

Kognitive Resilienz und Sekundärprävention bei Demenzentwicklung

Andreas Fellgiebel
AGAPLESION Elisabethenstift Darmstadt,
Zentrum für psychische Gesundheit im Alter (ZpGA) Mainz,
Deutsche Akademie für Gerontopsychiatrie und Psychotherapie (DAGPP)



Alzheimer

Ein Licht im Dunkel

10.12.2022

Mehr als ein Jahrhundert Forschung – keine Therapie. Doch jetzt gibt es Hoffnung im Kampf gegen Alzheimer.

Von **Ulrich Bahnsen**

Alzheimer Diagnostik im prodromalen Stadium

Vom Messen allein wird der Verlauf nicht besser!

Wirksame Interventionen zur Sekundärprävention und Verbesserung der Lebensqualität

- Life-style Faktoren
- Stress-Modulation, dyadisches Stressmanagement
- Vermeidung/ Behandlung Ko-Morbiditäten
- Resilienz und Belastung der Lebenspartner/Angehörigen

Resilienz gegenüber kognitivem Abbau

- hat einen großen Einfluss auf den Verlauf von Alzheimer
- strukturelles zerebrales Netzwerk als Surrogatmarker

Prävention ist effektiv!

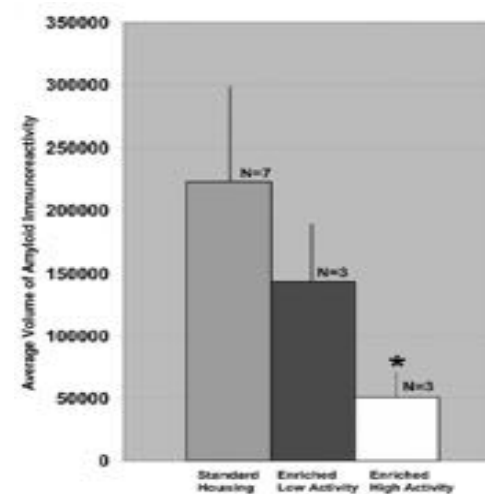
Gesundheitszustand, Wohlbefinden und kognitiver Zustand im Alter hängen stark mit dem **Gesundheitsverhalten im mittleren Lebensalter** zusammen.

Lafortune L et al. (2016) Behavioural Risk Factors in Mid-Life Associated with Successful Ageing, Disability, Dementia and Frailty in Later Life: A Rapid Systematic Review. PLoS ONE 11(2): e0144405. doi:10.1371/journal.pone.0144405.

Körperlich aktivere Alzheimer Mäuse bilden weniger β -Amyloid-Ablagerungen

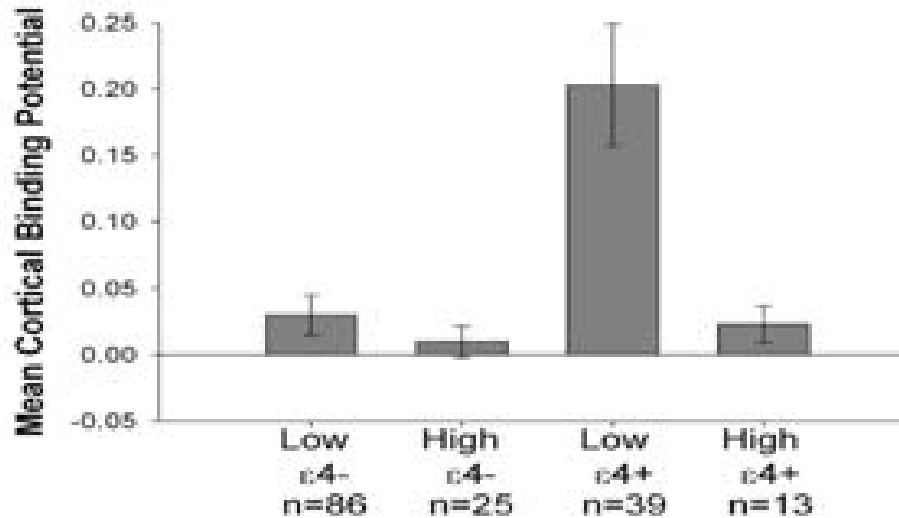
Environmental Enrichment Reduces A Levels and Amyloid Deposition in Transgenic Mice

Cell, Vol. 120, 701–713, March 11, 2005



Prävention ist effektiv!

