geben außerdem Hinweise darauf, dass eine anregungsreiche räumliche Umwelt (enriched environment) zur kognitiven Reservekapazität beitragen könnte (Mandolesi et al., 2008).

In Zukunft sollten daher weitere Studien durchgeführt werden, um die kognitive Reserve und deren beteiligte Faktoren noch genauer differenzieren zu können. In diesem Kontext sind insbesondere sowohl kognitive als auch körperliche bzw. aus diesen Aspekten kombinierte Interventionsstudien von Interesse, da diese das Potenzial bergen, Langzeiteffekte unterschiedlicher Freizeitaktivitäten zu untersuchen und zu validieren. Entsprechende Studien sollten idealerweise bildgebende Verfahren beinhalten, die es ermöglichen unmittelbare Trainingseffekte auf das Gehirn zu untersuchen (Erickson et al., 2009; Erickson et al., 2011).

Darüber hinaus sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, inwiefern gesellschaftliche Rahmenbedingungen geschaffen werden können, die Aktivitäten begünstigen, welche mit einem reduzierten Demenzrisiko assoziiert sind. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass gute sozioökonomische Verhältnisse im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit einem signifikant reduzierten LKB- / AD-Risiko assoziiert waren. Kostengünstige bzw. kostenfreie Präventionsangebote könnten somit einen entscheidenden Beitrag zur Verhältnisprävention demenzieller Erkrankungen im Alter leisten. Zur Überprüfung dieser Hypothese sind jedoch weiterführende empirische Studien wünschenswert und notwendig.

Literaturverzeichnis

- Abbott, R. D., White, L. R., Ross, G. W., Masaki, K. H., Curb, J. D. & Petrovitch, H. (2004). Walking and dementia in physically capable elderly men. *Journal of the American Medical Association*, 292, 1447-1453.
- Akbaraly, T. N., Portet, F., Fustini, S., Dartigues, J.-F., Artero, S., Rouaud, O., Touchon, J., Ritchie, K. & Berr, C. (2009). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: Results from the Three-City Study. *Neurology*, 73, 854-861.
- Alzheimer's Disease International (2008). *Annual Report 2007-2008*. <http://www.alz.co.uk/adi/pdf/annrep08.pdf> (27.09.2011).
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, 64, 146-148.
- Alzheimer Europe (2006). *Dementia in Europe - Yearbook 2006*. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_information/reporting/docs/2006_dementiayearbook_en.pdf (27.09.2011).
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR*. Washington DC: B & T.
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Fratiglioni, L., Johansson, B. & Gatz, M. (2008). Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: A population-based study of Swedish twins. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 63, 62-66.
- Anttila, 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.
- Apostolova, L. G. & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25, 115-126.
- Arai, H. (2005). Current concept and future research directions in mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, 5, 83-88.

- Aslanidis, C. & Schmitz, G. (1999). High-speed apolipoprotein E genotyping and apolipoprotein B3500 mutation detection using real-time fluorescence PCR and melting curves. *Clinical Chemistry*, *45*, 1094-1097.
- Balboa-Castillo, T., Leon-Munoz, L. M., Graciani, A., Rodriguez-Artalejo, F. & Guallar-Castillon, P. (2011). Longitudinal association of physical activity and sedentary behavior during leisure time with health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, *9*, 47-56.
- Baltes, M. M., K uhl, K. P. & Sowarka, D. (1992). Testing for limits of cognitive reserve capacity: A promising strategy for early diagnosis of dementia? *Journal of Gerontology*, *47*, P165-P167.
- Baltes, P. B. & Kliegl, R. (1992). Further testing of limits of cognitive plasticity: Negative age differences in a mnemonic skill are robust. *Developmental Psychology*, *28*, 121-125.
- Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J. F. & Alperovitch, A. (2007). Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City cohort study. *Neurology*, *69*, 1921-1930.
- Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Wilson, R. S., Bienias, J. L. & Evans, D. A. (2004). Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*, *63*, 2322-2326.
- Barth, S., Sch onknecht, P., Pantel, J. & Schr oder, J. (2005). Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, *73*, 1-9.
- Bassey, E. J. & Harries, U. J. (1993). Normal values for handgrip strength in 920 men and women aged over 65 years, and longitudinal changes over 4 years in 620 survivors. *Clinical Science (London, England: 1979)*, *84*, 331-337.
- Bassuk, S. S., Glass, T. A. & Berkman, L. F. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, *131*, 165-173.
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Fox, J. H. & Bach, J. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, *59*, 198-205.

- Berr, C., Wancata, J. & Ritchie, K. (2005). Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, *15*, 463-471.
- Bertram, L. & Tanzi, R. E. (2004). Alzheimer's disease: One disorder, too many genes? *Human Molecular Genetics*, *13 Review Issue 1*, R135-R141.
- Bertram, L. & Tanzi, R. E. (2005). The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *Journal of Clinical Investigation*, *115*, 1449-1457.
- Bialystok, E., Craik, F. I. & Freedman, M. (2007). Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia*, *45*, 459-464.
- Bickel, H. (2002). Epidemiologie der Demenz. In: K. Beyreuther, K. M. Einhäupl, H. Förstl & A. Kurz (Hrsg.). *Demenzen - Grundlagen und Klinik* (S. 15-41). Stuttgart: Thieme.
- Bickel, H. (2005). Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: C. Wallesch & H. Förstl (Hrsg.). *Demenzen*. (S. 1-15). Stuttgart: Thieme.
- Bielak, A. A. (2009). How can we not 'lose it' if we still don't understand how to 'use it'? Unanswered questions about the influence of activity participation on cognitive performance in older age - A mini-review. *Gerontology*, *56*, 507-519.
- Blackford, R. C. & La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing AAMI: Proposed improvements from the field. *Developmental Neuropsychology*, *5*, 295-306.
- Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, *368*, 387-403.
- Borroni, B., Agosti, C., Archetti, S., Costanzi, C., Bonomi, S., Ghianda, D., Lenzi, G. L., Caimi, L., Di Luca, M. & Padovani, A. (2004). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism is associated with risk of psychosis in Alzheimer disease. *Neuroscience Letters*, *370*, 127-129.
- Bortz, J. & Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer.
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Leurgans, S. E. & Bennett, D. A. (2009). Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Archives of Neurology*, *66*, 1339-1344.

