LANDESSPORTBUND NORDRHEIN WESTFALEN

5.9.2018

Demenz, Bewegung, Prävention

Forschungserkenntnisse und Ansätze zur Intervention

Ralf Ihl

Alexianer Demenz-Forschungszentrum Krefeld

This project has received European Regional Development Funding through INTERREG IV B

INTERREG IVB

Innovate Dementia

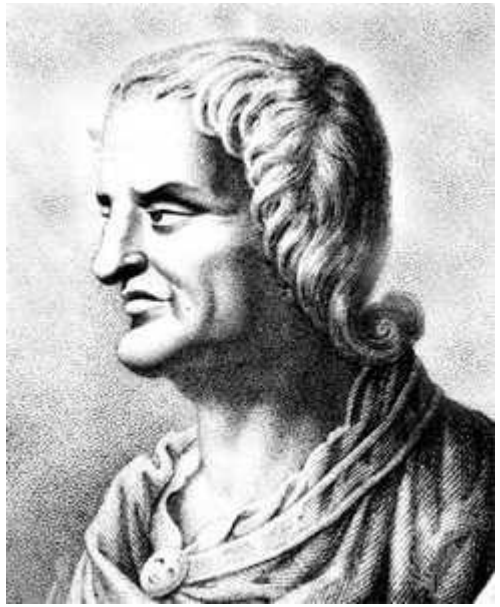
Klinik für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie, Alexianer Krefeld GmbH

Seit 8 Jahren unter den besten Kliniken Deutschlands im Klinikreport des Focus

für Menschen mit Alzheimerkrankheit

© Ihl, 2018

Demenz: Bereits bekannt in der Antike...



Sed omni membrorum damno major dementia, quae nec nomina servorum nec vultum agnoscit amici cum quo praeterita cenarit nocte, nec illos quos genuit, quos eduxit.
„Aber noch schlimmer als sämtlicher Glieder Gebrechen ist die Demenz, die selbst die Namen der Sklaven und die Miene des Freundes nicht mehr erkennen lässt, der in vergangener Nacht mit ihm speiste, nicht mehr die Kinder die er gezeugt und erzogen hat.“

Saturae, Junius Juvenalis, 60-140 n. Chr.
Römischer Dichter und Satiriker

© Ihl, 2018

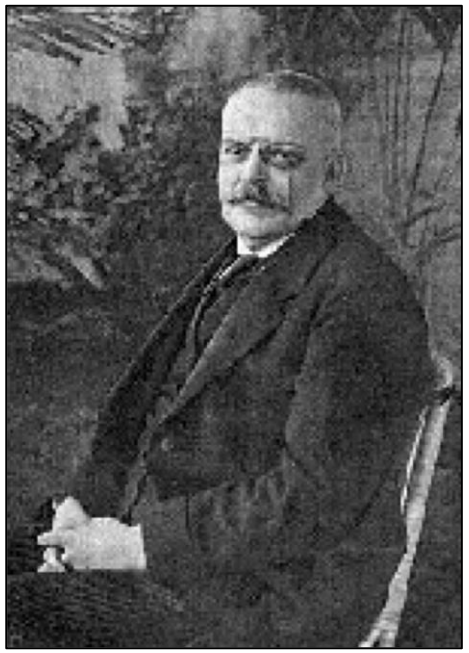
Krankheitszeichen der Demenz

- Verstärkte Vergesslichkeit
- Orientierungsstörungen
- Sprachstörungen
- Gefühlsstörungen
- Wahnvorstellungen
- Erhaltene Fassade

- Weitere Symptome: Motorische Unruhe, Umherlaufen, Halluzinationen, Unsicherheit, Interesselosigkeit, Fehlende Organisation von Körperpflege und Kleidung, Blasen- und Darmentleerungsstörungen, Persönlichkeitsveränderungen

© Ihl, 2018

Beschreibung der Pathologie



Alzheimer beschrieb:

„Drusen“ (Synonyma: Fischersche Plaques,
senile Plaques, neuritische Plaques)
Fibrillenveränderungen
Endothelwucherungen und
vermehrte Gliafasern

Diese Veränderungen entsprachen der schon zuvor bekannten „senilen Demenz.“
Synonyma: „Altersschwachsinn“, „Altersblödsinn“, „Dementia Senilis“

Alzheimer hielt seine Feststellungen für eine „atypische Form der dementia senilis“, die durch das frühe Auftreten atypisch sei.

1910 benannte Alzheimers Lehrer Kraepelin das beschriebene Syndrom „Alzheimersche Krankheit“.

© Ihl, 2018

Steckbrief Demenz

- 70 Prozent Alzheimer, 20 Prozent Gefäße, Rest diverse andere
- Mit 65 Jahren einer von 100, mit 80 einer von 5, mit 90 jeder dritte
- Durchschnittliche Dauer 6-8 Jahre
- Heilung und Krankheitsstopp bis heute unmöglich
- Medikamente „verzögern“ den Verlauf um bis zu 3 Jahre
- Beginn ca. 30-40 Jahre vorher
- Risikosenkung möglich!

© Ihl, 2018

Schweregrad und Symptome

GDS	Braak	TFDD	Pflegegrad	Demenzsymptome
1	**0**	>35	0	keine
2	**I**	>35	0	subjektive Beschwerden
3	**II**	29-35	1	erste erkennbare Symptome
4	**III**	22-28	2	Symptome in allen Bereichen
5	**IV**	15-21	3	auch somatische Symptome wie eine Inkontinenz
6	**V**	8-14	3	durchgängig somatische Symptome
7	**VI**	<8	3	bettlägerig