Körperliches Training moderiert den APOE- Effekt
auf Amyloid-Ablagerungen



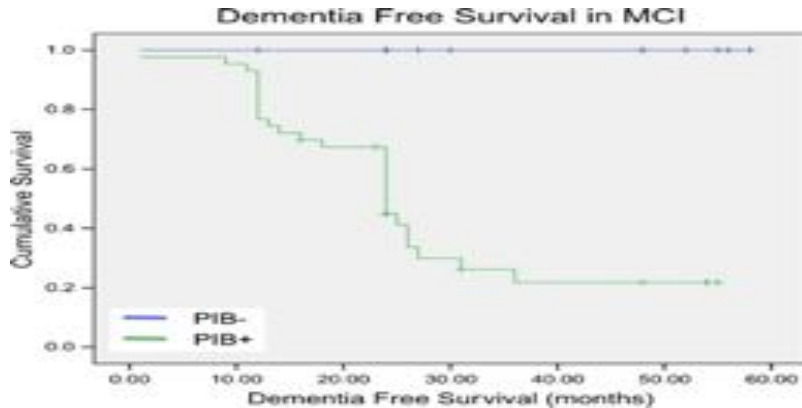
(n = 201, CDR = 0)

Arch Neurol. 2012 May ; 69(5): 636-643.

Interventionsebene	Interventionstargets (Fellgiebel 2023)
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> • bessere Insulin Sensitivität • Beförderung metabolische Flexibilität/ Ketose • Reduzierte Inflammation • Erhaltung/Verbesserung vaskulärer Status • Beförderung Autophagy
Körperliches Training	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung BDNF, Stimulierung Neuroplastizität • Erhöhung zerebraler Blutfluss und Oxygenierung • Stress-Balancierung • Verbesserung Body Mass Index (BMI) • Bessere Insulin Sensitivität • Reduzierte Inflammation • Hirnstrukturelle Stabilisierung, reduzierte zerebro-vaskuläre Pathologie
Schlaf	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung Kognition • Stressreduktion • Bessere Neuroplastizität • Verbessertes β-Amyloid-Clearing
Stress Management/ dyadisches Stress Management	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung Parasympathikus, bessere Balancierung der Stress Hormone • Erhöhung zerebraler Blutfluss und Oxygenierung • Bessere Insulin Sensitivität • Reduzierte Inflammation • Verbesserung kognitiver Performanz
Kognitive Stimulation/ Kognitives Training	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung kognitiver Kompensationsleistungen • Verbesserung von Kognition, Stimmung • Reduktion kognitiver Abbau • Verbesserung Aktivitäten des täglichen Lebens
Management vaskulärer Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung zerebraler Blutfluss und Oxygenierung • bessere Erhaltung neuronales Netzwerk • Reduzierte Inflammation • Reduktion zerebro-vaskulärer Komplikationen
Prävention und Behandlung Ko-Morbiditäten (Einbeziehung Angehörige)	<ul style="list-style-type: none"> • Stressreduktion (s.o.)
Psychologische/ Sozialpsychiatrische Beratung/ Begleitung	<ul style="list-style-type: none"> • Psychoedukation • Stimulation sozialer Interaktion • Stärkung der gesundheitsbezogenen Resilienz • Reduktion individueller Belastungsfaktoren/ Stressreduktion
Screening nach Altersschwerhörigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützung von Koanition, Kommunikation, sozialer Interaktion (Stärkung Resilienz)

Kognitive Resilienz

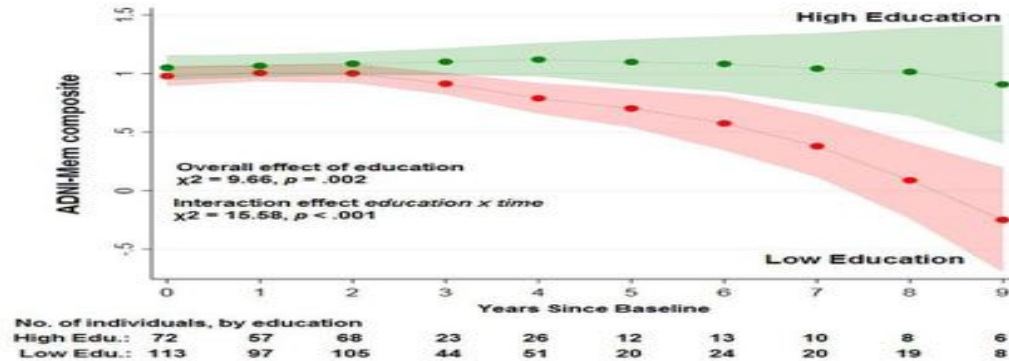
Sekundäre Prävention und kognitive Resilienz



