

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stoffwechsel und Inflammation bei Patienten mit  
Mild Cognitive Impairment (MCI)

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anders Graunke

aus Siegburg

Datum der Promotion: ...22. Juni 2014.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abstrakt .....	VIII
Abstract .....	X
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)/milde neurokognitive Störung.....	2
1.2.1 Definition .....	2
1.2.2 Amnestisches MCI und Alzheimer Demenz.....	4
1.3 Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz und des amnestischen MCI .....	5
1.3.1 Glukosestoffwechsel.....	6
1.3.2 Leptin .....	7
1.3.3 Entzündungsstoffwechsel .....	7
1.4 Synopsis und Fragestellung .....	8
<b>2 Untersuchungskollektiv und Methoden.....</b>	<b>10</b>
2.1 Studienpopulation .....	10
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	11
2.1.2 Rekrutierung .....	12
2.2 Untersuchungsinstrumente .....	14
2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung .....	14
2.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) .....	14
2.2.3 Laboranalyse der Blutparameter.....	14
2.2.4 Magnet-Resonanz-Tomographie.....	16
2.2.5 Neuropsychologische Testung .....	16
2.2.5.1 Gedächtnisleistung .....	16
2.2.5.2 weitere kognitive Domänen .....	17
2.3 Statistische Analyse .....	19
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>
3.1 Deskriptive Statistik.....	21
3.1.1 Demographie.....	21

---

3.1.2	Somatische Parameter .....	22
3.1.3	Neuropsychologie .....	23
3.2	Biomarker bei MCI und Kontrollen .....	24
3.2.1	Glukosestoffwechsel und Leptin.....	24
3.2.2	Inflamationsmarker .....	26
3.3	Biomarker und Gedächtnisleistung.....	29
3.3.1	Stoffwechsel und Gedächtnisleistung .....	29
3.3.1.1	Stoffwechsel und Gedächtnisleistung bei MCI-Gruppe.....	29
3.3.1.2	Stoffwechsel und Gedächtnisleistung bei Kontroll-Gruppe.....	32
3.3.2	Inflammation und Gedächtnisleistung .....	32
3.3.2.1	Inflammation und Gedächtnisleistung bei MCI-Gruppe.....	32
3.3.2.2	Inflammation und Gedächtnisleistung bei Kontroll-Gruppe.....	32
3.3.3	Explorative Analysen.....	33
3.3.3.1	Leptin und Kurzzeitgedächtnis.....	33
3.3.3.2	Konsolidierung und Inflammation in Altersgruppen .....	34
4	Diskussion .....	39
4.1	Zentrale Ergebnisse .....	39
4.2	Glukosestoffwechsel.....	39
4.3	Leptin.....	43
4.4	Entzündungsstoffwechsel .....	45
4.4.1	TNF- $\alpha$ .....	46
4.4.2	Interleukin-6.....	47
4.4.3	CRP .....	48
4.4.4	Inflammation und Kognition im Alter .....	49
4.5	Stärken und Limitationen der Studie .....	49
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick .....	51
5	Zusammenfassung .....	54
	Literaturverzeichnis.....	56
	Eidesstattliche Erklärung.....	69
	Lebenslauf .....	70
	Publikationsliste .....	72
	Danksagung .....	73

## Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analyses of Variance
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein-Gen
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
BCAN	Berlin Center for Advanced Neuroimaging
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	<i>engl.</i> brain derived neurotrophic factor
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	<i>engl.</i> body mass index
CHOD-PAP	Cholesterol Oxidase-Phenol + Aminophenazon-Methode
CLIA	Chemilumineszenz
CRP	C-reaktives Protein
DIN	deutsche Industrienorm
DSM	<i>engl.</i> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECLIA	Elektrochemilumineszenz
ELISA	<i>engl.</i> enzyme-linked immunosorbent assay
et al.	<i>lat.</i> und andere
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FWIT	Farb-Wort-Interferenztest
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
GSK	Glykogensynthase-Kinase
HDL	<i>engl.</i> high density lipoprotein
HOMA	<i>engl.</i> homeostasis model assessment
IGF	<i>engl.</i> insulin-like growth factor
IGT	<i>engl.</i> impaired glucose tolerance
INR	<i>engl.</i> international normalized ratio