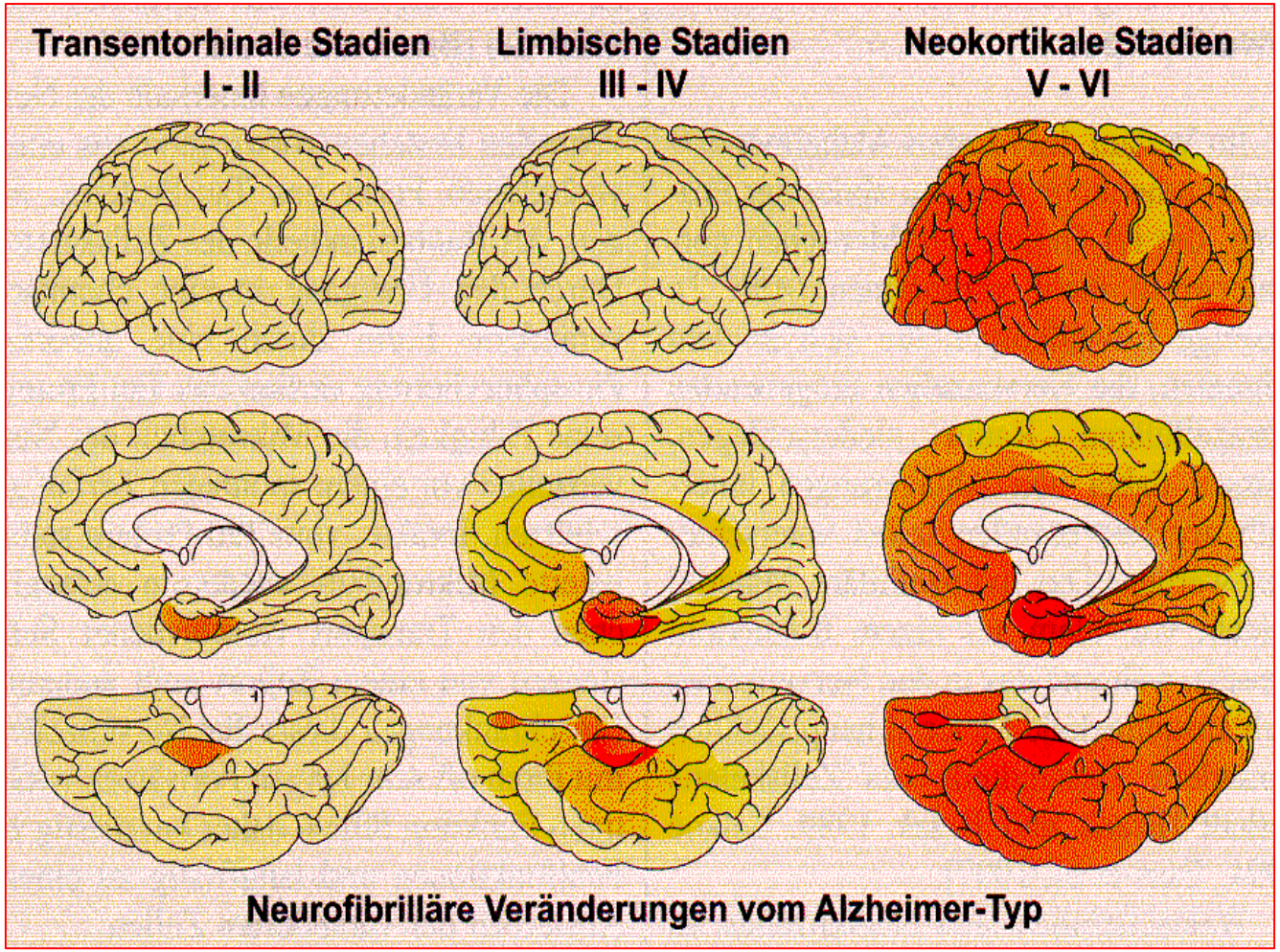
© Ihl, 2018

Die Hypothesen

1. Die Amyloidhypothese

© Ihl, 2018

Neuropathologische Stadien der Alzheimerkrankheit
Nach Braak und Braak, 1991



© Ihl, 2018

Plaques

Brun und Gustafson zeigten 1986, dass die Ablagerungen temporo-parietal Beginnen, danach den frontalen Kortex und schließlich den ganzen Kortex betreffen.

Ein Zusammenhang zwischen der Menge der Plaques und der Schwere der Demenz ließ sich nicht belegen.

Holmes et al., 2008, Long-term effects of Aβ42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial

Interpretation: Although immunisation with Aβ42 resulted in clearance of amyloid plaques in patients with Alzheimer's disease, this clearance did not prevent progressive neurodegeneration.

© Ihl, 2018

2. Die Aluminiumhypothese

- In Plaques wurde Aluminium gefunden
- Aus der Tatsache das Anfang des 20. Jahrhunderts mit Aluminiumtöpfen gekocht wurde, entstand die Annahme, Aluminium könne für die Alzheimer Krankheit verantwortlich sein.
- Epidemiologische Studien mit Millionen Menschen fanden in Abhängigkeit von der Konzentration von Aluminium im Trinkwasser eine signifikante Risikoerhöhung
- 1992 konnten Landsberg et al. Sowie Eichhorn, 1993 die Aluminiumhypothese widerlegen. Sie hält sich aber weiter zäh.

