

Aus der Medizinischen Klinik für
Endokrinologie und Stoffwechselmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Inflammation und Kognition:
Analyse des Zusammenhangs zwischen den Inflammationsmarkern
C-reaktives Protein, Interleukin-6 und Interleukin-10 und
kognitiver Leistung im Alter

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Daniele Tegeler

aus Bernkastel-Kues

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	3
Abstract	5
Eidesstattliche Versicherung	7
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	8
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)	9
Druckexemplar der Publikation	10
Abstract	10
1. Introduction	10
2. Methods	11
2.1. Study population	11
2.2. Instruments	11
2.2.1. Cognitive function and education	11
2.2.2. Depressive symptoms	11
2.2.3. Biochemical measurements	11
2.2.4. Lifestyle, clinical conditions, and medication	11
2.3. Statistical analysis	12
3. Results	12
3.1. Characteristics of the sample	12
3.2. Principal component analysis of cognitive performance	12
3.3. Markers of inflammation as predictors of cognitive performance	12
3.4. Additional analyses	12
4. Discussion	13
Disclosure statement	14
Acknowledgements	14
References	14
Appendix A. Supplementary data	16
Supplementary Figure	16
Supplementary Tables	17
Lebenslauf	24
Publikationsliste	26
Danksagung	27

Abstrakt

Chronische Inflammation ist mit dem Altern assoziiert und wird als ätiopathogenetischer Mechanismus neurodegenerativer Erkrankungen diskutiert. Mittlerweile weisen immer mehr Studien darauf hin, dass erhöhte Werte proinflammatorischer Marker auch mit kognitivem Altern assoziiert sind. Die Datenlage hinsichtlich chronischer Inflammation und spezifischer kognitiver Funktionen ist jedoch widersprüchlich. In diesem Zusammenhang wird auch vermutet, dass verschiedene Gesundheits- und Lebensstilfaktoren, insbesondere Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen, eine Rolle spielen könnten.

Die vorliegende Studie untersucht den Zusammenhang zwischen zuvor definierten kognitiven Funktionen und den proinflammatorischen Markern Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP) sowie dem antiinflammatorisch wirkenden Interleukin-10 (IL-10) in einer nicht-klinischen Stichprobe älterer Erwachsener.

In die Analysen eingeschlossen wurden $n = 1.312$ ältere Teilnehmer (60 bis 85 Jahre, 50,5% Frauen) der Berliner Altersstudie II. Es wurde eine umfassende medizinische Untersuchung durchgeführt, im Rahmen derer auch die Krankengeschichte, die Medikation und das Gesundheitsverhalten der Teilnehmer erfasst wurden. Weiterhin wurden mehrere Laborparameter, einschließlich der Blutserumwerte von CRP, IL-6 und IL-10, erhoben. Alle Teilnehmer durchliefen eine neuropsychologische Untersuchung zur Erfassung der kognitiven Leistung und der depressiven Symptomatik. Um lineare Zusammenhänge latenter kognitiver Faktoren mit den Entzündungsmarkern zu erfassen, wurden eine Hauptkomponentenanalyse und eine Serie multipler linearer Regressionen durchgeführt. Dabei wurden Bildung, Geschlecht, Depression sowie klinische Parameter in separaten Analysen statistisch kontrolliert.

Es wurden zwei latente kognitive Faktoren ermittelt und als „Verbales Gedächtnis“ und „Exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit“ interpretiert. Die Serumspiegel von IL-6 ($\beta = -0.084$; $p = 0.002$), IL-10 ($\beta = -0.070$; $p = 0.012$) und CRP ($\beta = -0.061$; $p = 0.028$) waren prädiktiv für „Exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit“. Alle drei Assoziationen blieben auch unter Adjustierung hinsichtlich demografischer und klinischer Kontrollvariablen signifikant ($p < 0.05$). Hingegen war keiner der Inflammationsmarker mit dem Faktor „Verbales Gedächtnis“ assoziiert ($p > 0.05$). Der Quotient aus IL-6 und IL-10 war für keinen der kognitiven Parameter prädiktiv ($p > 0.05$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der allgemeinen (pro- und antiinflammatorischen) Aktivierung des Immunsystems und exekutiven Funktionen besteht. Inflammationsmarker könnten eine Rolle in der Pathophysiologie kognitiver Beeinträchtigungen spielen. Als Prädiktoren des individuellen Risikos sind sie in Anbetracht kleiner Effektgrößen jedoch nicht geeignet. Es bedarf weiterer prospektiver Studien, die sich mit chronischer Inflammation als potenziellem therapeutischem Ziel in der Behandlung kognitiver Störungen befassen.