- Bracco, L., Piccini, C., Baccini, M., Bessi, V., Biancucci, F., Nacmias, B., Bagnoli, S. & Sorbi, S. (2007). Pattern and progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: role of premorbid intelligence and ApoE genotype. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 483-491.
- Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H. A., McKeith, I. G., Matthews, F. E., Polvikoski, T. & Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: Neuroprotection or compensation? *Brain*, 133, 2210-2216.
- Brickenkamp, R. (2002). *Test d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2)*. Göttingen: Hogrefe.
- Bruandet, A., Richard, F., Bombois, S., Maurage, C. A., Masse, I., Amouyel, P. & Pasquier, F. (2008). Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25, 74-80.
- Burns, A. & Zaudig, M. (2002). Mild cognitive impairment in older people. *Lancet*, 360, 1963-1965.
- Buschert, V. C., Teipel, S. J., Hampel, H. & Bürger, K. (2009). Kognitionsbezogene Interventionen bei Alzheimer-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 80, 273-287.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E. & Chrisenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100, 126-131.
- 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.
- Chen, J.-H., Lin, K.-P. & Chen, Y.-C. (2009). Risk factors for dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108, 754-764.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75, 807-821.
- Churchill, J. D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R. A., Kramer, A. F. & Greenough, W. T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiology of Aging*, 23, 941-955.

- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D. X., Hu, L. & Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*, 1166-1170.
- Colcombe, S. J. & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, *14*, 125-130.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L. & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*, 921-923.
- Corral, M., Rodriguez, M., Amenedo, E., Sanchez, J. L. & Diaz, F. (2006). Cognitive reserve, age, and neuropsychological performance in healthy participants. *Developmental Neuropsychology*, *29*, 479-491.
- Craddock, N., Owen, M. J. & O'Donovan, M. C. (2006). The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: Evidence and lessons. *Molecular Psychiatry*, *11*, 446-458.
- Craik, F. I., Bialystok, E. & Freedman, M. (2010). Delaying the onset of Alzheimer disease: Bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*, *75*, 1726-1729.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D. & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, *2*, 261-276.
- Cummings, J. L. (2003). *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias*. London: Martin Dunitz.
- Davatzikos, C., Fan, Y., Wu, X., Shen, D. & Resnick, S. M. (2008). Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiology of Aging*, *29*, 514-523.
- de Frias, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R. & Nilsson, L. G. (2004). COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behavior Genetics*, *34*, 533-539.

- de Mendonca, A. & Cunha, R. A. (2010). Therapeutic opportunities for caffeine in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20 Suppl 1, S1-S2.
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2010). *Die Epidemiologie der Demenz*. http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01_10.pdf (27.09.2011).
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde & Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2009). *S3-Leitlinie "Demenzen"*. http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/ll_demenz/ll-demenz-kurz-170210.pdf (27.09.2011).
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) (2007). *S1-Leitlinie Vorsorgeuntersuchung im Sport*. http://www.dgsp.de/downloads/allgemein/S1_Leitlinie.pdf (27.09.2011).
- Doruk, H., Naharci, M. I., Bozoglu, E., Isik, A. T. & Kilic, S. (2010). The relationship between body mass index and incidental mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia in elderly. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 14, 834-838.
- Dubinsky, R. M., Stein, A. C. & Lyons, K. (2000). Practice parameter: Risk of driving and Alzheimer's disease (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 54, 2205-2211.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J. & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734-746.
- Egan, M., Goldman, D. & Weinberger, D. (2002). The human genome: Mutations. *American Journal of Psychiatry*, 159, 12.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., White, S. M., Wojcicki, T. R., McAuley, E. & Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19, 1030-1039.

- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E. & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*, 3017-3022.
- Evans, D. A., Hebert, L. E., Beckett, L. A., Scherr, P. A., Albert, M. S., Chown, M. J., Pilgrim, D. M. & Taylor, J. O. (1997). Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Archives of Neurology*, *54*, 1399-1405.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N. & van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Journal of the American Medical Association*, *278*, 1349-1356.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E. & Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*, *366*, 2112-2117.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Forero, D. A., Benitez, B., Arboleda, G., Yunis, J. J., Pardo, R. & Arboleda, H. (2006). Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT and UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neuroscience Research*, *55*, 334-341.
- Förstl, H. (2001a). *Demenzen in Theorie und Praxis*. Heidelberg: Springer.
- Förstl, H. (2001b). *Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen im Alter*. München: Urban & Fischer.
- Förstl, H. (2006). Kognitive Störungen: Koma, Delir, Demenz. In: H. Förstl, M. Hautzinger & G. Roth (Hrsg.). *Neurobiologie psychischer Störungen* (S. 221-295). Heidelberg: Springer.