---

LDL	<i>engl.</i> low density lipoprotein
<i>M</i>	Mittelwert
MCI	<i>engl.</i> mild cognitive impairment
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMSE	<i>engl.</i> mini mental state examination
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
<i>n</i>	Stichprobengröße
n.s.	nicht signifikant
NSAID	<i>engl.</i> non-steroidal anti-inflammatory drug
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
<i>p</i>	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET-CT	Positronen-Emissions-Computer-Tomographie
PIA	Partikelimmunoassay
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PS	Präsenilin-Gen
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient nach Pearson
<i>r<sub>s</sub></i>	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
ROS	<i>engl.</i> reactive oxygen species
<i>SD</i>	<i>engl.</i> standard deviation
<i>SE</i>	<i>engl.</i> standard error
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TMT	Trail-Making-Test
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TNF-R	Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Rezeptor
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WHO	<i>engl.</i> World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Demenz und Bevölkerung im Jahr 2050.....	1
Abbildung 2.1: Rekrutierung und Matching .....	13
Abbildung 3.1: Insulinkonzentration bei MCI vs. Kontrolle. ....	25
Abbildung 3.2: Glukosekonzentration bei MCI vs. Kontrolle. ....	25
Abbildung 3.3: HbA1c in % bei MCI vs. Kontrolle. ....	26
Abbildung 3.4: Leptinkonzentration bei MCI vs. Kontrolle. ....	26
Abbildung 3.5: CRP - Konzentration bei MCI vs. Kontrolle.....	27
Abbildung 3.6. Interleukin-6 - Konzentration bei MCI vs. Kontrolle. ....	28
Abbildung 3.7: TNF- $\alpha$ - Konzentration bei MCI vs. Kontrolle. ....	28
Abbildung 3.8: Insulin und Konsolidierung in MCI-Gruppe.....	31
Abbildung 3.9: Glukose und Konsolidierung in MCI-Gruppe.....	31
Abbildung 3.10: Leptin und Kurzzeitgedächtnis bei normal-/übergewichtigen und adipösen Probanden.....	34
Abbildung 3.11: Konsolidierungsleistung und CRP-Konzentration in verschiedenen Altersgruppen.....	36
Abbildung 3.12: Konsolidierungsleistung und Interleukin-6-Konzentration in verschiedenen Altersgruppen.....	37
Abbildung 3.13: Konsolidierungsleistung und TNF- $\alpha$ -Konzentration in verschiedenen Altersgruppen.....	38

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien für amnestisches MCI <sup>12</sup> .....	3
Tabelle 1.2: Diagnosekriterien für milde neurokognitive Störung nach DSM-5 <sup>17</sup> .....	4
Tabelle 1.3: Diagnosekriterien für milde neurokognitive Störung aufgrund einer Alzheimer Demenz nach DSM-5 <sup>17</sup> .....	4
Tabelle 1.4: Risikofaktoren und pathologische Mechanismen der Alzheimer-Demenz <sup>4</sup> .....	6
Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien .....	12
Tabelle 2.2: Blutparameter und Bestimmungsmethode .....	15
Tabelle 3.1: Demographie und Medikation .....	21
Tabelle 3.2: Demographie und somatische Parameter nach Geschlecht .....	22
Tabelle 3.3: somatische Parameter .....	23
Tabelle 3.4: Neuropsychologie .....	24
Tabelle 3.5: Glukosestoffwechsel und Leptin bei MCI vs. Kontrolle .....	25
Tabelle 3.6: Inflammationsmarker bei MCI vs. Kontrolle .....	27
Tabelle 3.7: Inflammationsmarker bei MCI vs. Kontrolle nach Ausschluss von Probanden mit akuten Infektionen .....	29
Tabelle 3.8: Korrelationen zwischen Gedächtnisparametern und Stoffwechsellmarkern .....	30
Tabelle 3.9: multiple Regression: Insulin/Glukose und Konsolidierung bei MCI .....	32
Tabelle 3.10: Korrelationen zwischen Gedächtnisparametern und Inflammationsmarkern .....	33
Tabelle 3.11: Korrelationen zwischen Konsolidierungsleistung und Inflammationsmarkern nach Altersgruppen .....	35