72 Patienten mit MCI;
(mittleres Alter 67.5 ± 8 Jahre)

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(1):104-14

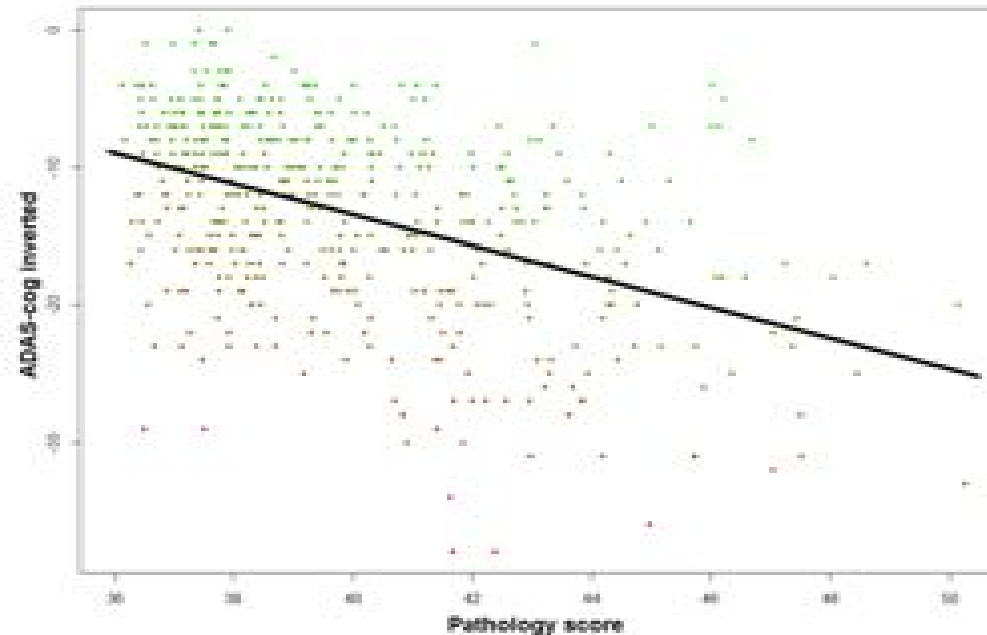
Verlauf Gedächtnis bei kognitiv gesunden Älteren
mit „alzheimer-typischem“ zerebralem Amyloid
- Modulation durch Bildung



Wolf, Fischer, Fellgiebel. J Alzheimers Dis. 2019;70(2):361-370.

A methodological approach to studying resilience mechanisms: demonstration of utility in age and Alzheimer's disease-related brain pathology

Dominik Wolf¹ · Florian Udo Fischer¹ · Andreas Fellgiebel¹ · for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative



Kognitive Resilienz quantitativ

Modulierender Einfluss von **Resilienz** auf den Zusammenhang von Pathologie und kognitiver Leistungsfähigkeit

$$y(\text{cognition}) = \beta_1 * x_1(\text{pathology}) + \varepsilon(\text{Resilienzindex})$$

Table 1 Demographical and clinical data of diagnostic subgroups

	CN	MCI
N	158	299
Age (yr)	74 (6)	72 (7)
Gender (F/M)	80/78	136/163
Education (yr)	17 (2)	16 (3)
ADNI-mem	1.1 (0.6)	0.3 (0.7)
ADAS-cog	9.2 (4.6)	15.8 (7.2)
AV45 uptake	1.1 (0.2)	1.2 (0.2)
WMHV	4.2 (3.3)	4.6 (3.6)
p-tau _{181p}	33.3 (15.7)	43.0 (24.8)
t-tau	67.5 (33.8)	87.3 (52.7)
APOE ε4 (-/+)	116/42	148/151
Norm. Hipp-vol right	2308.4 (176.4)	2155.8 (272.3)
Norm. Hipp-vol left	2100.8 (197.0)	1926.1 (287.2)