Abstract

Chronic inflammation is related to ageing and discussed as an aetiopathogenic mechanism of neurodegenerative diseases. To date, a growing body of evidence shows that elevated levels of proinflammatory markers are also associated with cognitive aging. Inconsistent results, however, have been reported on the link between chronic inflammation and specific cognitive functions. In this context, numerous health and lifestyle factors, in particular risk factors of cardiovascular disease, are suggested to play a role.

The present study investigates the association of defined cognitive functions with the pro-inflammatory C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) as well as with the anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10) in a nonclinical sample of elderly adults.

$N = 1312$ elderly adults (60 to 85 years, 50.5% females) who participated in the Berlin Aging Study II were included in the analyses. A comprehensive physical examination was carried out and information about previous illnesses, medication and health behavior was taken. Furthermore, several laboratory parameters, including serum levels of CRP, IL-6 and IL-10, were assessed. All participants underwent a neuropsychological examination of cognitive function and depressive symptoms. Principal component analysis and multiple linear regression analysis were conducted to examine the linear relationship between latent factors underlying the cognitive tests and the inflammatory markers. In addition, separate analyses were conducted to statistically control for education, sex, depression and clinical parameters.

Two cognitive composite scores were found and interpreted as „verbal memory“ and „executive function and processing speed“. Serum levels of IL-6 ($\beta = -0.084$; $p = 0.002$), IL-10 ($\beta = -0.070$; $p = 0.012$) and CRP ($\beta = -0.061$; $p = 0.028$) were found to be predictive for „executive function and processing speed“. All three relationships remained significant when adjusted for demographic and clinical factors ($p < 0.05$). In contrast to this, no associations were found between inflammatory markers and verbal memory ($p > 0.05$). The ratio of IL-6 and IL-10 was not predictive for any of the cognitive factors ($p > 0.05$).

These findings suggest a relationship between higher overall (pro- and anti-inflammatory) activation of the immune system and executive function. Inflammatory markers might play a role in the pathophysiology of cognitive decline. However, the effect sizes were small, and the inflammatory markers should not be considered as

predictors of individual risk. Further prospective studies are needed to address chronic inflammation as a potential therapeutic target in the treatment of cognitive impairment.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Christina Tegeler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inflammation und Kognition: Analyse des Zusammenhangs zwischen den Inflammationsmarkern C-reaktives Protein, Interleukin-6 und Interleukin-10 und kognitiver Leistung im Alter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Tegeler, C., O'Sullivan, J. L., Bucholtz, N., Goldeck, D., Pawelec, G., Steinhagen-Thiessen, E., & Demuth, I (2016). The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function—data from the Berlin Aging Study II. *Neurobiology of Aging*, 38, 112–117. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.03

Beitrag im Einzelnen:

Die Promovendin, Christina Tegeler, entwickelte auf Grundlage einer umfangreichen Literaturrecherche die Fragestellung und das Konzept der vorliegenden Studie. Insbesondere die Auswahl der für die Studie berücksichtigten kognitiven Testverfahren, Inflammationsmarker und klinischen Kontrollvariablen traf die Promovendin selbstständig unter Einbezug inhaltlicher und statistischer Kriterien, d.h. durch die Berechnung und Auswertung statistischer Voranalysen, die Aneignung entsprechender Fachliteratur sowie den Austausch mit den oben genannten Koautoren. Frau Tegeler beteiligte sich aktiv an der Datenerhebung. Dies beinhaltete im Einzelnen die Durchführung, Eingabe und Auswertung von mehr als 250 neurokognitiven Testungen sowie der Supervision und Korrektur von mehr als 100 weiteren Testungen. Die Promovendin führte die statistische und inhaltliche Auswertung der Studie durch, und verfasste das Manuskript zusammen mit Ilja Demuth.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Das Journal „*Neurobiology of Aging*“ ist mit einem Impact Factor von 5.013 und einem Eigenfactor von 0.04114 an vierter Stelle der 50 nach Impact Factor sortierten Journals des Fachbereich Geriatrie und Gerontologie („*Geriatrics and Gerontology*“) gelistet:

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories GERIATRICS & GERONTOLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 50)

Navigation icons: back, forward, search, etc.