## Abstrakt

**Einleitung:** Die steigende Demenz-Prävalenz wird die Gesellschaft vor zunehmende soziale und ökonomische Herausforderungen stellen. Bei fehlenden kurativen Therapiemöglichkeiten gewinnen präventive Maßnahmen an Bedeutung. Insbesondere im Stadium des MCI, also in der präklinischen Phase der Alzheimer-Demenz, stellen modifizierbare Risikofaktoren, wie Stoffwechselstörungen oder Veränderungen des Entzündungsstoffwechsels, potentielle therapeutische oder präventive Angriffspunkte dar. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich Marker des Glukose-, des Leptin- und des Entzündungsstoffwechsels zwischen MCI-Patienten und Kontroll-Probanden unterscheiden. Zusätzlich wurden Zusammenhänge zwischen den erwähnten Markern und der Kurzzeitgedächtniskapazität, sowie der Konsolidierungs- und Lernleistung betrachtet.

**Methodik:** In dieser Querschnittstudie wurden 32 MCI-Probanden (Alter:  $68,1 \pm 2,3$  Jahre [M $\pm$ SD]; 11 weiblich; BMI:  $26,4 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup>[M $\pm$ SD]) und 32 Alters-, BMI- und Geschlechts-gematchten Kontroll-Probanden (Alter:  $67,5 \pm 6,8$  Jahre [M $\pm$ SD]; 11 weiblich; BMI:  $26,6 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>[M $\pm$ SD]) eingeschlossen. Die durchgeführten Untersuchungen umfassten neuropsychologische Testungen (VLMT für verbal-episodisches Gedächtnis, Zahlenspanne für Kurzzeitgedächtnis), Blutparameter (Nüchternglukose [mg/dl], HbA1c [%], Insulin [ $\mu$ U/ml], Leptin [ng/ml], CRP [mg/ml], Interleukin-6 [pg/ml] und TNF- $\alpha$  [pg/ml]), sowie eine zerebrale MR-Bildgebung. Gruppenunterschiede wurden mittels Mittelwertvergleichen überprüft. Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Blutparametern und der Gedächtnisleistung wurden Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman und lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

**Ergebnisse:** Bezüglich des Glukosestoffwechsels bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen (alle  $p > 0,05$ ). In der MCI-Gruppe waren negative Zusammenhänge zwischen Glukose- ( $\beta = -0,45$ ;  $p = 0,02$ ), sowie Insulinkonzentration ( $\beta = -0,42$ ;  $p = 0,03$ ) und der Konsolidierungsleistung nachzuweisen. MCI-Probanden wiesen niedrigere Konzentrationen des neuroprotektiven Hormons Leptin auf ( $p = 0,001$ ). Nach Ausschluss von Probanden mit laborchemischen Hinweisen auf akute Entzündungen (CRP  $> 5$  mg/ml) bestanden keine Gruppenunterschiede bezüglich der CRP- und Interleukin-6-Konzentration ( $p > 0,05$ ), aber niedrigere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der MCI-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

---

**Schlussfolgerung:** Auch bei nicht manifestem Diabetes bestanden bei MCI negative Zusammenhänge zwischen der Glukosekonzentration und der Gedächtnisleistung, so dass auch bei normoglykämischen Werten blutzuckersenkende Maßnahmen einen präventiven oder therapeutischen Ansatzpunkt darstellen könnten. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass MCI-Patienten niedrigere Leptinkonzentrationen aufweisen. Ob MCI-Patienten trotz niedriger Leptinkonzentrationen eine neuronale Resistenz entwickeln, oder ob Leptin ein potenzielles Therapeutikum darstellt, ist aufgrund des nicht-interventionellen Querschnittsdesigns dieser Studie nicht zu beantworten. Es bestanden keine Hinweise auf eine gesteigerte, basale Entzündungsreaktion im Rahmen des MCI, sondern es zeigten sich erniedrigte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der MCI-Gruppe, die auf eine Immundefizienz hinweisen könnten. Ob die inflammatorische Reaktion auf die Amyloid-Ablagerungen den Krankheitsprozess bedingt oder beschleunigt, oder ob sie eine adäquate und zur Beseitigung der Ablagerung notwendige Reaktion des Immunsystems darstellt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Weitere Studien sind notwendig um diese widersprüchlichen Ergebnisse zu klären.