- Förstl, H., Kurz, A. & Hatmann, T. (2009). Alzheimer-Demenz. In: H. Förstl (Hrsg.). *Demenzen in Theorie und Praxis* (S. 43-63). Heidelberg: Springer.
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M. & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66, 137-147.
- Franssen, E. H., Souren, L. E., Torossian, C. L. & Reisberg, B. (1999). Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47, 463-469.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S. & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*, 3, 343-353.
- Fratiglioni, L. & Wang, H.-X. (2007). Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 12, 11-22.
- Fratiglioni, L., Wang, H. X., Ericsson, K., Maytan, M. & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: A community-based longitudinal study. *Lancet*, 355, 1315-1319.
- Ganguli, M., Dodge, H. H., Chen, P., Belle, S. & DeKosky, S. T. (2000). Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: The MoVIES Project. *Neurology*, 54, 1109-1116.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P. & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367, 1262-1270.
- Geerlings, M. I., Deeg, D. J., Schmand, B., Lindeboom, J. & Jonker, C. (1997). Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with higher education? A replication study. *Neurology*, 49, 798-802.
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M. & Capitani, E. (1996). Trail Making Test: Normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 17, 305-309.
- Glatt, S. J., Faraone, S. V. & Tsuang, M. T. (2003). Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: Meta-analysis of case-control and family-based studies. *American Journal of Psychiatry*, 160, 469-476.

- Gluck, M. A., Mercado, E. & Myers, C. E. (2008). *Learning and memory - From brain to behavior*. New York: Worth Publishers.
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H. & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, *349*, 1793-1796.
- Graves, A. B., Mortimer, J. A., Larson, E. B., Wenzlow, A., Bowen, J. D. & McCormick, W. C. (1996). Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, *169*, 86-92.
- Griffith, H. R., Belue, K., Sicola, A., Krzywanski, S., Zamrini, E., Harrell, L. & Marson, D. C. (2003). Impaired financial abilities in mild cognitive impairment: A direct assessment approach. *Neurology*, *60*, 449-457.
- Gustafson, D. R., Backman, K., Waern, M., Ostling, S., Guo, X., Zandi, P., Mielke, M. M., Bengtsson, C. & Skoog, I. (2009). Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden. *Neurology*, *73*, 1559-1566.
- Gutzmann, H. (2003). Therapeutische Ansätze bei Demenzen. In: C. Wächtler (Hrsg.). *Demenzen* (S. 51-71). Stuttgart: Thieme.
- Gutzmann, H. (2007). Gerontopsychiatrie: Vom Rand ins Zentrum. *Psychiatrische Praxis*, *34*, 105-107.
- Gutzmann, H. & Zank, S. (2005). *Demenzielle Erkrankungen. Medizinische und psychosoziale Interventionen*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Hautzinger, M. (2003). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen: Behandlungsanleitungen und Materialien*. Weinheim: Verlagsgruppe BeltzPVU.
- Helmer, C., Damon, D., Letenneur, L., Fabrigoule, C., Barberger-Gateau, P., Lafont, S., Fuhrer, R., Antonucci, T., Commenges, D., Orgogozo, J. M. & Dartigues, J. F. (1999). Marital status and risk of Alzheimer's disease: A French population-based cohort study. *Neurology*, *53*, 1953-1958.
- Hempel, A., Giesel, F. L., Garcia 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.
- Horn, W. C. (1983). *Leistungsprüfsystem*. Göttingen: Hogrefe.

- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J. & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: Engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging, 14*, 245-263.
- Iller, C. & Wienberg, J. (2010). "Ältere" als Zielgruppe in der Erwachsenenbildung oder Ansätze einer Bildung in der zweiten Lebenshälfte? *Magazin Erwachsenenbildung.at - Das Fachmedium für Forschung, Praxis und Diskurs* (S. 15-24). Wien: Books on Demand.
- Innes, E. (1999). Handgrip strength testing: A review of the literature. *Australian Occupational Therapy Journal, 46*, 120-140.
- Jicha, G. A. & Carr, S. A. (2010). Conceptual evolution in Alzheimer's disease: Implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 19*, 253-272.
- Juva, K., Verkkoniemi, A., Viramo, P., Polvikoski, T., Kainulainen, K., Kontula, K. & Sulkava, R. (2000). APOE epsilon4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old. *Neurology, 54*, 412-415.
- Karp, A., Kareholt, I., Qiu, C., Bellander, T., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2004). Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology, 159*, 175-183.
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H.-X., Silverstein, M., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 21*, 65-73.
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology, 43*, 13-20.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X. & Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology, 23*, 138-144.
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Nagren, K., Savisto, N., Oikonen, V., Viitanen, M., Parkkola, R. & Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of Neurology, 63*, 112-118.

- Kessler, J., Markowitsch, H. & Denzler, P. (1990). *Mini-Mental-Status-Test*. Weinheim: Beltz.
- Klein, T. & Schneider, S. (2001). Bildung und Mortalität. Die Bedeutung gesundheitsrelevanter Aspekte des Lebensstils. *Zeitschrift für Soziologie*, 30, 384-400.
- Kortte, K. B., Horner, M. D. & Windham, W. K. (2002). The Trail Making Test, part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9, 106-109.
- Kosidou, K., Dalman, C., Lundberg, M., Hallqvist, J., Isacsson, G. & Magnusson, C. (2011). Socioeconomic status and risk of psychological distress and depression in the Stockholm Public Health Cohort: A population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 134, 160-167.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.
- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E. & Harrison, C. R. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400, 418-419.
- Krämer, G. (1996). *Alzheimer-Krankheit*. Stuttgart: TRIAS Thieme Hippocrates Enke.
- Kuhlmei, A., Mollenkopf, H. & Wahl, H.-W. (2007). Gesund altern - Ein lebenslauforientierter Entwurf. In: H.-W. Wahl & H. Mollenkopf (Hrsg.). *Altersforschung am Beginn des 21. Jahrhunderts* (S. 265-274). Berlin: AKA Verlag.
- Kupsch, A. (2002). Kognitive Defizite bei idiopathischem Parkinson-Syndrom, Lewy-Körperchen-Erkrankung und Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom. In: K. Beyreuther, K. M. Einhäupl & H. Förstl (Hrsg.). *Demenzen. Grundlagen und Klinik* (S. 274-288). Stuttgart: Thieme.
- Kurz, A. (2002). Alzheimer-Demenz: Klinik. In: K. Beyreuther, K. M. Einhäupl & H. Förstl (Hrsg.). *Demenzen. Grundlagen und Klinik* (S. 168-186). Stuttgart: Thieme.
- Kurz, A., Diehl, J., Gräfin von Einsiedel, H. & Neumann, M. (2003). Strukturelle Grundlagen der Demenz. In: C. Wächter (Hrsg.). *Demenzen* (S. 10-23). Stuttgart: Thieme.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L. & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 243-250.

- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P. & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144, 73-81.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K. & Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*, 58, 498-504.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R. & Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 300, 1027-1037.
- Lautenschlager, N. T., Cupples, L. A., Rao, V. S., Auerbach, S. A., Becker, R., Burke, J., Chui, H., Duara, R., Foley, E. J., Glatt, S. L., Green, R. C., Jones, R., Karlinsky, H., Kukull, W. A., Kurz, A., Larson, E. B., Martelli, K., Sadovnick, A. D., Volicer, L., Waring, S. C., Growdon, J. H. & Farrer, L. A. (1996). Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*, 46, 641-650.
- Le Carret, N., Lafont, S., Letenneur, L., Dartigues, J.-F., Mayo, W. & Fabrigoule, C. (2003). The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Developmental Neuropsychology*, 23, 317-337.
- Lee, J. H. (2003). Genetic evidence for cognitive reserve: Variations in memory and related cognitive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 594-613.
- Lee, K. I. & Koval, J. J. (1997). Determination of the best significance level in forward stepwise logistic regression. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 26, 559-575.
- Lee, Y., Back, J. H., Kim, J., Kim, S.-H., Na, D. L., Cheong, H.-K., Hong, C. H. & Kim, Y. G. (2010). Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *International Psychogeriatrics*, 22, 174-187.
- Leon, I., Garcia, J. & Roldan-Tapia, L. (2011). Development of the scale of cognitive reserve in Spanish population: A pilot study. *Revista de Neurologia*, 52, 653-660.

- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, 6, 63-68.
- Liao, Y. C., Liu, R. S., Teng, E. L., Lee, Y. C., Wang, P. N., Lin, K. N., Chung, C. P. & Liu, H. C. (2005). Cognitive reserve: A SPECT study of 132 Alzheimer's disease patients with an education range of 0-19 years. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20, 8-14.
- Liberati, G., Raffone, A. & Olivetti Belardinelli, M. (im Druck). Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease. *Cognitive Processing*.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hebert, R., Helliwell, B., Hill, G. B. & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, 156, 445-453.
- Lindstrom, H. A., Fritsch, T., Petot, G., Smyth, K. A., Chen, C. H., Debanne, S. M., Lerner, A. J. & Friedland, R. P. (2005). The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain and Cognition*, 58, 157-165.
- Lövden, M., Backman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S. & Schmiedek, F. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychological Bulletin*, 136, 659-676.
- Luchsinger, J. A., Cheng, D., Tang, M. X., Schupf, N. & Mayeux, R. (im Druck). Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*.
- Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Shea, S. & Mayeux, R. (2002). Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 59, 1258-1263.
- Mandolesi, L., De Bartolo, P., Foti, F., Gelfo, F., Federico, F., Leggio, M. G. & Petrosini, L. (2008). Environmental enrichment provides a cognitive reserve to be spent in the case of brain lesion. *Journal of Alzheimer's Disease*, 15, 11-28.
- Martin Medizin-Technik. (1999). *Vigorimeter - Gebrauchsanweisung*. Tuttlingen: Eigendruck.

- Martin, P. & Martin, M. (2000). Design und Methodik der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters. In: P. Martin, K. U. Ettrich, U. Lehr, D. Roether, M. Martin & A. Fischer-Cyrlies (Hrsg.). *Aspekte der Entwicklung im mittleren und höheren Erwachsenenalter: Ergebnisse der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE)* (S. 17-27). Darmstadt: Steinkopff.
- Martinez, M. F., Martin, X. E., Alcelay, L. G., Flores, J. C., Valiente, J. M., Juanbeltz, B. I., Beldarrain, M. A., Lopez, J. M., Gonzalez-Fernandez, M. C., Salazar, A. M., Gandarias, R. B., Borda, S. I., Marques, N. O., Amillano, M. B., Zabaleta, M. C. & de Pancorbo, M. M. (2009). The COMT Val158 Met polymorphism as an associated risk factor for Alzheimer disease and mild cognitive impairment in APOE 4 carriers. *BMC Neuroscience*, *10*, 125-133.
- Mattay, V. S. & Goldberg, T. E. (2004). Imaging genetic influences in human brain function. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*, 239-247.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*, 939-944.
- Middleton, L. E. & Yaffe, K. (2009). Promising strategies for the prevention of dementia. *Archives of Neurology*, *66*, 1210-1215.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the Mini-Mental State Examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, *43*, 411-431.
- Moceri, V. M., Kukull, W. A., Emanuel, I., van Belle, G., Starr, J. R., Schellenberg, G. D., McCormick, W. C., Bowen, J. D., Teri, L. & Larson, E. B. (2001). Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. *Epidemiology*, *12*, 383-389.
- Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Aggarwal, N. & Schneider, J. (2003). Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *60*, 940-946.
- Munafò, M. R., Bowes, L., Clark, T. G. & Flint, J. (2005). Lack of association of the COMT (Val 158/108 Met) gene and schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies. *Molecular Psychiatry*, *10*, 765-770.