Page 1 of 3

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ⁱ	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	AGEING RES REV	1568-1637	2986	6.634	7.194	1.574	61	4.1	0.00879	2.027
<input type="checkbox"/>	2	AGING CELL	1474-9718	5793	6.340	6.593	1.405	116	4.7	0.01912	2.320
<input type="checkbox"/>	3	J GERONTOL A-BIOL	1079-5006	13534	5.416	5.406	1.414	198	8.4	0.02185	1.664
<input type="checkbox"/>	4	NEUROBIOL AGING	0197-4580	17534	5.013	5.224	1.720	400	5.7	0.04114	1.605
<input type="checkbox"/>	5	J AM MED DIR ASSOC	1525-8610	3553	4.939	4.321	1.664	143	2.9	0.00828	0.885
<input type="checkbox"/>	6	J AM GERIATR SOC	0002-8614	24352	4.572	4.939	0.832	292	9.3	0.03881	1.689
<input type="checkbox"/>	7	AM J GERIAT PSYCHIAT	1064-7481	5503	4.235	4.409	0.909	176	6.3	0.01225	1.382
<input type="checkbox"/>	8	FRONT AGING NEUROSCI	1663-4365	1127	4.000	4.725	0.586	302	2.1	0.00446	1.403
<input type="checkbox"/>	9	AGE AGEING	0002-0729	7912	3.642	4.394	0.865	141	8.1	0.01420	1.375
<input type="checkbox"/>	10	DEMENT GERIATR COGN	1420-8008	4315	3.547	3.244	0.412	68	6.7	0.00818	0.911
<input type="checkbox"/>	11	IMMUN AGEING	1742-4933	538	3.538		0.160	25	4.1	0.00136	
<input type="checkbox"/>	12	EXP GERONTOL	0531-5565	7283	3.485	3.802	0.654	237	7.6	0.01159	1.039
<input type="checkbox"/>	13	MECH AGEING DEV	0047-6374	5663	3.397	3.746	0.766	47	9.4	0.00664	1.063
<input type="checkbox"/>	14	AGE	0161-9152	2038	3.390	3.437	0.653	196	2.6	0.00738	1.042
<input type="checkbox"/>	15	REJUV RES	1549-1684	1437	3.311	2.845	0.375	64	4.6	0.00315	0.613
<input type="checkbox"/>	16	BIOGERONTOLOGY	1389-5729	1752	3.290	3.408	0.562	48	5.7	0.00357	0.842
<input type="checkbox"/>	17	J GERONTOL B-PSYCHOL	1079-5014	5686	3.213	3.856	0.442	95	8.9	0.01109	1.505
<input type="checkbox"/>	18	AM J GERIATR PHARMAC	1543-5946	904	3.128	3.301		0	5.5	0.00272	1.118
<input type="checkbox"/>	19	AGING DIS	2152-5250	480	3.070	3.538	0.415	41	3.0	0.00202	0.976
<input type="checkbox"/>	20	GERONTOLOGY	0304-324X	2859	3.059	3.229	0.803	66	7.6	0.00597	1.038

Quelle: <http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR> (Abruf am 07.01.2016)

Druckexemplar der Publikation

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.039>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Tegeler, C., O'Sullivan, J. L., Bucholtz, N., Goldeck, D., Pawelec, G., Steinhagen-Thiessen, E., & Demuth, I (in press). The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function—data from the Berlin Aging Study II. *Neurobiology of Aging*, 38, 112–117. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.03 (Impact Factor: 5.013)

Schröder, J., Ansaloni, S., Schilling, M., Liu, T., Radke, J., Jädicke, M., Schjeide, B.-M. M., Mashychev, A., Tegeler, C., Radbruch, H., Papenberg, G., Düzel, S., Demuth, I., Bucholtz, N., Lindenberger, U., Li, S.-C., Steinhagen-Thiessen, E., Lill, C. M., & Bertram, L. (2014). MicroRNA-138 is a potential regulator of memory performance in humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8:501. doi:10.3389/fnhum.2014.00501 (Impact Factor: 2.986)