## Abstract

**Introduction:** Due to the increasing prevalence of dementia the society faces growing socio-economic challenges. In the absence of curative therapies preventive strategies gain importance. Especially in the stage of mild cognitive impairment (MCI), i.e. the preclinical phase of Alzheimer's disease, modifiable risk factors, such as metabolic disorders or changes in the inflammatory metabolism, represent potential therapeutic or preventive targets. In the present study we investigated whether markers of glucose-, leptin- and inflammation-metabolism differ between MCI patients and healthy controls. In addition correlations and linear regression models between the mentioned blood markers and memory performance were considered.

**Methods:** 32 MCI subjects (age: 68,1±2,3 years [mean±SD]; 11 female; BMI: 26,4±2,3 kg/m<sup>2</sup>[mean±SD]) and 32 age-, sex- and BMI-matched healthy control subjects (age: 67,5±6,8 years [mean±SD]; 11 female; BMI: 26,6±1,8 kg/m<sup>2</sup>[mean±SD]) were included in this cross-sectional study. Memory was tested using VLMT (verbal episodic memory) and digit span (short-term memory). Blood parameters (fasting glucose [mg/dl], HbA1c [%], insulin [μU/ml], leptin [ng/ml], CRP [mg/ml], interleukin-6 [pg/ml] und TNF-α [pg/ml]), as well as MRI scans were acquired. Group differences were tested using mean comparisons. Correlations and linear regression models controlling for age and depression were calculated to examine associations between the blood parameters and memory.

**Results:** The parameters of the glucose metabolism did not differ between the groups. Multiple regression models revealed negative associations in the MCI-group between glucose ( $\beta=-0,45$ ;  $p=0,02$ ), insulin ( $\beta=-0,42$ ;  $p=0,03$ ) and memory performance. MCI-subjects showed significantly lower leptin-concentrations ( $p=0,001$ ). After exclusion of subjects with an acute inflammatory reaction (CRP>5mg/dl) there were no significant differences in serum CRP and interleukin-6 ( $p>0,05$ ), but MCI-subjects showed lower TNF-α-concentrations ( $p<0,001$ ).

**Conclusion:** Our results suggest that even in the absence of manifest diabetes mellitus higher glucose levels have negative impact on memory in MCI-subjects. Hence glucose-lowering strategies even in normoglycemic conditions might represent a preventive or therapeutic approach. Additionally the lower leptin-levels in the MCI-group indicate that MCI-subjects might benefit from leptin-treatment. Whether leptin is a potential therapeutic agent, or whether MCI-subjects develop, despite decreased leptin-levels, neuronal leptin-resistance, should be addressed in future clinical trials. In the present study there was no evidence of low-grade

chronic inflammatory processes in the context of MCI, but lower TNF- $\alpha$ -concentrations in the MCI-group might point to an immunodeficiency. So far it is discussed controversially if inflammation is a cause, contributor, or secondary phenomenon in the context of Alzheimer's disease. Further studies are needed to clarify these contradictory theories.

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Der demographische Wandel führt zu einer Verschiebung in der Altersstruktur mit einer Zunahme der älteren Bevölkerung.<sup>a</sup> 2008 waren 20% der deutschen Bevölkerung über 65 Jahre alt, für das Jahr 2060 werden durch das statistische Bundesamt bereits 34% vorhergesagt.<sup>1</sup> Bei den über 80-Jährigen wird sogar eine Verdreifachung von 5% im Jahr 2008 auf 14% im Jahr 2060 prognostiziert.<sup>1</sup> Im Rahmen dieses Wandels werden chronische altersabhängige Erkrankungen zunehmen. Neben kardiovaskulären und muskuloskeletalen Erkrankungen werden dementielle Erkrankungen eine zunehmende sozioökonomische und medizinische Herausforderung darstellen.

Für Deutschland wird für das Jahr 2050 eine Verdoppelung der aktuellen Demenz-Prävalenz auf 3 Millionen erwartet.<sup>2</sup> (siehe auch Abbildung 1.1) Laut WHO wird weltweit sogar eine Verdreifachung bis zum Jahre 2050 auf 105 Millionen erwartet.<sup>3</sup> Die häufigste Demenzform stellt mit bis zu 56% die Alzheimer-Demenz dar.<sup>4</sup> Unter Berücksichtigung der Mischformen aus Alzheimer- und vaskulärer Demenz steigt der Anteil sogar auf bis zu 73%.<sup>4</sup>

