

Welchen Einfluss haben unsere Gene und andere Risikofaktoren darauf, ob wir einmal an Demenz erkranken? Gibt es Empfehlungen zur Vorsorge?

Ein Überblick zu Forschungsergebnissen von Günther Schwarz, Fachberatung Demenz, Evangelische Gesellschaft, 18.9.22

In einem Informationsblatt der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zur Genetik der Alzheimer Krankheit ist zu lesen: „Menschen, die mit einem Erkrankten im ersten Grad verwandt sind (Eltern, Geschwister, Kinder), haben im Durchschnitt ein vierfach höheres Erkrankungsrisiko als der Bevölkerungsdurchschnitt. Das entspricht einer Wahrscheinlichkeit von fast 20 %, irgendwann im Leben die Krankheit zu bekommen.“ So eine Aussage kann auf Angehörige Demenzkranker beängstigend wirken und Sorgen oder Befürchtungen auslösen einmal selbst zu erkranken. In einer anderen Veröffentlichung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft (Infoblatt zur Häufigkeit von Demenzerkrankungen 2018) schreibt wiederum der renommierte Epidemiologe Hors Bickel: „Unter den Männern, die ein Alter von 65 Jahren erreichen, erkranken bei der gegenwärtigen Lebenserwartung zwischen 25 und 30 Prozent an einer Demenz, unter den Frauen sogar zwischen 37 und nahezu 50 Prozent (Bickel 1996, Brayne et al. 2006, Rothgang et al. 2010)“. Wenn wir alle ein Alter von 95 Jahren erreichen würden, wären sogar 70 % der Menschen im Lauf ihres Lebens von einer Demenzerkrankung betroffen. Also haben wir alle ein relativ hohes Risiko einmal demenzkrank zu werden, wenn wir ein entsprechend hohes Alter erreichen? Im Grunde ist es so und schon allein deswegen sollten wir uns als Angehörige Demenzkranker keine Gedanken dazu machen, ob wir vielleicht ein höheres Krankheitsrisiko haben als andere. In sehr vielen Familien gibt es mittlerweile ein Eltern- oder Großelternanteil, der an Demenz erkrankt ist. Obwohl mit zunehmendem Alter der Anteil an Menschen steigt, die von einer Demenzerkrankung betroffen sind (etwa 1 % bei 60-64-Jährigen gegenüber 15% bei 80-84-Jährigen), darf nicht vergessen werden, dass unter den Menschen, die derzeit über 90 Jahre alt sind, 60%-65% nicht von einer Demenzerkrankung betroffen sind.

Aussagen zu Krankheitsrisiken können leicht verwirren oder widersprüchlich erscheinen. Scheinbare Widersprüche resultieren oft aus unterschiedlichen Bezugsgrößen oder Berechnungsweisen. Statistische Aussagen sind erst dann klar, wenn man genau weiß, wie die Zahlen zustande gekommen sind. Zu der anfangs erwähnten Aussage, dass man als Angehöriger eines Alzheimerkranken ein Risiko von 20 % hat selbst zu erkranken und ein vierfach höheres Risiko als der Rest der Bevölkerung, ist die vernünftigste Bewertung, dass diese Aussage in Bezug auf das tatsächliche persönliche Krankheitsrisiko völlig wertlos ist. Denn dieses hängt vor allem von individuellen Risikofaktoren ab. Über einige, zu denen es inzwischen begründete Annahmen gibt, wird im Folgenden berichtet.

Für den einzelnen Menschen und auch die Bevölkerung im Ganzen ist die Frage nach konkreten Risikofaktoren bedeutsam. Insbesondere, wenn ein Teil dieser Risikofaktoren beeinflusst werden kann. Dieser Text versucht einen Überblick sowohl zu den bisher bekannten genetischen als auch zu den nicht genetischen Risikofaktoren für

Demenzerkrankungen zu geben, mit zunehmender wissenschaftlicher Augenscheinlichkeit erkannt werden.