- National Institute for Health and Clinical Excellence (2006). *Dementia - Supporting people with dementia and their carers in health and social care*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10998/30318/30318.pdf> (27.09.2011).
- Ngandu, T., von Strauss, E., Helkala, E. L., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H. & Kivipelto, M. (2007). Education and dementia: What lies behind the association? *Neurology*, *69*, 1442-1450.
- Nilsson, F. M. (2007). Mini Mental State Examination (MMSE) - Probably one of the most cited papers in health science. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 156-157.
- Nucci, M., Mapelli, D. & Mondini, S. (im Druck). The cognitive reserve questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring the cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*.
- O'Brien, J. T., Ballard, C. & Winblad, B. (2001). *Controlled clinical trials reports: Alzheimer's disease*. London: Science Press.
- Ohara, T., Ninomiya, T., Kubo, M., Hirakawa, Y., Doi, Y., Hata, J., Iwaki, T., Kanba, S. & Kiyohara, Y. (2011). Apolipoprotein genotype for prediction of Alzheimer's disease in older Japanese: The Hisayama study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*, 1074-1079.
- Oswald, W. D. & Fleischmann, U. M. (1986). *Nürnberger-Alters-Inventar*. Erlangen-Nürnberg: Universität Erlangen-Nürnberg.
- Oswald, W. D. & Fleischmann, U. M. (1995). *Nürnberger-Alters-Inventar*. Göttingen: Hogrefe.
- Pantel, J. (2010). *Geistig fit in jedem Alter - Wie man mit der AKTIVA-Methode Demenz vorbeugen kann*. Weinheim: Beltz.
- Pantel, J., Kratz, B., Essig, M. & Schröder, J. (2003). Parahippocampal volume deficits in subjects with aging-associated cognitive decline. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 379-382.
- Pantel, J., Schönknecht, P., Essig, M. & Schröder, J. (2004). Distribution of cerebral atrophy assessed by magnetic resonance imaging reflects patterns of neuropsychological deficits in Alzheimer's dementia. *Neuroscience Letters*, *361*, 17-20.

- Paradise, M., Cooper, C. & Livingston, G. (2009). Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 21, 25-32.
- Park, C. & Kang, C. (2008). Does education induce healthy lifestyle? *Journal of Health Economics*, 27, 1516-1531.
- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G. W., King, A. C., Kriska, A., Leon, A. S., Marcus, B. H., Morris, J., Paffenbarger, R. S., Patrick, K., Pollock, M. L., Rippe, J. M., Sallis, J. & Wilmore, J. H. (1995). Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Journal of the American Medical Association*, 273, 402-407.
- Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Lunetta, K. L., Cupples, L. A., Green, R. C., DeCarli, C., Farrer, L. A. & Kurz, A. (2009). Education attenuates the effect of medial temporal lobe atrophy on cognitive function in Alzheimer's disease: The MIRAGE study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17, 855-862.
- Petersen, R. C. (2003). Mild cognitive impairment clinical trials. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2, 646-653.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E. & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9, 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Podewils, L. J., Guallar, E., Kuller, L. H., Fried, L. P., Lopez, O. L., Carlson, M. & Lyketsos, C. G. (2005). Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: Findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *American Journal of Epidemiology*, 161, 639-651.
- Qiu, C., Backman, L., Winblad, B., Aguero-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.

- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartres-Faz, D., Caprile, C., Sole-Padulles, C., Castellvi, M., Olives, J., Bosch, B. & Molinuevo, J. L. (2011). Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Revista de Neurologia*, 52, 195-201.
- Rapp, S., Brenes, G. & Marsh, A. P. (2002). Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: A preliminary study. *Aging & Mental Health*, 6, 5-11.
- Rebeck, G. W., Kindy, M. & LaDu, M. J. (2002). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the protective effects of ApoE2 and E3. *Journal of Alzheimer's Disease*, 4, 145-154.
- Reitan, C. (1992). *The Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Tucson: The Reitan Neuropsychological Laboratory.
- Reuter, M., Peters, K., Schroeter, K., Koebke, W., Lenardon, D., Bloch, B. & Hennig, J. (2005). The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: A molecular genetic approach. *Behavioural Brain Research*, 164, 93-99.
- Reynolds, M. D., Johnston, J. M., Dodge, H. H., DeKosky, S. T. & Ganguli, M. (1999). Small head size is related to low Mini-Mental State Examination scores in a community sample of nondemented older adults. *Neurology*, 53, 228-229.
- Rosa, A., Peralta, V., Cuesta, M. J., Zarzuela, A., Serrano, F., Martinez-Larrea, A. & Fananas, L. (2004). New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1110-1112.
- Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E.-L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A. & Kivipelto, M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 4, 705-711.
- Rushton, J. P. & Ankney, C. D. (1996). Brain size and cognitive ability: Correlations with age, sex, social class, and race. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3, 21-36.
- Saczynski, J. S., Pfeifer, L. A., Masaki, K., Korf, E. S., Laurin, D., White, L. & Launer, L. J. (2006). The effect of social engagement on incident dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *American Journal of Epidemiology*, 163, 433-440.