Braun, S. R., Reiner, K., Tegeler, C., Bucholtz, N., Boustani, M. A., & Steinhagen-Thiessen, E. (2014). Acceptance of and attitudes towards Alzheimer's disease screening in elderly German adults. *International Psychogeriatrics*, 26, 425-434. doi:10.1017/S1041610213002044 (Impact Factor: 1.934)

Poster:

Christina Tegeler, Julie L. O'Sullivan, Fadel Arnaout, Ilja Demuth, Gregor Sondergeld, Elisabeth Steinhagen-Thiessen (2014). *C-reaktives Protein und kognitive Funktionen: Erste Ergebnisse der Berliner Altersstudie II*. 120. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, Deutschland

Christina Tegeler, Katina Reiner, Bettina Neumann, Klaus Michael Beier, Elisabeth Steinhagen-Thiessen (2013). *Die Bedeutung von Sexualität im Alter: Erste Ergebnisse aus der Berliner Altersstudie II (BASE-II)*. 25. Jahreskongress Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Hof, Deutschland

Christina Tegeler, Julie O'Sullivan, Margarete Over, Katinka Reiner, Elisabeth Steinhagen-Thiessen (2013). *Assoziationen zwischen neuropsychologischen Leistungsprofilen und depressiver Symptomatik: Erste Ergebnisse der Berliner Altersstudie II (BASE-II)*. 25. Jahreskongress Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Hof, Deutschland

Nina Bucholtz, Katinka Reiner, Christina Tegeler, Rahel Eckardt, Ilja Demuth, Elisabeth Steinhagen-Thiessen (2012). *Influence of Diagnostic Criteria on the Prevalence of Mild Cognitive Impairment (MCI) in the Berlin Aging Study II*. 65th Annual Scientific Meeting of the Gerontological Society of America, San Diego, USA

Christina Tegeler, Anna Ernsting, Sonia Lippke, Michael Schneider (2011). *Zusammenhang von sozioökonomischem Status, Gesundheitsindikatoren und Gesundheitsverhalten*. 10. Kongress für Gesundheitspsychologie, Freie Universität Berlin; Deutschland

Danksagung

An erster Stelle möchte ich PD Dr. Ilja Demuth danken, von dem ich in den letzten Jahren viel lernen durfte und auf dessen hervorragende fachliche Betreuung ich mich zu jedem Zeitpunkt verlassen konnte. Vielen Dank für die gewissenhafte und zeitintensive Bearbeitung des Manuskripts, hilfreiche Anregungen und vor allem die motivierenden Worte im richtigen Moment.

Besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, die mich immer wieder auf spannende Studienergebnisse aufmerksam gemacht und mir dadurch den entscheidenden Denkanstoß für die Wahl meines Promotionsthemas gegeben hat. Auch danke ich für die gemeinsame Zeit in der Forschungsgruppe Geriatrie, das Vertrauen in meine Arbeit und die Chance dieses spannende Thema zu bearbeiten.

Nina Bucholtz und Julie O'Sullivan waren als Koautorinnen, Kolleginnen und Freundinnen wichtige Wegbegleiter, die ich bei jedem Schritt dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützend an meiner Seite wusste. Ganz herzlichen Dank für die zahlreichen Gespräche, die mich stets weitergebracht und mir so manchen Tag gerettet haben.

Ich danke auch Prof. Dr. Graham Pawelec, von dessen Feedback und Anregungen diese Arbeit immens profitiert hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Forschungsgruppe Geriatrie, die mich beim Anfertigen dieser Arbeit unterstützt und als „gute Geister“ durch die letzten Jahre begleitet haben. Nennen möchte ich hier vor allem Katinka Reiner, Marten Haesner, Nina Förster, Sarah Braun, Franziska Nagel, Christiane Lehmann und Dr. Katrin Schaar.

Mein letzter und innigster Dank gilt meinen Eltern für ihre fortwährende Hilfsbereitschaft, Geduld und Liebe, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.