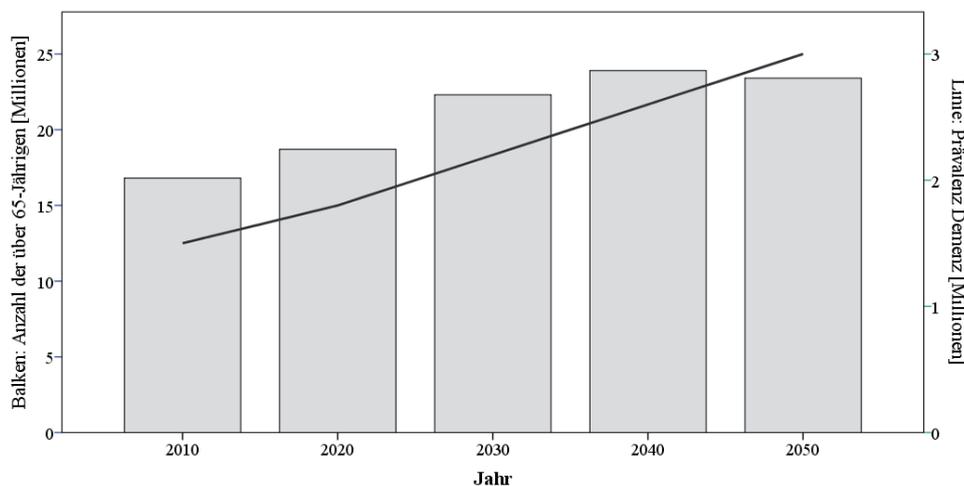


Abbildung 1.1: Demenz und Bevölkerung im Jahr 2050.  
Geschätzte Anzahl der über 65-Jährigen und geschätzte Demenz-Prävalenz in Deutschland nach<sup>1,2</sup>

<sup>a</sup> In dieser Arbeit wird die grammatikalisch männliche Form in einem neutralen Sinn verwendet. Mit dem generischen Maskulinum sind sowohl Männer, als auch Frauen gemeint. Die gewählte Form dient der Verständlichkeit und soll keine sprachliche Diskriminierung darstellen.

Trotz intensiven Forschungsbemühungen konnten bisher keine kausalen Therapieansätze für die Alzheimer-Demenz entwickelt werden. Für die aktuell zugelassenen Pharmakotherapeutika Acetylcholinesteraseinhibitoren und den NMDA-Antagonisten Memantin konnte zwar eine symptomatische Wirkung nachgewiesen werden, allerdings zeigten sich keine erkrankungsmodifizierende Effekte.<sup>5</sup> Neue Studien mit  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitoren führten bei höheren Dosierungen sogar zu einer Verschlechterung der funktionellen Fähigkeiten.<sup>6</sup> Einige Studien konnten zeigen, dass die neuropathologischen Prozesse im Rahmen der Alzheimer-Demenz bereits Jahre oder Jahrzehnte vor Diagnose beginnen<sup>7</sup>, so dass ein Therapiebeginn nach Diagnosestellung bereits zu spät ansetzen könnte. Um die neuropathologischen Prozesse bereits in der Frühphase zu verlangsamen bzw. zu verhindern versuchten mehrere Studien eine medikamentöse Behandlung mit Acetylcholinesteraseinhibitoren bereits in der präklinischen Phase bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (*engl.* mild cognitive impairment, MCI), allerdings zeigten sich weder symptomatische, noch krankheitsmodifizierende Effekte.<sup>8-10</sup>

Bei fehlenden kurativen Therapiemöglichkeiten und der zu erwartenden Zunahme der Demenz-Prävalenz ist ein tieferes Verständnis der ätiopathogenetischen Zusammenhänge von großem medizinischem und ökonomischem Interesse. Insbesondere die Suche nach modifizierbaren Risikofaktoren kann präventive Therapiemöglichkeiten eröffnen.<sup>4,5</sup>

### 1.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)/milde neurokognitive Störung

In den vergangenen Jahrzehnten sind große Anstrengungen unternommen worden um Frühformen einer Demenz von altersbedingten, physiologischen kognitiven Einschränkungen abzugrenzen. Aus einer Vielzahl von Konzepten konnte sich der Begriff „*mild cognitive impairment*“ durchsetzen. Er wurde maßgeblich durch Petersen im Jahre 1995 geprägt<sup>11</sup> und findet sich in modifizierter Form erstmals in der aktuellen Auflage des DSM-5 wieder.