Grundsätzlich beeinflussbare Risikofaktoren

In den Jahren 2019 und 2020 befasste sich eine internationale Expertenkommission (Lancet Commission on dementia) mit der bisher umfangreichsten Analyse einer Vielzahl wissenschaftlicher Studien, die Hinweise auf Zusammenhänge zwischen bestimmten Lebensereignissen, Gesundheitsaspekten oder Lebensstilen einerseits und einem häufigeren Auftreten von Demenzerkrankung andererseits geben. Teilweise handelt es sich um sogenannte Längsschnittstudien, bei denen Menschen zum Teil über Jahrzehnte hinweg untersucht und befragt wurden. Zeigen sich in solchen Studien bei verschiedener Methodik oder Zielgruppe und unter Beachtung von Wechselwirkungen vieler Einflussgrößen immer wieder übereinstimmende Ergebnisse, kann davon ausgegangen werden, dass relevante Risikofaktoren erkannt wurden. In der Regel wurde bei den Erhebungen nicht zwischen unterschiedlichen Formen von Demenzerkrankungen unterschieden (Alzheimer, durchblutungsbedingte Demenz usw.). Die Expertenkommission leitete aus ihrer Analyse letztlich ab, dass bis zu 40 % aller Demenzerkrankung vermieden werden könnten, wenn alle gefundenen Risikofaktoren vermieden werden. Derzeit entspräche das in Deutschland einer Zahl von über 700.000 Erkrankungen und im Jahr 2050 bei einer prognostizierten Zahl von 2,8 Millionen Erkrankungen sogar über 1,1 Millionen Erkrankungen. Die Expertenkommission richtet sich daher mit ihren Ergebnissen insbesondere auch an politische Verantwortungsträger, die entsprechende Präventionsmaßnahmen (Vorsorgemaßnahmen) fördern oder umsetzen können.

Risikofaktor in jungen Jahren

Nach der Expertenkommission zeigt sich der einzige, aber zugleich gewichtige Risikofaktor in **fehlender Bildung** (zu 60% erhöhtes Risiko). Eine grundlegende Schulbildung befähigt das Gehirn möglicherweise bis ins Alter bei Bedarf schneller neue Nervenzellverbindungen zu bilden. Hierdurch können erste Symptome einer beginnenden Demenzerkrankung möglicherweise länger kompensiert und um einige Jahre hinausgezögert werden. Die meisten Demenzerkrankungen beginnen auf organischer Ebene schon viele Jahre vor dem Auftreten erster Symptome. Bei der Alzheimer Krankheit werden bis zu 20 Jahre vermutet. Erst wenn ungefähr ein Drittel aller Nervenzellen im Gehirn (oder deren Verbindungen) funktionsunfähig sind, treten vermutlich Symptome auf. Es gibt sozusagen eine große Reserve an Nervenzellen. Gerade für Länder mit steigender Lebenserwartung, aber fehlender allgemeiner Schulbildung kann der Einfluss fehlender Bildung als Risikofaktor bedeutsam sein.

Mittleres Lebensalter (45-65 Jahre)

Im mittleren Lebensalter sind es vor allem **Schwerhörigkeit** (wenn keine Hörhilfen genutzt werden) und **Schädel-Hirn-Traumen** (v.a. schwere oder häufige Gehirnerschütterungen), die jeweils zu einer Verdoppelung des Risikos führen können. Unbehandelter **hoher Blutdruck** (über 130 oder 140 systolisch) und **Fettleibigkeit** führen jeweils zu einem um etwa 60% erhöhten Risiko. **Übermäßiger Alkoholkonsum** (mehr als 24 Gramm täglich) führt noch zu einem etwa 20% höheren Risiko. **Eine gesundheitsbewusste Lebensweise und das Nutzen von Hörhilfen bei Hörminderung sind daher die wichtigsten Empfehlungen im mittleren**

Lebensalter. Da es auch Hinweise zu Zusammenhängen mit einer **gesunden Ernährung** gibt, empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Minderung des Risikos demenzkrank zu werden eine **mediterrane Ernährung sowie eine ausgewogene gesunde vitaminreiche Ernährung mit viel Obst, Gemüse, Nüssen, Vollkornprodukten sowie wenig Zucker und Salz. Ungesättigten Fettsäuren ist der Vorzug zu geben vor gesättigten in der Ernährung** (dazu im nächsten Absatz im Kasten einige Erläuterungen). Die WHO rät zudem eindeutig ab von Vitamin-Ersatzpräparaten (Nahrungsergänzungsmitteln) für Vitamin B und E sowie von Ersatzpräparaten für mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Omega-3 und Omega-6-Fettsäuren). Studien weisen auf keine Risikominderung hin, jedoch können Gesundheitsrisiken durch Überdosierung entstehen. Zusammen mit **ausreichend Schlaf und Vermeidung von Dauerstress** sind diese Empfehlungen zugleich zur Risikosenkung für Arteriosklerose und Schlaganfall sowie Herzinfarkt wertvoll. Kaffeetrinken scheint auch eine leicht risikosenkende Wirkung zu haben, es gibt jedoch erst wenige Belege.