© Ihl, 2018

3. Die Stoffwechselhypothese

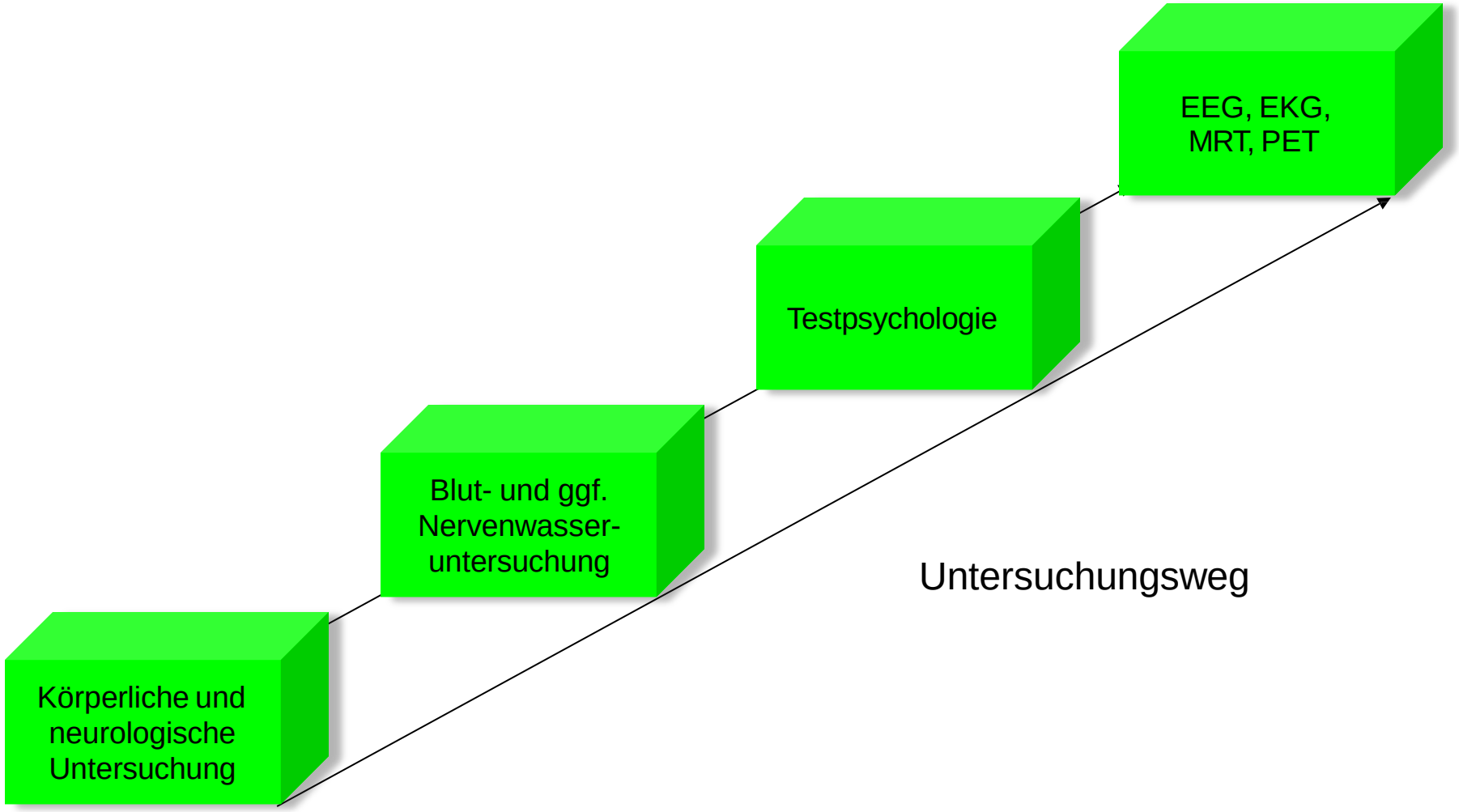
4. Entzündungshypothese

© Ihl, 2018

Demenzen erkennen

© Ihl, 2018

Untersuchen lassen!



© Ihl, 2018

Laborparameter, die Hinweise auf andere Demenzursachen erbringen können

Laborparameter	Hinweisend auf
Blutbild, Differentialblutbild, Blutsenkung	Entzündliche und paraneoplastische, Prozesse, Anämie
Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Magnesium)	Elektrolytentgleisung, Exsikkose
Leberparameter (GOT, GPT, gGT, AP, Bilirubin)	z. B. Hepatische Enzephalopathie
Kreatinin, Harnsäure, Glucose, Lipide, Cholesterin	Stoffwechselstörungen
Schilddrüsenparameter (minimal TSH)	Schilddrüsenfunktionsstörung
Vitamin B12, Folsäure	z. B. B-12 Hypovitaminose
Liquor	z. B. Entzündliche Prozesse

© Ihl, 2018

Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung

TFDD

Ihl et al., 2000

© Ihl, 2018

Unmittelbare Reproduktion

1

“Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor und prägen Sie es sich gut ein!”

- Verkäufer
- Komet
- Nachricht
- Spiegel
- Märchen
- Dampf
- Abenteuer

“An welche Wörter erinnern Sie sich?”

“Bitte lesen Sie jetzt die Worte noch einmal!”

Verzögerte Reproduktion

8

“Vorhin haben Sie Wörter gelesen, die Sie sich einprägen sollten.
An welche dieser Wörter können Sie sich noch erinnern?”

© Ihl, 2018

Datum

- “Welches Datum ist heute?”

Jahreszeit

- “Welche Jahreszeiten gibt es?”
- “Welche Jahreszeit haben wir jetzt?”
- “Welche 4 Monate gehören zu der eben genannten Jahreszeit?”

Anweisungen befolgen

- “Greifen Sie sich erst mit der linken Hand ans rechte Ohr,
- dann mit der rechten Hand ans linke Ohr
- und klatschen Sie danach in die Hände!”

© Ihl, 2018

Uhr

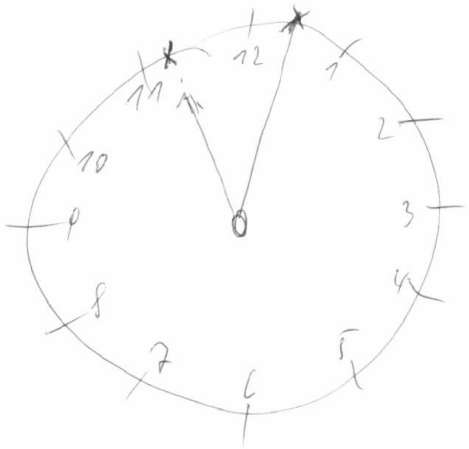
“Bitte zeichnen Sie das Zifferblatt einer Uhr mit allen Zahlen und stellen Sie die Zeiger auf 11.10 h!”

Wortflüssigkeit

“Für die nächste Aufgabe haben Sie jetzt eine Minute Zeit. Bitte nennen Sie mir soviele Tiere, wie Sie können!”