#### 1.2.1 Definition

Petersen definierte 2001 fünf Diagnosekriterien für MCI: subjektive Verminderung der Gedächtnisleistung, objektivierbare Gedächtnisstörungen im Vergleich zur Altersgruppe bei allgemein wenig beeinträchtigten kognitiven Funktionen, ungestörte Alltagskompetenz und Ausschluss einer Demenz.<sup>12</sup> (siehe auch Tabelle 1.1 ) Hervorzuheben ist, dass keine Trennwerte für neuropsychologische Tests definiert wurden, so dass die Abgrenzung zum physiologischen Alterungsprozess und zum Krankheitsbild der Demenz in den Grenzbereichen unpräzise sein kann.

2004 wurde das Konzept auf andere kognitive Domänen erweitert, so dass nun eine Unterteilung in amnestische, nicht-amnestische und Mischformen (*engl.* „multiple domain“) möglich war.<sup>13</sup> Die MCI-Formen mit dominierender amnestischer Komponente werden als Vorformen der Alzheimer-Demenz verstanden. Die nicht-amnestischen MCI-Formen umfassen u.a. Störungen von Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und Sprache. Diese werden als Vorläufer anderer Demenzformen, wie frontotemporale Demenz oder Lewy-Körperchen-Demenz, angesehen.<sup>14</sup>

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien für amnestisches MCI<sup>12</sup>

---

subjektive Gedächtnisstörung (durch den Patienten oder einen Angehörigen berichtet)
objektivierbare Gedächtnisstörung unter Berücksichtigung von Alter und Bildungsgrad
unauffällige allgemeine kognitive Funktion
erhaltene Alltagskompetenz
Ausschluss einer Demenz

---

Petersens Kriterien wurden 2011 durch das US-amerikanische National Institute on Aging und die Alzheimer's Association um das Konzept des „*MCI due to Alzheimer's disease*“ (*engl.* MCI bedingt durch Alzheimer) erweitert.<sup>15,16</sup> Neben den in Tabelle 1.1 beschriebenen Diagnosekriterien wurden folgende Kriterien beschrieben um eine ätiologische Zuordnung des MCI zu ermöglichen: Ausschluss anderer Ursachen (z.B. vaskulär, traumatisch, medikamentös), Nachweis einer progredienten kognitiven Verschlechterung zu verschiedenen neuropsychologischen Testzeitpunkten und Suche nach genetischen Mutationen (z.B. APP, PS1, PS2) bzw. genetischen Risikofaktoren, wie ApoE.<sup>15</sup> Zu einer sicheren ätiologischen Zuordnung empfiehlt die Arbeitsgruppe im Rahmen von klinischen Studien den Einsatz von Markern der A $\beta$ -Last (Nachweis im Liquor oder im PET-CT) und des neuronalen Schadens (z.B. Nachweis von erhöhtem tau-Protein im Liquor oder eines verminderten Hippokampus-Volumens im MRT).<sup>15</sup>

Zu Beginn der in dieser Arbeit verwendeten Studien war MCI nicht Bestandteil des damals gültigen DSM-IV-Klassifikationssystems, so dass die Diagnose der in dieser Studie eingeschlossenen Probanden auf den durch Petersen beschriebenen klinischen Kriterien beruht. In der aktuellen DSM-5-Ausgabe wurde MCI unter dem Begriff milde neurokognitive Störung (*engl.* „mild neurocognitive disorder“) aufgenommen.

Eine milde neurokognitive Störung liegt laut DSM-5 vor, wenn subjektive und objektivierbare kognitive Störungen vorliegen, die nicht zu Einschränkungen im täglichen Leben führen.<sup>17</sup> Die kognitiven Defizite dürfen nicht ausschließlich im Kontext eines Delirs auftreten und andere

psychische Störungen, wie beispielsweise Depression oder Schizophrenie, müssen als Ursache ausgeschlossen sein (siehe auch Tabelle 1.2).<sup>17</sup> Zusätzlich differenziert DSM-5 nach ätiologischen Subtypen, z.B. Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz oder frontotemporale Demenz.<sup>17</sup> Die erweiterten Kriterien einer milden neurokognitiven Störung aufgrund einer Alzheimer-Demenz sind in Tabelle 1.3 dargestellt.