Erläuterungen zu den Ernährungsempfehlungen:

Eine **mediterrane Ernährung** ist eine Ernährungsweise basierend auf viel Obst und Gemüse, Hülsenfrüchten, Vollkorn-Getreideprodukten, Olivenöl, moderatem Fisch-Konsum und einer gemäßigten oder geringen Menge an Milchprodukten, Wein und Fleisch.

Zum Anteil von Fetten in der Ernährung empfiehlt die WHO konkret: Weniger als 30 % der gesamten Energieaufnahme (Kalorien) sollte aus Fetten bestehen. Ungesättigte Fette bzw. Fettsäuren (in Fisch, Avocado, Nüssen, Sonnenblumen-, Raps- und Olivenöl) sind gesättigten Fettsäuren (in fettem Fleisch, Butter, Palm- und Kokosöl, Sahne, Käse und Schmalz) vorzuziehen (etwa im Verhältnis 2:1). Vor allem sollten wenig Transfette in der Nahrung sein. Sie entstehen u.a. beim Härten (oder Überhitzen) von ungesättigten Pflanzenfetten. Sind etwa bei den Inhaltsstoffen von Margarine „gehärtetes“, „teilgehärtetes“ oder „hydrogenisiertes“ Pflanzenfett angegeben, weist dies auf Transfette hin. Sie finden sich besonders in verarbeiteten Lebensmitteln wie Fast Food, Snacks, Frittiertem, Tiefkühlpizza, Pasteten, Keksen, Waffeln, Margarine und Aufstrichen. Bereits zwei Croissants, ein Berliner oder eine Portion Pommes können an die empfohlene Tagesgrenze von 2,6 Gramm heranreichen. Transfette können auch in Fleisch und Milchprodukten von Wiederkäuern wie Kühen, Schafen und Ziegen enthalten sein. Insgesamt wird empfohlen, die Aufnahme von gesättigten Fetten auf weniger als 10 % der Gesamtkalorienaufnahme und von Transfetten auf weniger als 1 % zu reduzieren. Insbesondere industriell hergestellte Transfette gehören nicht zu einer gesunden Ernährung und sollten vermieden werden.

Grundsätzlich sind auch Nahrungsmittel mit gesättigten Fettsäuren (Fleisch, Milchprodukte) wertvoll, da sie andere wichtige Nährstoffe enthalten. Und auch bei den mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Omega-3 und Omega-6) kommt es auf das richtige Verhältnis an (empfohlen ist 1:5). Für eine gesunde Ernährung werden etwa fette Fische wie Lachs, Makrele und Hering empfohlen, da sie viel Omega-3-Fettsäuren enthalten, die besonders wertvoll sind. Auch Rapsöl (sowohl kalt gepresst wie auch raffiniert zum Braten) wird immer wieder in Bezug auf ein gutes Verhältnis zwischen Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren genannt. Zuviel mehrfach ungesättigte Fettsäuren aufzunehmen kann auch schädlich sein. Der empfohlene Anteil an der Kalorienaufnahme ist 8-12%. Wer sich näher über diese komplexe Themen informieren möchte, findet auf den folgenden Internetseiten Tipps und gute Erklärungen:

https://de.wikipedia.org/wiki/Mediterrane_Ern%C3%A4hrung
<https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/>
<https://www.ndr.de/ratgeber/gesundheit/Gute-Fette-schlechte-Fette-Welche-sind-gesund,gutefette100.html>
<https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/gutes-fett-schlechtes-fett-8035.php>
<https://www.sundt.de/blog/mehrfach-ungesaettigte-fettsaeuren/>
<https://www.ndr.de/ratgeber/gesundheit/Schaedliche-Transfette-im-Essen-vermeiden,transfett100.html>
https://de.wikipedia.org/wiki/Fetts%C3%A4uren#Weitere_Fetts%C3%A4uren

Höheres Alter (ab 65 Jahren)