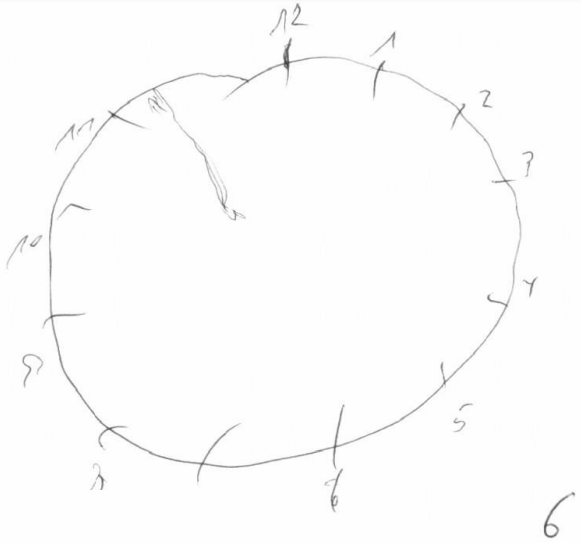
© Ihl, 2018

Demenzschweregrade

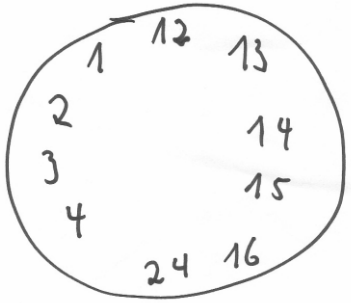


III

IV

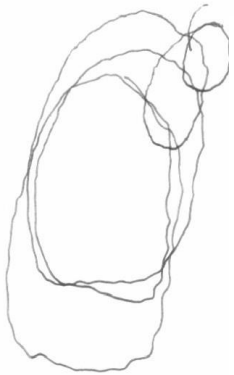


“Bitte zeichnen Sie das Zifferblatt einer Uhr mit allen Zahlen und stellen Sie die Zeiger auf 11.10 Uhr ein!”



V

VI



© Ihl, 2018

Fremdbeurteilung

Wirkt

ausgeglichen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 schwer depressiv

Selbstbeurteilung

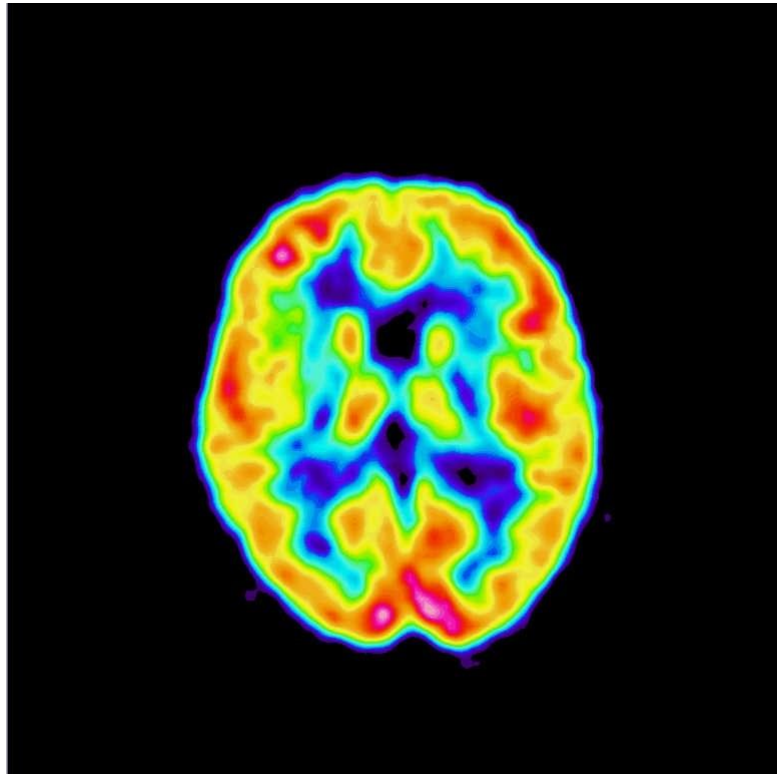
Gibt an

ausgeglichen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 schwer depressiv