Abbreviations: CN = cognitively normal; MCI = mild cognitive impairment; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; ADNI-mem = ADNI memory composite score; AV45 uptake = cerebral amyloid load (standard uptake value ratio); WMHV = white matter hyperintensity; p-tau_{181p} = tau phosphorylated at the threonine 181 position (pg/ml); t-tau = total tau (pg/ml); Norm. Hipp-vol right = TIV-normalized hippocampus volume right, expressed in mm³; Norm. Hipp-vol left = TIV-normalized hippocampus volume left, expressed in mm³; yr. = years; F/M = female/male

A methodological approach to studying resilience mechanisms: demonstration of utility in age and Alzheimer's disease-related brain pathology

Dominik Wolf¹ · Florian Udo Fischer¹ · Andreas Fellgiebel¹ · for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Globale Resilienzfaktoren: Bildung, Gehirnvolumen

Dynamischer Resilienzfaktor: Hippocampusvolumen

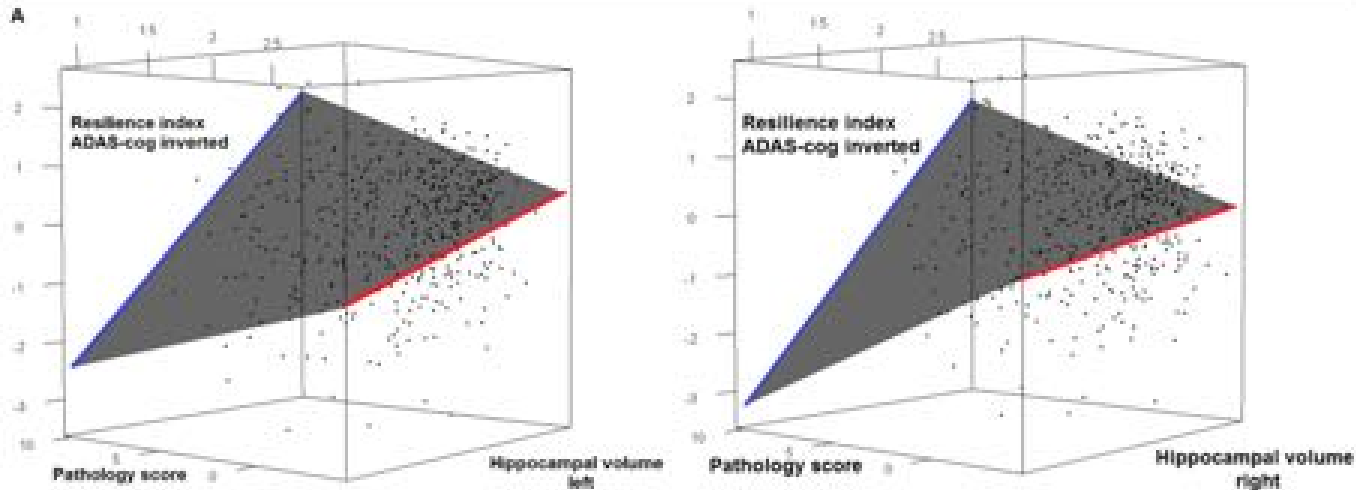


Abb. aus: Brain Imaging and Behavior (2019) 13:1650–1664

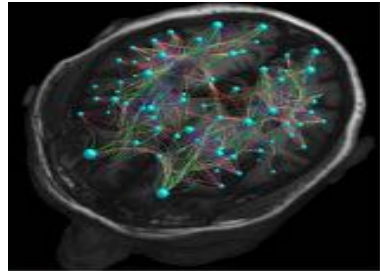


Fig. 3 | Visualization of reconstructed white matter networks.