Im Alter über 65 scheint **Rauchen** der eindeutigste beeinflussbare Risikofaktor zu sein. Das Risiko an Demenz zu erkranken, scheint für Raucher in diesem Alter um etwa 60% erhöht. Auch unbehandelte **Altersdiabetes** erhöht das Risiko um etwa 50%. Ungünstige Wirkungen auf den Hirnstoffwechsel werden dabei vermutet. Zuletzt hat sich auch eine Risikoerhöhung durch **Luftverschmutzung** als relevant erwiesen (v.a. Feinstaub und Stickoxide). Zwar sind es nur etwa 10% Risikoerhöhung, aber viele Menschen leben in Städten und Großstädten in belasteten Gebieten. **Bei weiteren drei möglichen Risikofaktoren sagt die Expertenkommission, dass ein Ursache-Wirkungs-Zusammenhang in beiden Richtungen möglich und denkbar ist.** Das bedeutet, dass der mögliche Risikofaktor teilweise oder auch gänzlich durch (psychosoziale) Auswirkungen einer bereits beginnenden, jedoch noch nicht diagnostizierten oder diagnostizierbaren Demenzerkrankung hervorgerufen werden könnte (Prodrom). Die drei Faktoren sind **depressive Verstimmungszustände, körperliche Inaktivität** und **soziale Isolation**. Praktiker wissen, dass depressive Verstimmungszustände nicht selten vor der Diagnose einer Demenzerkrankung auftreten, manchmal auch Jahre zuvor, wenn bereits diskrete psychische Auswirkungen des organischen Krankheitsprozesses vorhanden sind. Ebenso kennen Praktiker andererseits den positiven Einfluss von sozialen Anregungen und Bewegungsaktivitäten auf die geistige Verfassung demenzkranker Menschen. Dies lässt vermuten, dass diese beide Faktoren nicht nur Folge eines frühen Rückzugsverhaltens demenzkranker Menschen vor der Diagnose sind, sondern dass Bewegung und soziale Anregungen das Auftreten erster Symptome möglicherweise hinauszögern kann. Von daher gibt die WHO auch hier eine klare Empfehlung. Sie rät zu körperliche Aktivität ab 65 (in Form von Ausdauertraining, auch Krafttraining) von mindestens 150 Minuten pro Woche oder 75 Minuten bei intensivem Training. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren (Herzerkrankungen und Durchblutungsprobleme) können dadurch positiv beeinflusst werden.

Zu den zuvor genannten Risikoeinschätzungen sind zwei Hinweise wichtig: Erstens können die Risikowahrscheinlichkeiten mehrerer Faktoren nicht einfach addiert oder auch voneinander abgezogen werden. Es gibt Wechselwirkungen zwischen den Faktoren und zudem ist Wahrscheinlichkeitsrechnung komplizierter als einfache Addition und Subtraktion. Zweitens geht es bei allen genannten Schätzungen zunächst nur um das durchschnittliche Risiko in der Bevölkerung. Jeder einzelne Mensch durch bestimmte Risikofaktoren mehr oder weniger beeinflusst werden. So kann ein Mensch beispielsweise Rauchen und sich ungesund ernähren und trotzdem ein geringes Risiko haben an Demenz zu erkranken. Ein anderer wiederum kann durch Nichtrauchen und eine gesundheitsbewusste Lebensweise sein

persönliches Erkrankungsrisiko in hohem Maße beeinflussen und vermindern oder gar eine Erkrankung ganz vermeiden. Es ist beispielsweise bekannt, dass die risikosteigernden Auswirkungen mancher Gene (Erbanlagen) durch bestimmte Ernährungsweisen abgemildert werden können. Ebenso gibt es genetische Faktoren, die selbst risikomindernd sind oder Menschen unempfindlicher gegenüber Umwelteinflüssen oder ungesunder Lebensweise machen können. Manche Genfaktoren treten zudem in Wechselwirkung mit anderen Genen und können deren risikoerhöhende Wirkung abschwächen oder auch erhöhen. Trotzdem haben eine gesundheitsbewusste Lebensweise und die Vermeidung schädlicher Umwelteinflüsse aber in jedem Fall für viele Menschen eine bedeutsame, wenn auch individuell etwas unterschiedliche, risikosenkende Wirkung. Und zudem haben diese Maßnahmen in der Regel keinerlei schädliche Wirkungen. Daher sind die zuvor genannten Empfehlungen letztlich für alle Menschen gut.

Genetische Risikofaktoren von Demenzerkrankungen

Tatsächlich gibt es einige wenige und sehr selten vorkommende genetische Besonderheiten, deren Vorhandensein ganz sicher (ausnahmslos) und ohne dies beeinflussen zu können zu einer Alzheimer Erkrankung führen (meist noch vor dem 60. Lebensjahr). Man spricht in dem Fall auch von der „**familiären**“ **Form der Alzheimer Krankheit**. Hat man die genetische Besonderheit, vererbt man sie zudem mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Kinder weiter (autosomal dominante Vererbung). Es kommt also darauf an, ob ein Kind die genetische Komponente vom betroffenen Elternteil oder vom nicht betroffenen Elternteil erhält. Nur schätzungsweise jede tausendste bis hundertste Alzheimer Erkrankung gehört zu dieser sehr seltenen erblichen oder familiären Form. Davon betroffene Familien haben meist Kenntnis über die ungewöhnlich starke Häufung von Demenzerkrankungen mit frühem Beginn unter den Angehörigen. Drei Genveränderungen, die bekannt sind, führen zu dieser Erkrankung. Sie werden von Fachleuten als Veränderungen bei den Genen Präsenilin 1, Präsenilin 2 und beim Gen für das Amyloidvorläuferprotein bezeichnet und können sehr genau molekularbiologisch beschrieben werden.