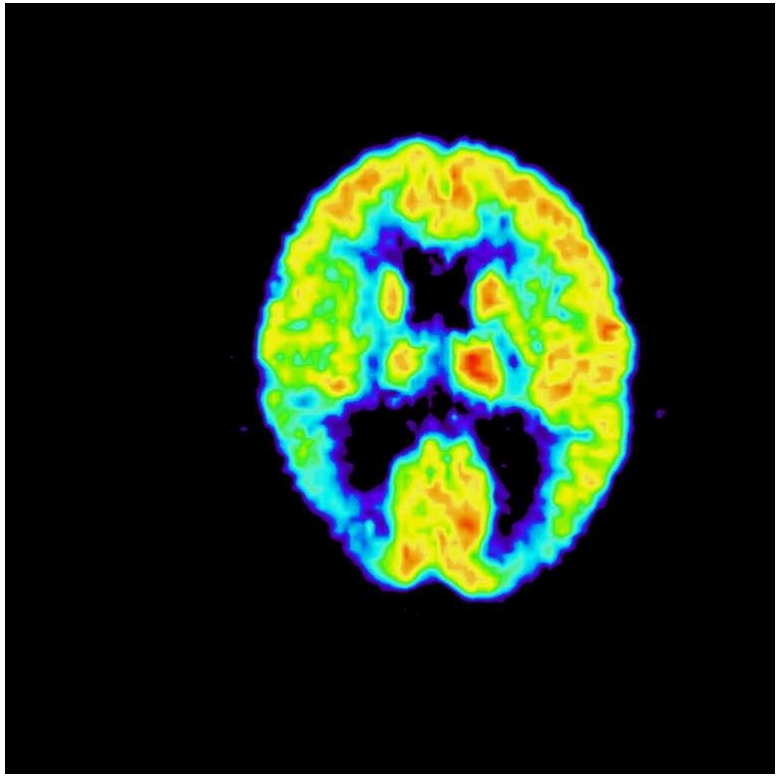
zu sein

© Ihl, 2018

Positronen-Emissions-Tomografie



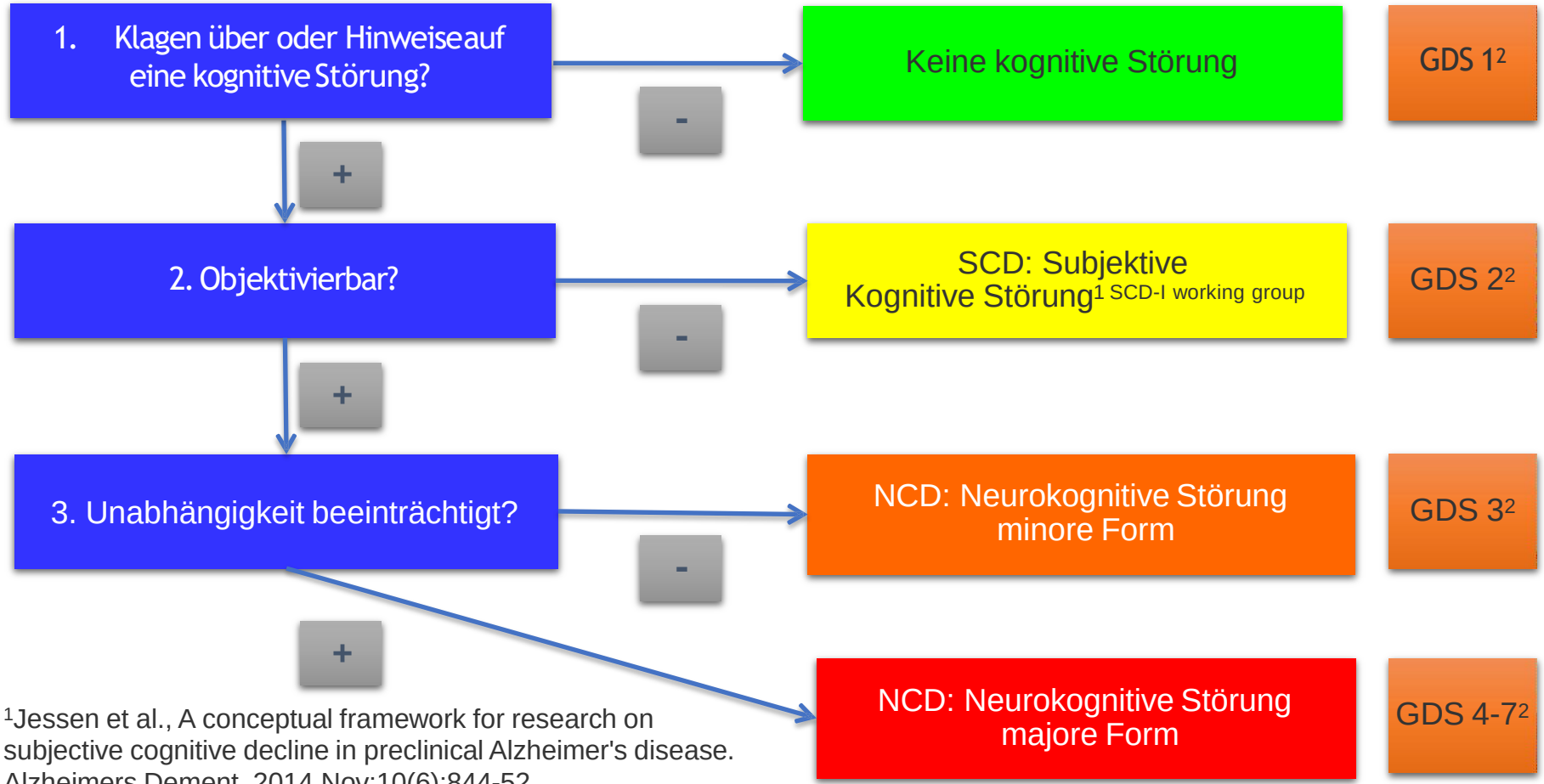
Gesunde Kontrollperson



Patient mit Alzheimer Demenz

© Ihl, 2018

Aktuelle Definition kognitiver Störungen unter Berücksichtigung des DSM V

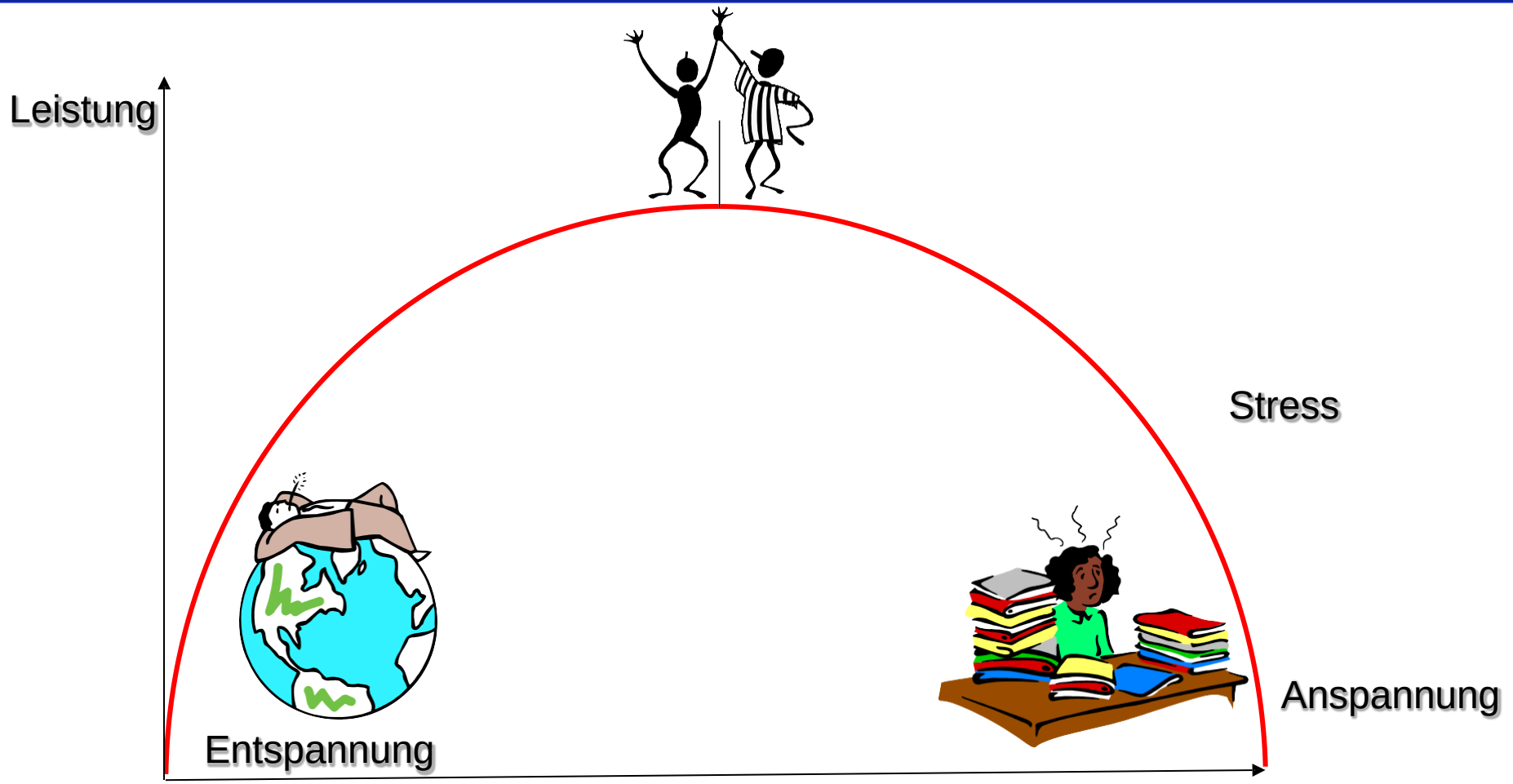


[1]Jessen et al., A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014 Nov;10(6):844-52.

[2]Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T (1988) Global Deterioration Scale (GDS). Psychopharmacol Bull 24: 661-663

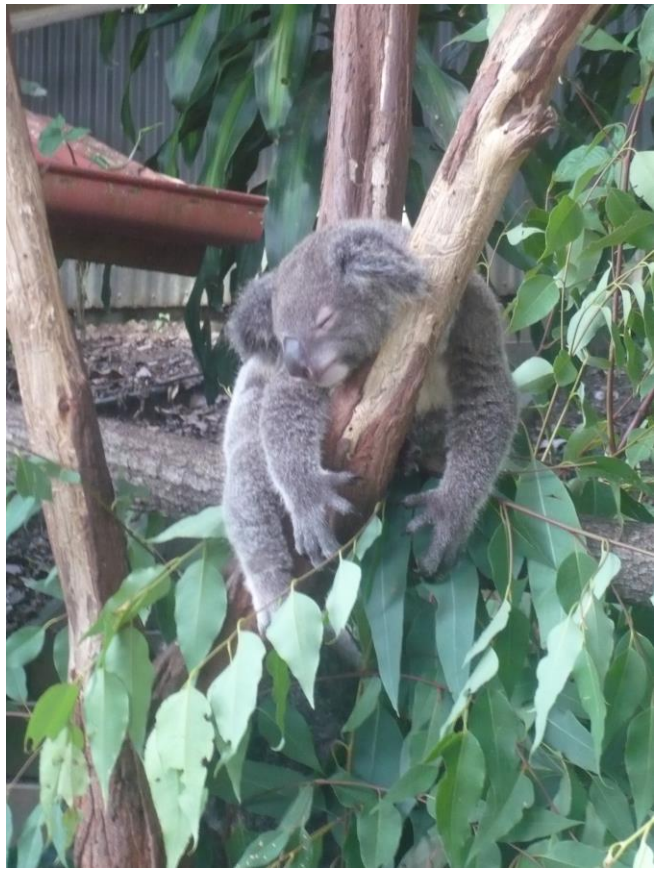
© Ihl, 2018

Yerkes-Dodson-Gesetz (1908)



© Ihl, 2018

Risikosenkung
Schlaf



Müder Koala Bild: Ralf Ihl

<30 min mindert Risiko
>60 min erhöht Risiko

(Asada et al., 2000)

Erholsamer Schlaf beugt vor, weil er hilft Amyloid abzubauen und die Abwehr stärkt. Nach körperlichem Training ist der Schlaf erholsamer.

(Landry und Liu-Ambrose, 2014)

© Ihl, 2018

Bilder: Ralf Ihl

© Ihl, 2018

Getränke

Level	Getränk
1	Wasser
2	Milch mit niedrigem Fettanteil (1%) und zuckerfreie Sojagetränke
3	Kaffee und Tee ohne Zucker
4	Kalorienfreie Getränke mit Zuckerersatz
5	Getränke mit hohem Kalorienanteilen und begrenzten Gesundheitsvorteilen (Fruchtsäfte, Vollmilch, Limonaden mit Zucker und Honig; alkoholische und Sportgetränke)
6	Getränke mit hohem Zuckeranteil und niedrigem Nährwert (Soft drinks und andere Getränke mit erheblichem Zuckerzusatz wie Fruchtsäfte, mit Geschmacksstoffen angereichertes Wasser, Kaffee oder Tee)

Level 1 entspricht dem optimalen Getränk, Level 6 dem schlechtesten.