- Sando, S. B., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L. R., Lydersen, S. & Aasly, J. (2008). Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 1156-1162.
- Sattler, C. & Schröder, J. (im Druck). Kognitive Reserve im Alter – Risiko- und protektive Faktoren im Vorfeld der Alzheimer-Demenz. In: J. Schröder & M. Pohlmann (Hrsg.). *Gesund altern - Individuelle und gesellschaftliche Herausforderungen*. Heidelberg: Universitätsverlag Winter.
- Sattler, C., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., Pantel, J., Wahl, H.-W., Kruse, A. & Schröder, J. (2011). Kognitive Beeinträchtigungen und Demenzentwicklung: Verlauf und Risikofaktoren im Ost-West-Vergleich. In: O. Dibelius & W. Maier (Hrsg.). *Versorgungsforschung für demenziell erkrankte Menschen - Health Services Research for People with Dementia* (S. 44-50). Stuttgart: Kohlhammer.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295.
- Savitz, J., Solms, M. & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: Dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior*, 5, 311-328.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M.-X., Manly, J. & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 57, 2236-2242.
- Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Schupf, N., Brickman, A. M., Cosentino, S., Tang, M. X. & Stern, Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 302, 627-637.
- Scarmeas, N. & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 625-633.
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M. X., Mayeux, R. & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 59, 912-921.
- Schöllgen, I., Huxhold, O. & Tesch-Römer, C. (2010). Socioeconomic status and health in the second half of life: Findings from the German Ageing Survey. *European Journal of Ageing*, 7, 17-28.
- 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. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2071-2077.

- Schröder, J., Haberstroh, J. & Pantel, J. (2010). Früherkennung und Diagnostik demenzieller Erkrankungen. In: A. Kruse (Hrsg.). *Lebensqualität bei Demenz? Zum gesellschaftlichen und individuellen Umgang mit einer Grenzsituation im Alter*. Heidelberg: AKA Verlag.
- Schröder, J., Kratz, B., Pantel, J., Minnemann, E., Lehr, U. & Sauer, H. (1998). Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *Journal of Neural Transmission, Suppl 54*, 51-59.
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M. & Sauer, H. (1991). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6, 25-30.
- Schröder, J. & Pantel, J. (2011). *Die leichte kognitive Beeinträchtigung. Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz*. Stuttgart: Schattauer.
- Schröder, J., Schönknecht, P., Essig, M. & Pantel, J. (2007). Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Symptomatik Epidemiologie und Verlauf. In: H.-W. Wahl & H. Mollenkopf (Hrsg.). *Alternsforschung am Beginn des 21. Jahrhunderts* (S. 163-184). Berlin: AKA Verlag.
- Schweizer, T. A., Ware, J., Fischer, C. E., Craik, F. I. & Bialystok, E. (im Druck). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*.
- Seidl, U., Ahlsdorf, E. & Schröder, J. (2007). Störungen des autobiographischen Gedächtnisses bei Alzheimer-Demenz. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie*, 20, 47-52.
- Seidl, U., Thomann, P. A. & Schröder, J. (2009). Neurological soft signs in nursing home residents with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18, 525-532.
- Shankar, A., McMunn, A. & Steptoe, A. (2010). Health-related behaviors in older adults relationships with socioeconomic status. *American Journal of Preventive Medicine*, 38, 39-46.
- Shin, H. Y., Kim, S. W., Kim, J. M., Shin, I. S. & Yoon, J. S. (im Druck). Association of grip strength with dementia in a Korean older population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.

- Shing, Y. L., Werkle-Bergner, M., Brehmer, Y., Müller, V., Li, S. C. & Lindenberger, U. (2010). Episodic memory across the lifespan: The contributions of associative and strategic components. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*, 1080-1091.
- Skoog, I., Börjesson-Hanson, A. & Östling, S. (2011). Does the prevalence of dementia decrease? A comparison of two population-based samples of 85 year olds examined in 1986-87 and 2008-9. *Oral session presented at the International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD)*. Paris.
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H. & Markesbery, W. R. (2000). Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: Findings from the Nun Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*, 34-38.
- Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L. H., Wekstein, D. R. & Markesbery, W. R. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: Findings from the Nun Study. *Journal of the American Medical Association*, *275*, 528-532.
- Solomon, A., Kareholt, I., Ngandu, T., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, J., Soininen, H. & Kivipelto, M. (2007). Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: Twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, *68*, 751-756.
- Statistisches Bundesamt (2009). *Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*. Berlin: Statistisches Bundesamt.
- Steffener, J., Reuben, A., Rakitin, B. C. & Stern, Y. (2011). Supporting performance in the face of age-related neural changes: Testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging and Behavior*, *5*, 212-221.
- 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 & Associated Disorders*, *20*, 69-74.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*, 2015-2028.
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M.-X. & Tsai, W.-Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: Cognitive reserve? *Neurology*, *53*, 1942-1947.

- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D. & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1004-1010.
- Stern, Y., Tang, M. X., Denaro, J. & Mayeux, R. (1995). Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Annals of Neurology*, 37, 590-595.
- Stringhini, S., Sabia, S., Shipley, M., Brunner, E., Nabi, H., Kivimaki, M. & Singh-Manoux, A. (2010). Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *Journal of the American Medical Association*, 303, 1159-1166.
- Sturm, W., Willmes, K. & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+)*. Göttingen: Hogrefe.
- Sullivan, K. (1996). Estimates of interrater reliability for the logical memory subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 707-712.
- Tabbarah, M., Crimmins, E. M. & Seeman, T. E. (2002). The relationship between cognitive and physical performance: MacArthur Studies of Successful Aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 57, 228-235.
- Tang, M. X., Stern, Y., Marder, K., Bell, K., Gurland, B., Lantigua, R., Andrews, H., Feng, L., Tycko, B. & Mayeux, R. (1998). The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *Journal of the American Medical Association*, 279, 751-755.
- Tesky, V. A., Thiel, C., Banzer, W. & Pantel, J. (2011). Effects of a group program to increase cognitive performance through cognitively stimulating leisure activities in healthy older subjects (the AKTIVA-Study). *The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 24, 83-92.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R)*. Bern: Huber.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.