Davon zu unterscheiden sind sogenannte **Risikogene**. Bei diesen ist zunächst nur festzustellen, dass sie bei demenzkranken Menschen häufiger vorkommen. Über die konkrete Wirkungsweise der Genfaktoren gibt es oft nur Vermutungen. Am bedeutsamsten und am meisten erforscht ist das sogenannte Apolipoprotein-E-Gen (ApoE-Gen auf Chromosom 19). Es kommt vor allem in drei Varianten bei Menschen vor mit jeweils unterschiedlicher Häufigkeit. Die Fachleute bezeichnen diese Varianten (Allele) als epsilon 2,3 und 4 ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$). Bei Alzheimerkranken ist die $\epsilon 4$ -Variante etwa viermal häufiger zu finden (bei etwa 40% Erkrankten im Vergleich zu nur 10% bei nicht Erkrankten). Daher geht man davon aus, dass die Variante das Krankheitsrisiko erhöht (etwa doppelt so hohes Krankheitsrisiko). Allerdings haben auch viele Menschen die $\epsilon 4$ -Variante und erkranken nicht. Zum Vergleich: 40% der Alzheimerkranken entsprechen in Deutschland etwa 500.000 Menschen. 10% der nicht Erkrankten in den gleichen Altersgruppen entsprechen ungefähr 2 Millionen Menschen. Viermal so viele Menschen mit diesem Risikogen erkranken somit nicht an Alzheimer.

Interessant ist beim ApoE-Gen, dass die für die Alzheimer Krankheit risikoerhöhende Variante zugleich eine risikosenkende Wirkung auf einige andere Krankheiten haben soll (z.B.

einige Formen von Krebs). Zudem können Varianten anderer Gene wohl die Risikowirkung der $\epsilon 4$ -Variante vom ApoE-Gen vermindern. Und schließlich scheint der Lebensstil eines Menschen (Ernährungsgewohnheiten) einen Einfluss auf die Risikowirkung der Genvariante zu haben, ebenso der Cholesterinspiegel. (Wer in verständlicher Form mehr über das ApoE-Gen erfahren möchte, findet z.B. bei Wikipedia unter dem Stichwort „Apolipoprotein E“ eine Übersicht).

Das Beispiel zeigt wie vielfältig und komplex genetische Faktoren wirken und dass deren Wirkung auch durch unser Verhalten oder Umwelteinflüsse beeinflusst werden kann.

In einer erst in diesem Jahr 2022 in der Fachzeitschrift „Nature Genetics“ veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeit eines internationalen Forscherteams wollen die Wissenschaftler insgesamt **75 genetische Faktoren** ermittelt haben, die das Risiko an Alzheimer zu erkranken, beeinflussen (New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias).

Komplexe Zusammenhänge und einfache Schlussfolgerungen

Der kurze Überblick zeigt wie vielfältig die Einflussfaktoren sind, die mit der Entstehung von Demenzerkrankungen zusammenhängen. Wollte man das persönliche Risiko für sich selbst oder einen anderen Menschen bestimmen, müsste man all diese Faktoren berücksichtigen. Und nicht nur das. Man müsste auch über die vielfältigen Wechselwirkungen etwa zwischen genetischen Faktoren und Einflüssen der Umwelt und des Lebensstils Bescheid wissen. Davon kennen wir erst wenige. Auch wenn uns dieses Wissen noch weitgehend fehlt, geben uns die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation eine Möglichkeit und Chance, das Krankheitsrisiko ab der Mitte des Lebens zu beeinflussen. Dass die Empfehlungen auch zur Vorsorge bei anderen Erkrankungen gut sein können, kommt hinzu. Selbst wenn wir nur einen Teil der Empfehlungen beherzigen und bei anderen ein gutes Mittelmaß einhalten, hat dies sicherlich eine Wirkung. Ansonsten sind Demenzerkrankungen auch nach heutigen Erkenntnissen zu mindestens 60% ein schicksalhafteres Lebensereignis, bei dem eine direkte Vererbung innerhalb der Familie keine Rolle spielt.