Tabelle 1.2: Diagnosekriterien für milde neurokognitive Störung nach DSM-5<sup>17</sup>

- A. Nachweis einer mäßigen Verschlechterung in einer oder mehreren kognitiven Domänen durch
    - 1. subjektive Wahrnehmung des Betroffenen, eines Angehörigen oder des Arztes,
    - 2. objektivierbare neuropsychologische Testung oder ähnliche klinische Verfahren.
  - B. Die kognitiven Defizite führen zu keiner Einschränkung im täglichen Leben.
  - C. Die kognitiven Defizite treten nicht ausschließlich im Delir auf.
  - D. Die kognitiven Defizite lassen sich nicht durch andere psychische Störungen erklären.
- 

Tabelle 1.3: Diagnosekriterien für milde neurokognitive Störung aufgrund einer Alzheimer Demenz nach DSM-5<sup>17</sup>

- A. Kriterien für eine leichte neurokognitive Störung sind erfüllt.
  - B. Die Defizite entwickeln sich schleichend.
  - C. **1. wahrscheinliche** Alzheimer-Demenz: Nachweis einer Alzheimer-typischen Genmutation  
**2. mögliche** Alzheimer-Demenz:
    - a. Prominente Störung bei Gedächtnisbildung und Lernen.
    - b. Stetig progressive kognitive Defizite.
    - c. Keine Hinweise auf eine gemischte Ätiologie (z.B. andere neurodegenerative Erkrankung)
  - D. Die kognitiven Störungen sind nicht besser durch andere Ursachen erklärbar (z.B. vaskulär, andere neurodegenerative Erkrankung)
- 

### 1.2.2 Amnestisches MCI und Alzheimer Demenz

Unter den in Abschnitt 1.2.1 beschriebenen MCI-Formen zeigt insbesondere die amnestische Form hohe Konversionsraten zur Alzheimer Demenz. Während für die US-amerikanische Allgemeinbevölkerung Inzidenzraten von 1-2% angenommen werden, zeigen sich im Kollektiv der Patienten mit amnestischem MCI jährliche Konversionsraten zur Alzheimer-Demenz von bis zu 13%.<sup>18</sup>

Es ist davon auszugehen, dass amnestisches MCI in vielen Fällen den Bereich zwischen physiologischen Alterungsprozessen und dem Beginn einer Alzheimer-Demenz beschreibt. Zum jetzigen Zeitpunkt stellt MCI, neben genetischen Testverfahren in den seltenen Fällen der familiären Demenz, in der klinischen Praxis die erste Möglichkeit dar, im zeitlichen Verlauf einer Demenz, Patienten mit einem hohen Demenzrisiko zu erfassen.

### 1.3 Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz und des amnestischen MCI

Es wurde eine Vielzahl von molekularen und histopathologischen Mechanismen und Risikofaktoren in der Entstehung der Alzheimer-Demenz beschrieben (siehe Tabelle 1.1). Im Zentrum der histopathologischen Modelle stehen die zerebrale Ansammlung der A $\beta$ -Peptide und die intrazelluläre Bildung von neurofibrillären Bündeln aus tau-Proteinen. Diese haben neurotoxische Eigenschaften und führen zu Schäden an Axonen, Dendriten und Synapsen, sowie zu einer synaptischen und mitochondrialen Dysfunktion und begleitenden vaskulären Störungen (Review siehe <sup>4</sup>). Zusätzlich führen die A $\beta$ -Plaques zu einer chronischen Aktivierung von Astrozyten und Mikrogliazellen mit konsekutiver Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen, wie Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und C-reaktives Protein (CRP).<sup>19</sup>

Die Risikofaktoren werden in modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren unterteilt. Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren zählen Alter<sup>4</sup> und genetische Komponenten, wie beispielsweise eine Genvariante des Apolipoproteins E, das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel<sup>20</sup>. Die etablierten, modifizierbaren Risikofaktoren umfassen metabolische Störungen, wie Diabetes mellitus<sup>21,22</sup>, Fettstoffwechselstörungen<sup>4</sup> und Übergewicht im mittleren Lebensalter<sup>23</sup>. Fettgewebe ist endokrin aktiv, so dass die Übergewicht-vermittelten Effekte vermutlich u.a. über Störungen in der Regulation oder Wirkweise dieser Adipozytokine (z.B. Interleukine, Leptin, Adiponektin) bedingt sind.<sup>23</sup> Zusätzlich kommt es bei Diabetes mellitus und bei Übergewicht zu einer chronischen, niedrig-gradigen, systemischen Inflammation, so dass eine Rolle des Entzündungsstoffwechsels in der Ätiopathogenese diskutiert wird.<sup>4</sup>

Im Folgenden soll die Rolle einiger dieser modifizierbaren Risikofaktoren (Glukose-, Leptin- und Entzündungsstoffwechsel) in der Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz detaillierter dargestellt werden.