Structural Network Efficiency Predicts Resilience to Cognitive Decline in Elderly at Risk for Alzheimer's Disease

Florian U. Fischer^{1,2*}, Dominik Wolf^{1,2}, Oliver Tüscher^{1,3} and Andreas Fellgiebel^{1,2}
on behalf of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative[†]

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Mainz, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; ²Center for Mental Health in Old Age, Landeskrankenhaus (AKF), Mainz, Germany; ³Leibniz Institute for Resilience Research (LIR), Mainz, Germany

OPEN ACCESS

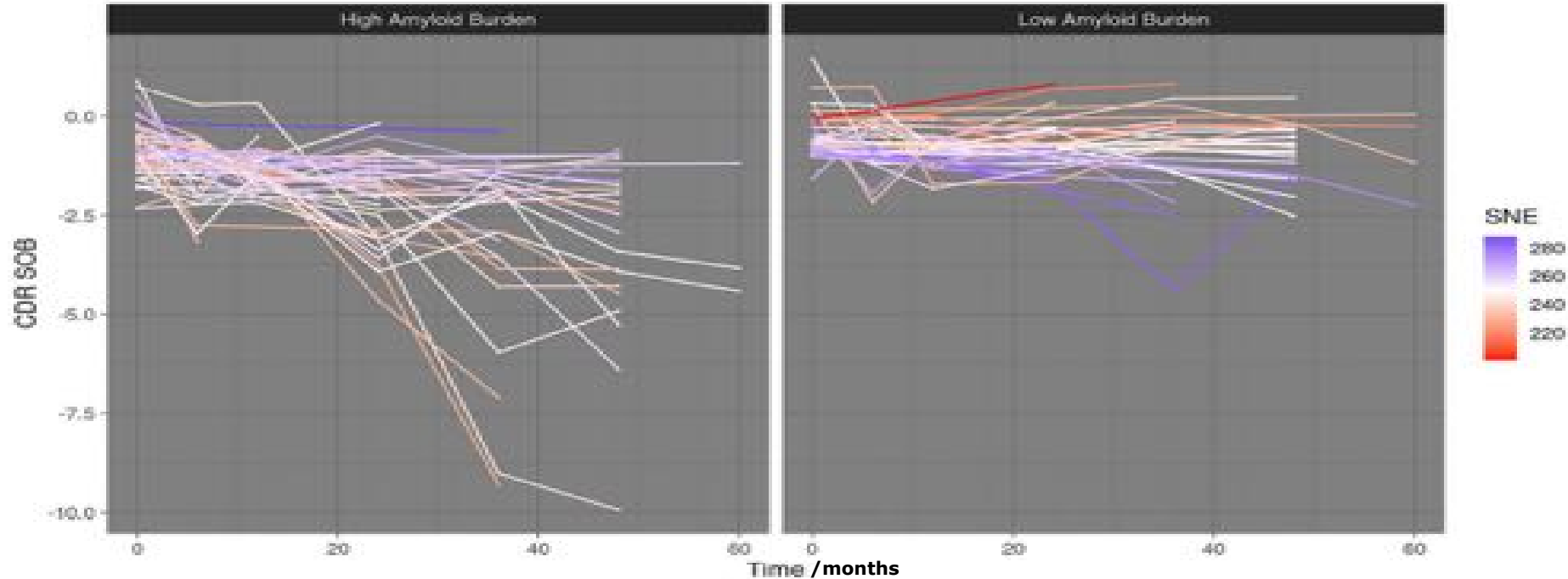
Longitudinale Untersuchung
(4 bis 5 Jahre)

TABLE 1 | Sample demographics and descriptive statistics—mean ± standard deviation.

	CN	MCI	Total group	p-value
N	34	51	85	
Gender F/M	18/16	16/35	34/51	0.078
Age at baseline	73.4 ± 6.4	72.1 ± 6.6	72.6 ± 6.5	0.651
Education	16.4 ± 2.6	16.0 ± 2.7	16.1 ± 2.7	0.500
APOEε ₄ +/-	25/9	16/35	41/44	<0.001*
ADAS-cog	8.5 ± 3.9	18.6 ± 7.13	14.5 ± 7.8	<0.001*
CDR-SOB	0.04 ± 0.14	1.45 ± 0.81	0.89 ± 0.94	<0.001*
MMSE	28.9 ± 1.4	27.6 ± 1.8	28.1 ± 1.8	<0.001*
Network efficiency	252.9 ± 18.9	249.3 ± 15.4	250.6 ± 16.8	0.217
AV45-PET	1.08 ± 0.14	1.26 ± 0.24	1.19 ± 0.22	0.001*
CSF TAU	61.29 ± 23.98	98.30 ± 61.02	83.50 ± 52.68	0.004*
WMHV	0.38 ± 0.28	0.58 ± 0.57	0.53 ± 0.49	0.397

