

aber auf den Beginn einer Demenz und die Rate des kognitiven Abbaus.

Ähnlich viele Amyloid- und Tau-Ablagerungen

Betrachteten sie die neuropathologischen Veränderungen wie Amyloid- und Tauablagerungen, ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen Personen mit langer und kurzer Ausbildung. Solche waren auch nicht erwartet worden, schließlich gehen Forscher davon aus, dass die pathologischen Veränderungen unabhängig von der kognitiven Reserve vonstattengehen. Erwartet worden war jedoch, dass eine gute kognitive Reserve pathologische Veränderungen bis zu einem gewissen Grad funktionell kompensiert. Danach sollte der beschleunigte kognitive Abbau bezogen auf die Amyloid- und Tauablagerungen bei großer Reserve

später einsetzen, also zu einem Zeitpunkt mit deutlich mehr Ablagerungen. Beobachten konnten die Forscher jedoch das Gegenteil: Die neuropathologischen Veränderungen machten sich bei Personen mit langer Ausbildungszeit sogar früher über einen beschleunigten kognitiven Abbau bemerkbar, und das widerspricht ganz klar der Reserve-Hypothese.

Wie passen die Resultate nun zu den Ergebnissen von Studien, die eher günstige Auswirkungen eines hohen Bildungsniveaus auf den kognitiven Abbau im Alter sehen? Eine frühere Auswertung der beiden Kohortenstudien hatte noch die Reserve-Hypothese unterstützt. In der aktuellen Analyse hätten jedoch deutlich mehr Teilnehmer über einen längeren Zeitraum beobachtet werden können, wodurch vermutlich mehr Personen mit einer sich langsam entwickelnden

den Demenz einbezogen wurden, geben Wilson und Mitarbeiter zu bedenken. Die aktuelle Analyse sei damit wohl aussagekräftiger.

Auf der anderen Seite bezweifeln sie einen allzu großen Einfluss der Ausbildung auf die kognitive Reserve. Vermutlich prägten geistig anspruchsvolle Beschäftigungen, soziale Aktivitäten oder ein Sinn im Leben in den letzten Lebensdekaden die Resilienz des Gehirns stärker als die Zahl der als junger Mensch verbrachten Ausbildungsjahre.

Ein Schwachpunkt der Studie ist zudem ein insgesamt sehr hohes Bildungsniveau. Es gab nur wenige Teilnehmer mit weniger als zwölf Ausbildungsjahren. Das könnte die Resultate verzerrt haben.

Thomas Müller

Wilson RS et al. *Neurology* 2019;92(10):e1041-e1050

Stammbaumanalyse

Familiärer Einfluss bei Alzheimer unterschätzt

Das Alzheimerisiko steigt exponentiell, je mehr Verwandte betroffen sind. Selbst Verwandte dritten Grades können das Erkrankungsrisiko noch beeinflussen.

Beim Alzheimerisiko halten sich Gene und Umwelteinflüsse in etwa die Waage. Da nicht alle genetischen Einflussfaktoren bekannt sind, können auch Stammbäume helfen, das familiäre Risiko abzuschätzen. Diesen Weg sind Demenzforscher aus den USA gegangen. Sie verknüpften Angaben der Utah Population Database mit solchen aus Totenscheinregistern. Die Bevölkerungsdatenbank enthält auch genealogische Verknüpfungen: So sind für drei Millionen Personen verwandtschaftliche Beziehungen dokumentiert. Die Forscher beschränkten sich auf 271.000 Verstorbene mit mindestens zwölf näheren Verwandten und einem vorhandenen Totenschein.

Zwei nahe Verwandte mit Alzheimer vervierfachen das Risiko

Insgesamt fanden die Forscher in der Datenbank 4.436 Personen mit einem Alzheimermerkmal auf dem Totenschein. Entsprechend der kohortenspezifischen Alzheimer-

merraten, die auch das Geschlecht berücksichtigten, wären unter den erstgradig Verwandten 341 weitere Demenzerkrankungen zu erwarten gewesen, tatsächlich waren es aber 590. Entsprechend ergibt sich für erstgradig Verwandte von Alzheimerkranken ein 73% erhöhtes Risiko, selbst mit dieser Demenzform zu sterben. Bei zwei erstgradig Verwandten mit Alzheimer vervierfacht sich das Risiko, bei vier ist es knapp 15-fach erhöht. Da eine solche Konstellation jedoch nur 21-mal beobachtet wurde, sind die Werte mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Entsprechende Kalkulationen stellten die Forscher auch für Verwandte zweiten Grades an, dazu zählen Onkel und Tanten, Großeltern, Nichten und Neffen. Hier ergibt sich erst ein signifikant erhöhtes Risiko bei mindestens drei Betroffenen – dieses ist dann zweieinhalbfach höher als erwartet. Mindestens drei drittgradig verwandte Alzheimerkranke



Etwa die Hälfte des Alzheimerrisikos in der Bevölkerung lässt sich durch Genvarianten erklären.

erhöhen das Erkrankungsrisiko immerhin noch um fast die Hälfte. Besonders ungünstig sind nach diesen Daten auch Kombinationen wie ein erkrankter Verwandter ersten Grades und zwei vom zweiten Grad. Daraus ergibt sich ein 21-fach erhöhtes Alzheimerisiko.

Das Geschlecht des erkrankten Verwandten ist ebenfalls relevant: Sind Frauen in der Verwandtschaft betroffen, ist das Risiko, selbst zu erkranken, etwas geringer als bei Männern (betroffener Vater 2,5-fach, betroffene Mutter 1,7-fach erhöhtes Risiko)..

Thomas Müller

Cannon-Albright LA et al. *Neurology* 2019;92(15):e1745-e1753