Rivera JA, Muñoz-Hernández O, Rosas-Peralta M, Aguilar-Salinas CA, Popkin BM,Willett WC; Comité de Expertos para las Recomendaciones. Beverage consumption for a healthy life: recommendations for the Mexican population] Salud Publica Mex. 2008 50:341-4

© Ihl, 2018

Grüner Tee

Kaffee

Höherer Konsum von grünem Tee ist beim Menschen mit einer geringeren Prävalenz für kognitive Störungen assoziiert.
N=1003, Selbstauskunftsfragebogen, Kuriyama S et al., 2006

Bei Mäusen: Die Plaquebelastung war im Cingulus, Hippocampus, und im entorhinalen Kortex auf 54%, 43%, und 51% reduziert Sarkosyl-lösliche phosphorylierte tau-Isoformen wurden unterdrückt
Rezai-Zadeh K et al. 2008

Grüner Tee täglich reduziert das Risiko auf ein Viertel Noguchi-Shinohara et al., 2014

3-5 Tassen Kaffee am Tag zeigten den größten Risiko reduzierenden Effekt.
Eskelinen MH[1], Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. **Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study.** J Alzheimers Dis. 2009;16(1):85-91

Die Zusammenschau der Befunde bestätigt die Ergebnisse – Nehlig, 2016, Wierzejska, 2017

© Ihl, 2018

Ω3-Fettsäuren

Bild: Ralf Ihl

Epidemiologie

Canadian study on Health and aging und
Rotterdam study: Keine Effekte

Meta-analysen Hinweise

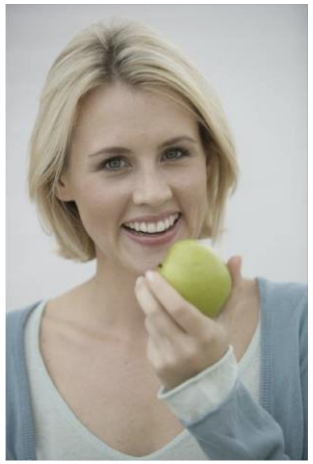
Beispiele: Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. Nat Clin Pract Neurol. 2009 5(3):140-52. Issa AM, Mojica WA, Morton SC, Traina S, Newberry SJ, Hilton LG, Garland RH,Maclean CH. The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(2):88-96.