CN, cognitively normal; MCI, mild cognitive impairment. P-value of group differences as calculated by Mann-Whitney test for continuous and Pearson's χ²-squared test for categorical variables. Education, in years; APOEε₄, apolipoprotein ε₄, the positivity of one or two alleles; ADAS-cog, Alzheimer's disease assessment scale; CDR-SOB, Clinical dementia rating sum of boxes; MMSE, mini-mental state exam; AV45-PET, florbetapir positron emission tomography; global florbetapir standardized uptake value ratio; CSF TAU, liquor specimen total tau aliquot; WMHV, normalized white matter hyperintensity volumes, percent. *Statistically significant. Front Aging Neurosci. 2021;13:637002. doi: 10.3389/fnagi.2021.637002.

Assoziation von struktureller Netzwerk Effizienz (SNE), Amyloid-Ablagerungen und kognitiver Performanz



Subjects with higher SNE showed more resilience to cognitive decline at higher cerebral amyloid burden.

Ko-Morbiditäten

Prodromale Alzheimer-Patienten und Angehörige sind häufig psychiatrisch-psychotherapeutisch behandlungsbedürftig: Ko-Morbiditäten und chronische Stressbelastung

Erhöhte Depressionsraten bei MCI (insbesondere amnestic MCI)

- *Dlugaj et al. J Alzheimers Dis. 2015;45(1):159-74*
- *Kida et al. J Alzheimers Dis. 2016;51(2):405-15*
- *Mourao et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2016;31(8):905-11 (Metaanalyse)*
- *Defrancesco et al. J Alzheimers Dis. 2017;59(4):1439-1448*

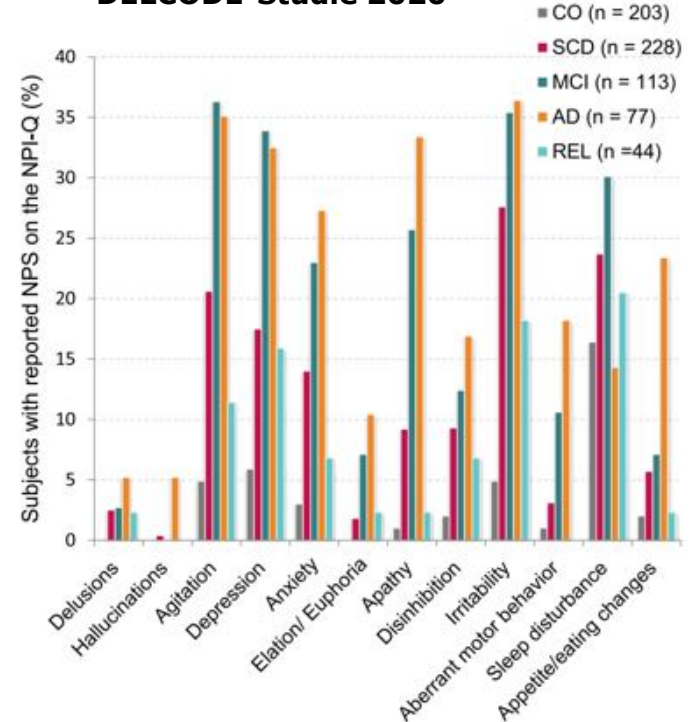
Partner/Angehörige sind auch schon bei MCI belastet **Depressionsprävalenz 23%** (CES-D score ≥ 16)

- *Seeher et al. Alzheimers Dement. 2013;9(3):346-55 (Syst. Review)*

- **Prävalenz Depression bei MCI: 17-55%**
Stärkerer kognitiver Abbau und schnellere Demenzentwicklung bei depressiven MCI-Patienten
- **Vaskuläre Risikofaktoren** spielen neben reaktiven und neurodegenerativen Faktoren eine wichtige Rolle für die Depressionsentwicklung bei MCI^{1,2}
- **Klinisch relevante Angstsymptome bei 14-31% der MCI Patienten**

Fazit: Behandlung von Depression und Angst, Stressmodulation und Aktivierung!