- 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. *Journal of Alzheimer's Disease*, *16*, 687-691.
- Tupler, L. A., Krishnan, K. R., Greenberg, D. L., Marcovina, S. M., Payne, M. E., MacFall, J. R., Charles, H. C. & Doraiswamy, P. M. (2007). Predicting memory decline in normal elderly: Genetics, MRI, and cognitive reserve. *Neurobiology of Aging*, *28*, 1644-1656.
- van Uffelen, J. G., Chinapaw, M. J., van Mechelen, W. & Hopman-Rock, M. (2008). Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*, *42*, 344-351.
- Verghese, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., Ambrose, A. F., Sliwinski, M. & Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine*, *348*, 2508-2516.
- Wächtler, C. (2003). *Demenzen*. Stuttgart: Thieme.
- Wagner, S., Helmreich, I., Dahmen, N., Lieb, K. & Tadic, A. (2011). Reliability of three alternate forms of the Trail Making Tests A and B. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *26*, 314-321.
- Wang, H.-X., Karp, A., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: A longitudinal study from the Kungsholmen Project. *American Journal of Epidemiology*, *155*, 1081-1087.
- Wang, J. Y., Zhou, D. H., Li, J., Zhang, M., Deng, J., Tang, M., Gao, C., Lian, Y. & Chen, M. (2006). Leisure activity and risk of cognitive impairment: The Chongqing aging study. *Neurology*, *66*, 911-913.
- Wang, P. N., Liu, H. C., Liu, T. Y., Chu, A., Hong, C. J., Lin, K. N. & Chi, C. W. (2005). Estrogen-metabolizing gene COMT polymorphism synergistic APOE epsilon4 allele increases the risk of Alzheimer disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*, 120-125.
- Wechsler, D. (2000). *Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale*. Bern: Huber.
- Weltgesundheitsorganisation (2005). *Taschenführer zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen*. Bern: Huber.

- Weltgesundheitsorganisation (2006). *BMI classification*. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (27.09.2011).
- Weltgesundheitsorganisation (2007). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision*. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online> (27.09.2011).
- Weltgesundheitsorganisation (2010). *Taschenführer zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen*. Bern: Huber.
- Wetterling, T. (2001). *Gerontopsychiatrie - Ein Leitfaden für Diagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer.
- Weuve, J., Kang, J. H., Manson, J. E., Breteler, M. M., Ware, J. H. & Grodstein, F. (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *Journal of the American Medical Association*, 292, 1454-1461.
- Weyerer, S. (2005). *Altersdemenz. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 28*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- 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.
- Whalley, L. J., Starr, J. M., Athawes, R., Hunter, D., Pattie, A. & Deary, I. J. (2000). Childhood mental ability and dementia. *Neurology*, 55, 1455-1459.
- Willis, S. L., Schaie, K. W. & Martin, M. (2009). Cognitive plasticity. In: V. L. Bengtson, M. Silverstein, N. M. Putney & D. Gans (Hrsg.). *Handbook of Theories of Aging*. New York: Springer Publishing Company.
- Wilson, R. S. & Bennett, D. A. (2003). Cognitive activity and risk of Alzheimer's disease. *Current Directions in Psychological Science*, 12, 87-91.
- Wilson, R. S., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Aggarwal, N. T., Mendes de Leon, C. F., Morris, M. C., Schneider, J. A. & Evans, D. A. (2002a). Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*, 59, 1910-1914.
- Wilson, R. S., Krueger, K. R., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Kelly, J. F., Barnes, L. L., Tang, Y. & Bennett, D. A. (2007a). Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 64, 234-240.

- Wilson, R. S., Mendes de Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A. & Bennett, D. A. (2002b). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, *287*, 742-748.
- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Hoganson, G., Bienias, J. L., Evans, D. A. & Bennett, D. A. (2005). Early life socioeconomic status and late life risk of Alzheimer's Disease. *Neuroepidemiology*, *25*, 8-14.
- Wilson, R. S., Scherr, P. A., Schneider, J. A., Tang, Y. & Bennett, D. A. (2007b). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*, *69*, 1911-1920.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P. & Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 240-246.
- Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L.-Y. & Covinsky, K. (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: Women who walk. *Archives of Internal Medicine*, *161*, 1703-1708.
- Yamada, M., Kasagi, F., Sasaki, H., Masunari, N., Mimori, Y. & Suzuki, G. (2003). Association between dementia and midlife risk factors: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *51*, 410-414.
- Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., Ohmori, S., Nomiya, K., Kawano, H., Ueda, K., Sueishi, K., Tsuneyoshi, M. & Fujishima, M. (1995). Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology*, *45*, 1161-1168.
- Zung, W. W. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, *12*, 63-70.

Publikationen mit eigener Beteiligung

- Kuzma, E., **Sattler, C.**, Schönknecht, P. & Schröder, J. (im Druck). Premorbid personality traits and their course in mild cognitive impairment: Results from a prospective population-based study in Germany. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*.
- Sattler, C.**, Erickson, K. I., Toro, P. & Schröder, J. (im Druck). Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease*.
- Sattler, C.** & Schröder, J. (im Druck). Kognitive Reserve im Alter – Risiko- und protektive Faktoren im Vorfeld der Alzheimer-Demenz. In: J. Schröder & M. Pohlmann (Hrsg.). *Gesund altern – individuelle und gesellschaftliche Herausforderungen*. Heidelberg: Universitätsverlag Winter.
- Sattler, C.**, Söthe-Röck, A., Ahlsdorf, E., Wahl, H-W. & Schröder, J. (zur Veröffentlichung eingereicht). Musizieren und Musikhören im Lebenslauf älterer Menschen.
- Sattler, C.**, Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., Pantel, J., Wahl, H-W., Kruse, A. & Schröder, J. (2011). Kognitive Beeinträchtigungen und Demenzentwicklung: Verlauf und Risikofaktoren im Ost-West-Vergleich. In: O. Dibelius & W. Maier (Hrsg.). *Versorgungsforschung für demenziell erkrankte Menschen – Health Services Research for People with Dementia* (S. 44-50). Stuttgart: Kohlhammer.
- Sattler, C.**, Toro, P. & Schröder, J. (zur Veröffentlichung eingereicht). Cognitive activity, education and socioeconomic status prevent MCI and Alzheimer's disease.
- Sattler, C.**, Wendelstein, B. & Schröder, J. (im Druck). Prävention demenzieller Erkrankungen im Alter. In: H-W. Wahl & C. Tesch-Römer. *Angewandte Gerontologie in Schlüsselbegriffen*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Schönknecht, P., **Sattler, C.**, Toro, P. & Essig, M. (2011). Klinik und bildgebende Diagnostik neurodegenerativer Demenzen. *Der Radiologe*, 51, 278-284.
- Wendelstein, B. & **Sattler, C.** (im Druck). Das ILSE-Korpus. Eine korpuslinguistische Perspektive psychologisch-psychiatrischer Forschung am Beispiel der Alzheimer-Demenz. In: E. Felder, M. Müller & F. Vogel (Hrsg.). *Korpuspragmatik. Thematische Korpora als Basis diskurslinguistischer Analysen von Texten und Gesprächen*. Berlin: de Gruyter.