Studien Hinweise

Beispiele: Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RSFish consumption and cognitive decline with age in a large community study. Arch Neurol. 2005 62(12):1849-53 Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. Arch Neurol. 2005 Dec;62(12):1849-53

Vitamine und Obst

Vitaminzufuhr könnte vorbeugen, wenn Risiken beachtet werden



Obst (z. B. Ananas und Erdbeeren) und Gemüse

beugen vor!

Bilder: proDente e. V:

Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JC, Breteler MM
Dietary antioxidants and long-term risk **of dementia. Arch Neurol.** 2010 Jul;67(7):819-25

Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, D'Onofrio G, Addante F, Sancarlo D, Cascavilla L, Pilotto A, Panza F.
Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes Curr Alzheimer Res. 2011 Aug;8(5):520-42.

Niedrige Vitamin B12 – Werte bedeuten Nervenzellverlust
Substitution, wenn Werte unter 450 mmol/l vorliegen!
Spiegel kontrollieren!

© Ihl, 2018

Antioxidativa
Beispiel: Walnuss

Foto: Roland Nonnenmacher

Walnüsse beinhalten einen hohen Antioxidativa-Anteil
ICAD 2010: Abha Chauhan, New York, berichtete von geringerem Alzheimerrisiko und erhöhter kognitiver Leistung bei Mäusen mit einer Diät, die auf den Menschen bezogen etwa 30 g Walnüsse am Tag beinhaltete.

Poulose SM, Miller MG, Shukitt-Hale B. Role of walnuts in maintaining brain health with age. **J Nutr. 2014 Apr;144(4 Suppl):561S-566S**

© Ihl, 2018

Vorbeugung: Gewicht

- **Kalorienreduktion**

↑ **Hilft vor** Beginn der Krankheit

↓ **Schadet nach** Beginn der Krankheit

Foto: aboutpixel.de/Yarik

Gustafson, 2008, Flöel, 2010

© Ihl, 2018

Rauchen

Anfangs dachte man: „Rauchen beugt vor“,

denn es gab weniger Raucher unter den Alzheimerkranken

- Bei „genauerer Untersuchung“ stellte man fest, dass die Raucher verstorben waren,

bevor sie Alzheimer bekommen konnten.

„Negative Vorbeugung!“

Nichtrauchen beugt vor!

© Ihl, 2018

Rauchen und Alzheimer

Passivrauchen

(Chen, Alzheimer´s & Dementia 2012 8:590)

N=2692, Mitrauchen zuhause primäres Kriterium
Ergebnis: Risiko an Alzheimer zu erkranken verdoppelt

Rauchen und cerebrale Atrophie

Durazzo et al., Alzheimer´s & Dementia 2012 8:513

N=186, 2-Jahre follow-up MRI-Untersuchung
Raucher zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern eine Atrophie insbesondere in von Alzheimer typischerweise betroffenen Arealen

© Ihl, 2018

Hilft Zähneputzen?

2355 Teilnehmer mit 60 und mehr Jahren Extremgruppenvergleich:

hohe und niedrige Besiedlung der Zunge mit dem Bakterium Porphyromonas gingivalis.

Signifikant schlechtere Werte bei hoher Belastung

- beim verzögerten Erinnern (OR 3.0)

und

- bei serieller Subtraktion (OR 2.0).

Bestätigte sich auch nach Berücksichtigung einer sozialen Stratifizierung.

37-Jahres-Studie Frauen in Gothenburg: Schlechte Mundhygiene gemessen durch Zählen der „Restzähne“ führen zu einer Risikoerhöhung für Demenz mit einer OR von 1.4-2.1
Stewart et al., 2015

Bilder: proDente e. V:

© Ihl, 2018

Hilft Zähneputzen?

Mehr Bakterien im Mund gehen mit schlechteren kognitiven Leistungen einher.

Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES III. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Nov;80(11):1206-11. Epub 2009 May 5.
Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, Schupf N, Papapanou PN.
Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. PLoS One. 2014 Dec 18;9(12):e114959. doi: 10.1371/journal.pone.0114959. eCollection 2014.

Menschen mit Serumantikörpern gegen Mundbakterien haben ein höheres Risiko, an einer Demenz zu erkranken

Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D 3rd.
Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's Disease. Alzheimers Dement. 2012 May;8(3):196-203. doi: 10.1016/j.jalz.2011.04.006

Viren, Bakterien, Prione und selbst Pilze stehen im Verdacht, Entzündungen Zuz verursachen, die Demenzen auslösen können.

Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD)James M. Hill, Christian Clement, [...], and Walter J. Lukiw Front Aging Neurosci. 2014 6:127

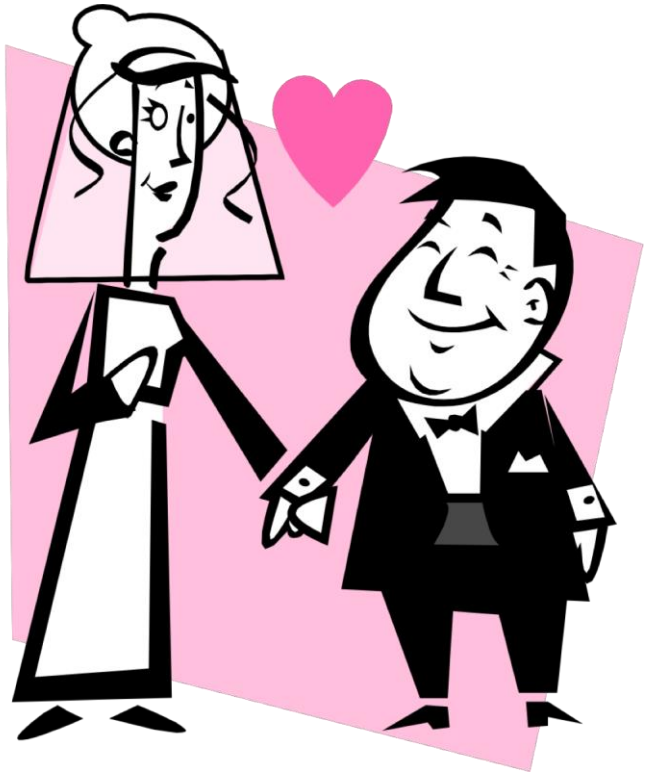
Lipopolysaccharide von Porphyromonas gingivalis fanden sich bei der Untersuchung in 4 von 10 Gehirnen von Menschen mit Demenz nicht aber bei 10 Kontrollgehirnen

Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean SJ. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. Journal of Alzheimer's Disease, 2013, DOI: 10.3233/JAD-121918.

Bilder: proDente e. V.

© Ihl, 2018

Vorbeugung Heiraten



- Hakanson et al., 2009
- Verheiratete haben nur ein Drittel des Demenzrisikos gegenüber Alleinstehenden

Sindi S, Calov E, Fokkens J, Ngandu T, Soininen H, Tuomilehto J, Kivipelto M. The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. Alzheimers Dement (Amst). 2015 Jul 2;1(3):328-33.

© Ihl, 2018

Vor der Krankheit	Mit der Krankheit	
Risikosenkung	Krankheit bewältigen	Teilhabe sichern

Eigene Handlungsoptionen

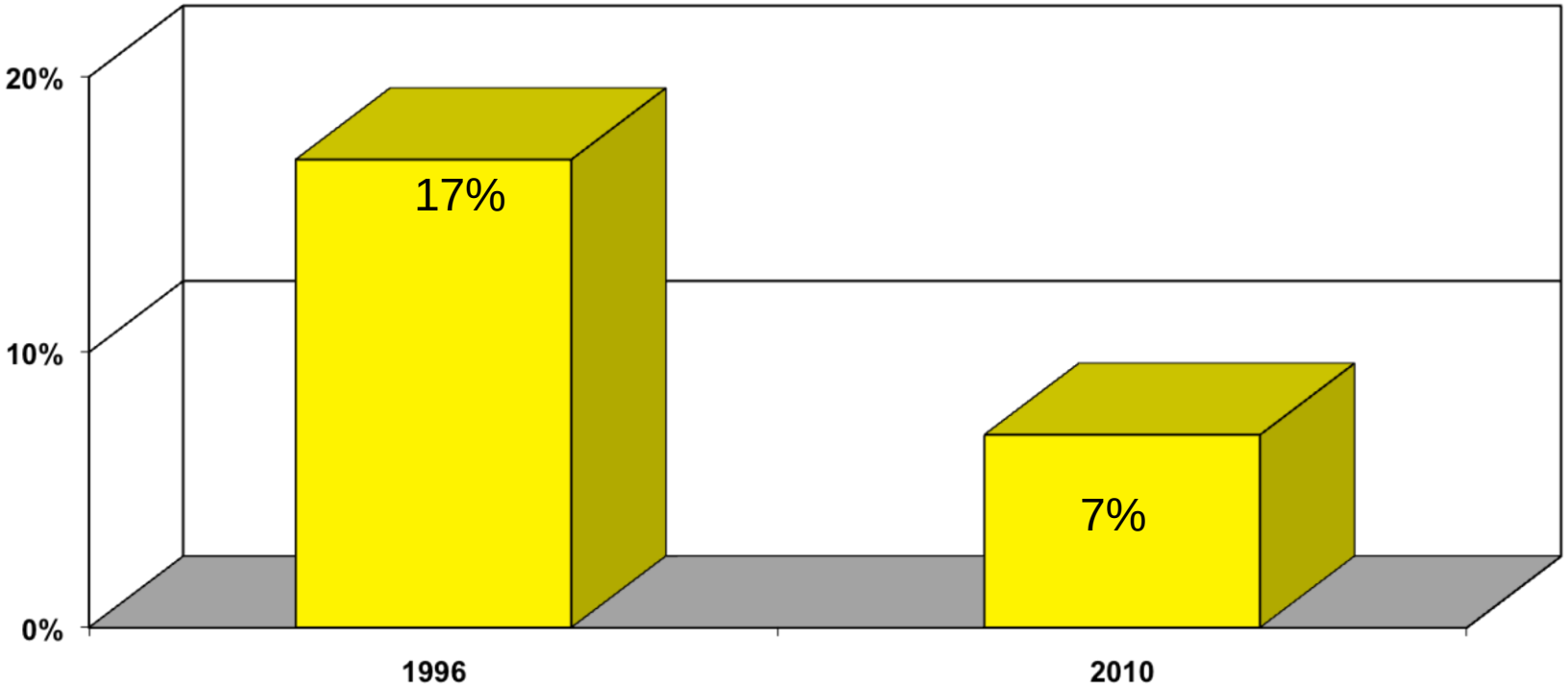
Abwehrsteigerung durch optimales Aktivitätsniveau, bewusste Ernährung etc.	Altersplanung zu Wohnen und Lebensform, therapeutische Hilfen	Hilfestrukturen nutzen

Gemeinschaftliche Handlungsoptionen

Informationen zur Risikosenkung durch Abwehr-steigerung geben, schon in der Schule beginnend	Ermöglichen von selbstbestimmten Wohn- und Lebensstrukturen	Konstante Ansprech-partner im Hilfe-Mix

© Ihl, 2018

Alterssurvey 2010, DZA



Anteil von Menschen mit 5 oder mehr Erkrankungen bei 58 bis 63-jährigen

© Ihl, 2018

Bild: Ralf Ihl

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

© Ihl, 2018