DELCODE-Studie 2020³



AD: Alzheimer's disease; CO: healthy control subjects; MCI: mild cognitive impairment; NPS: neuropsychiatric symptoms; NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; REL: relatives of patients with a documented diagnosis of AD dementia; SCD: Subjective cognitive decline;

¹Kim et al. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2016; 31, 818–826; ²Ye et al. *Front. Aging Neurosci.* 2017; 9:288; ³Sannemann et al. *Alzheimer's Research & Therapy* 2020; 12:131; Ma L *Front. Aging Neurosci.* 2020; 12:9 (Review)

Stress-Modulation

Hohes sekundär-präventives Potential für dyadische, Stress-modulierende Interventionen

Mediatoren des Cortisol-Effektes auf Kognition und hirnstrukturelle Veränderungen^{1,2}:

- Metabolisches Syndrom, Insulin-Resistenz
- (Neuro-)Inflammation

Assoziationen erhöhter Cortisol-Spiegel und Alzheimer Klinik

- Cortisol-Spiegel bei Alzheimer-Demenz erhöht³
- Korrelation Cortisol-Spiegel mit Schwere der kognitiven Einschränkung⁴
- Erhöhte Cortisol-Spiegel und Intrasubjekt-Variabilität gehen mit erhöhtem AD-Risiko einher (kognitiv Gesunde)⁵
- Kognitiv Gesunde mit Alzheimer-typischem Amyloid-PET zeigen eine Assoziation hoher Cortisol-Spiegel mit schnellerem kognitiven Abbau⁶
- Bei MCI mit Alzheimer-Pathologie prädiagnostizierten erhöhte Cortisol-Spiegel einen schnelleren kognitiven Abbau⁷

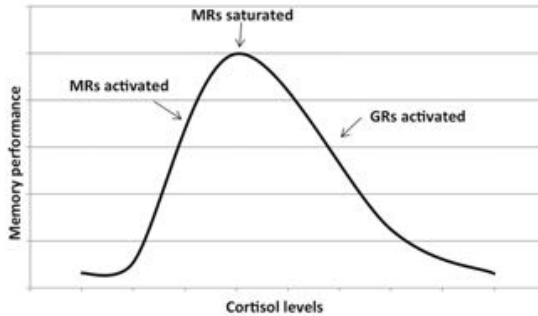
¹ Kim and Feldman *Exp. Mol. Med.* 2015; 47:e149; ²Martocchia et al. *Aging Clin. Exp. Res.* 2016; 28, 17–23; ³ Dong und Csernansky *J. Alzheimers Dis.* 2009; 18, 459–469; ⁴ Zverova et al. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19, 681–689; ⁵ Ennis et al. *Neurology* 2017; 88, 371–378; ⁶Pietrzak et al. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2017;2(1):45-52; ⁷ Popp et al. *Neurobiol. Aging* 2015; 36, 601–607

Dysregulation HPA-Axe, Cortisol und kognitive Leistung

Akute Stress-Effekte

Cortisol und Gedächtnis

Aktivierung MR- und GR-Rezeptoren



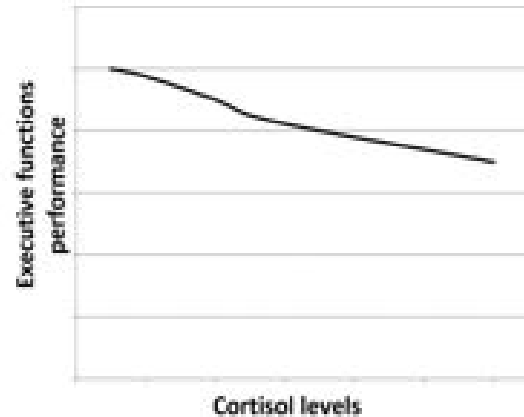
MR= Mineralcorticoid-Rezeptoren

GR= Glucocorticoid-Rezeptoren

*Quanes and Popp 2019; Front. Aging Neurosci. 11:43.
doi: 10.3389/fnagi.2019.00043*

Cortisol und Exekutive Funktion

Aktivierung Glucocorticoid-Rezeptoren



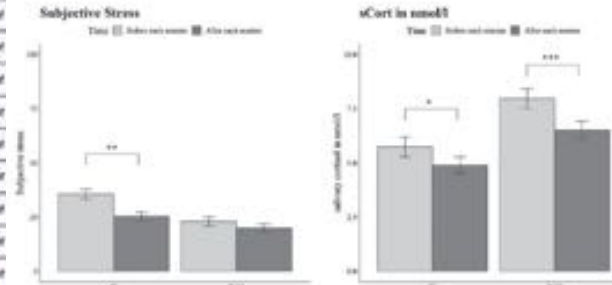
Im präfrontalen Kortex nur Glucocorticoid-Rezeptoren