Mitarbeit

Schröder, J. & Pantel, J. (2011). *Die leichte kognitive Beeinträchtigung. Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz*. Stuttgart: Schattauer.

Vorträge und Konferenzbeiträge

2009

Sattler, C. *Kognitive Reserve im Alter – Eine Analyse im Rahmen der Interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE)*. Sommerschule des Marsilius-Kollegs „Gesund altern – individuelle und gesellschaftliche Herausforderungen“ – Heidelberg (Poster).

Sattler, C., Jilg, H., Toro, P. & Schröder, J. *Physical activity as a protective factor in a prospective ageing study in Germany*. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) – Berlin (Poster).

Sattler, C., Toro, P. & Schröder, J. *Cognitive leisure activity as a protective factor in a prospective ageing study in Germany*. International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) – Wien (Poster).

Sattler, C., Toro, P. & Schröder, J. *Cognitive leisure activity as a protective factor in a prospective ageing study in Germany*. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) – Berlin (Vortrag).

Sattler, C., Toro, P. & Schröder, J. *Kognitive Freizeitaktivität als protektiver Faktor in einer prospektiven Altersstudie in Deutschland*. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) – Dortmund (Vortrag).

Schröder, J., **Sattler, C.**, Schönknecht, P. & Toro, P. *Cholesterol in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a prospective population-based study in Germany*. International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) – Wien (Poster).

Schröder J., Toro, P., **Sattler, C.** & Schönknecht, P. *Diabetes as a risk factor for mild cognitive impairment in a population-based sample in Germany*. International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) – Wien (Poster).

Toro, P., Jilg, H., **Sattler, C.** & Schröder, J. *Körperliche Freizeitaktivität als protektiver Faktor in einer prospektiven Altersstudie in Deutschland*. AGNP-Symposium – München (Vortrag).

2010

Sattler, C. *Kognitive Entwicklung und kognitive Reserve. Ansätze zur Prävention demenzieller Erkrankungen im Alter.* Marsilius-Studien – Heidelberg (Vortrag).

Sattler, C. *Kognitive Reserve im Alter. Interdisziplinäres Nachwuchssymposium: „Perspectives of Ageing – Individuelle Ressourcen und institutionelle Rahmenbedingungen“.* Symposium mit Wendelstein, B., Wienberg, J. Rapp, I., Czepek, J. & Klinkhammer, J. Hoffnung Alter (DGGG & SGG) – Berlin (Symposiumsvortrag).

Sattler, C., Lamparter, H., Toro, P., Schönknecht, P. & Schröder, J. *Cognitive development of a population-based birth cohort within 12 years of follow-up – Results from the ILSE-study.* International Conference on Alzheimer’s Disease (ICAD) – Honolulu (Poster).

Schröder, J., Solomon, A., **Sattler, C.,** Schönknecht, P. & Toro, P. *HDL, LDL and total cholesterol in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease – Results from the ILSE-study.* International Conference on Alzheimer’s Disease (ICAD) – Honolulu (Vortrag).

2011

Kuzma, E., **Sattler, C.,** Toro, P., Oswald, F. & Schröder, J. *The course of personality traits and their role in the development of mild cognitive impairment in a prospective ageing study in Germany.* International conference on Alzheimer’s Disease (ICAD) – Paris (Poster).

Sattler, C., Erickson, K., Toro, P. & Schröder, J. *Physical activity and dementia prevention - what type of physical activity is really effective?* International conference on Alzheimer’s Disease (ICAD) – Paris (Vortrag).

Sattler, C. & Wendelstein, B. *Kognitive Reserve: Von der Theorie zur Praxis.* Fortbildung „Demenz und Depression im Alter – Früherkennung und Frühintervention“ – Heidelberg (Vortrag).

Wendelstein, B., Kuzma, E. & **Sattler, C.** *Sentence length in biographical interviews as an indicator of risk for Alzheimer’s Disease: Analysis of the “ILSE” a longitudinal ageing study.* 28th European Workshop on Cognitive Neuropsychology (EWCN) – Brixen (Poster).

Erklärung

Erklärung

**Erklärung gemäß § 8 Abs. 1 Buchst. b) der Promotionsordnung
der Universität Heidelberg
für die Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften**

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die Zitate gekennzeichnet habe.

**Erklärung gemäß § 8 Abs. 1 Buchst. c) der Promotionsordnung
der Universität Heidelberg
für die Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften**

Ich erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation in dieser oder einer anderen Form nicht anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Name, Vorname _____

Datum, Unterschrift _____