Akuter Stress reduziert exekutive Funktion, bei hohen Cortisolspiegeln auch Gedächtnisleistung

Bayer-ADL – typisches Beispiel

1. ... mit Ihren Alltagstätigkeiten zurechtzukommen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
2. ... für sich selbst zu sorgen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
3. ... selbst und ohne Aufsicht Ihre Medikamente zu nehmen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
4. ... mit der Körperpflege?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
5. ... wichtige Veranstaltungen einzuladen oder Termine zu besuchen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
6. ... sich aufs Lesen zu konzentrieren?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
7. ... zu beschreiben, was sie gerade gesehen oder gehört hat?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
8. ... sich an einer Unterhaltung zu beteiligen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
9. ... ein Telefon zu benutzen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
10. ... eine Nachricht für jemanden entgegenzunehmen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
11. ... spazierenzugehen, ohne sich zu verlassen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
12. ... Einkäufe zu machen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
13. ... Essen zuzubereiten?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
14. ... Geld richtig abzuzählen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
15. ... Ihre finanziellen Angelegenheiten selbst zu regeln?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
16. ... jemandem, der nach dem Weg fragt, Auskunft zu geben?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
17. ... Haushaltsgeräte zu benutzen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
18. ... sich an einem unbekanntem Ort zurechtzufinden?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
19. ... Verkehrsmittel selbständig zu benutzen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
20. ... Ihre Freizeitaktivitäten auszuüben?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
21. ... eine angelernte Tätigkeit nach kurzer Unterbrechung fortzusetzen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
22. ... zwei Dinge gleichzeitig zu tun?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
23. ... mit ungewohnten Situationen fertig zu werden?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
24. ... Ihre täglichen Aktivitäten nachzugehen, ohne daß größere Mühseligkeiten passieren?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer
25. ... eine Aufgabe unter Druck auszuführen?	nie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	immer

Reduktion Stresslevel durch dyadische Therapie



J Alzheimers Dis 2022;87(4):1725-1739.

Psychobiological Monitoring of a Home-Based Dyadic Intervention for People Living with Dementia and Their Caregivers. Wuttke-Linnemann A, Henrici C, Skoluda N, Nater UM, Endres K, Fellgiebel A

PT-Gruppe für Pat. mit beginnender Demenz und Lebenspartner/ Angehörige

Wuttke/Scheurich/Geschke/Fellgiebel
(Hrsg.)

FRIDA – Frühintervention für
Menschen mit demenzieller
Entwicklung und deren Angehörige

Behandlungsmanual für eine dyadische
Gruppenherapie



shutterstock

medhochzeit

Fazit

- Frühe Diagnostik schafft den Raum für Licht im Dunkel ☺
- Frühe Diagnostik eröffnet ein wertvolles Zeitfenster für frühe Interventionen, die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen, die Lebens- und Versorgungssituation und die Lebensqualität von Patient:innen und Angehörigen verbessern.
- Neben verbesserter Frühdiagnostik sollte dem therapeutischen Nihilismus mit der flächendeckenden Etablierung von Beratungs- und Therapiemöglichkeiten begegnet werden:
 - ✓ Häufige Ko-Morbiditäten: Affektive Störungen/ Anpassungsstörungen bei Patienten und Angehörigen erkennen und behandeln!
 - ✓ Chronischen Stress dyadisch vermeiden oder reduzieren!
 - ✓ Sekundär-Prävention ist effektiv!
 - ✓ Schaffung eines therapeutischen Rahmens für die neuen Medikamente!

Danke für die Aufmerksamkeit

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Fellgiebel

**Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie**

andreas.fellgiebel@agaplesion.de

AGAPLESION ELISABETHENSTIFT
gemeinnützige GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus
Landgraf-Georg-Straße 100
64287 Darmstadt

**Zentrum für psychische Gesundheit im
Alter (ZpGA)**

Landeskrankenhaus (AöR)
Hartmühlenweg 2-4
55122 Mainz