Tabelle 1.4: Risikofaktoren und pathologische Mechanismen der Alzheimer-Demenz<sup>4</sup>

pathologische Mechanismen:	
	A $\beta$ -Plauebildung
	intrazelluläre tau-fibrilläre Bündel
	Inflammation
	synaptische Dysfunktion
	mitochondriale Dysfunktion
	Störung intrazellulärer Signalwege
Risikofaktoren:	
nicht-modifizierbar:	Alter
	genetische Faktoren (ApoE, Präsenilin-1/-2, APP)
modifizierbar:	Diabetes mellitus
	Übergewicht
	arterieller Hypertonus
	Hyperlipidämie
	Hyperhomocysteinämie
	Rauchen

### 1.3.1 Glukosestoffwechsel

Störungen im Glukosestoffwechsel im Rahmen von Diabetes mellitus Typ II mit chronischer Hyperglykämie und daraus resultierender Hyperinsulinämie sind als Risikofaktor für eine Alzheimer-Demenz etabliert. Einige Autoren prägten in Bezug auf die Alzheimer-Demenz die Begriffe „metabolisch-kognitives Syndrom“<sup>24</sup> oder „Diabetes mellitus Typ 3“<sup>25</sup>. Mehrere große longitudinale Studien konnten den Zusammenhang zwischen Diabetes und Alzheimer-Demenz bzw. kognitivem Abbau bestätigen.<sup>26,27</sup>

Der Zusammenhang zwischen Glukosestoffwechsel und Kognition bei nicht-diabetischer Stoffwechsellage ist widersprüchlich beschrieben. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass hohe Glukosekonzentrationen auch bei nicht-diabetischer Stoffwechsellage das Demenz-Risiko erhöhen.<sup>28</sup> Kerti et al. zeigten, dass negative Zusammenhänge zwischen der Nüchternglukosekonzentration, sowie dem HbA1c-Spiegel und der Gedächtnisleistung bei nicht-diabetischen Probanden bestehen und dass die Glukosekonzentration und der HbA1c-Spiegel negativ mit dem Hippokampusvolumen korreliert sind.<sup>29</sup> Lamport et al. beschreiben in einem systematischen Review eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei gestörter Glukose-Toleranz.<sup>21</sup> Euser et al. konnten hingegen in einer prospektiven Studie mit 8447 Teilnehmern keinen Zusammenhang zwischen der Nüchternglukosekonzentration und Insulin-Resistenz mit der kognitiven Leistung bei Nicht-Diabetikern zeigen.<sup>30</sup>

Nur wenige Studien betrachten Veränderungen im Glukosestoffwechsel im Rahmen des MCI. Riby konnte 2009 zeigen, dass ältere MCI-Patienten höhere Nüchternglukosekonzentrationen als die Kontrollgruppe aufwiesen und dass bei ihnen hohe Glukose-Spiegel mit schlechterer Leistung in Gedächtnistests assoziiert sind.<sup>31</sup> Cholerton et al. zeigten, dass männliche MCI-Probanden einen statistischen Trend für höhere Plasma-Insulinkonzentrationen aufwiesen als die gesunde Kontrollgruppe, während sich bei den weiblichen Probanden signifikant verminderte Insulinkonzentrationen in der MCI-Gruppe zeigten.<sup>32</sup>

### 1.3.2 Leptin

Leptin wird hauptsächlich von den weißen Adipozyten gebildet und ist an der Stoffwechselregulation beteiligt.<sup>33</sup> Über Rezeptoren im Hypothalamus reguliert Leptin u.a. Appetit und Körpergewicht.<sup>34</sup> Weitere Leptin-Rezeptoren konnten extra-hypothalamisch u.a. im Hippokampus, Hirnstamm und Amygdala nachgewiesen werden.<sup>35</sup> Neben den Stoffwechselregulierenden Funktionen konnten auch neurotrophe und -protektive Eigenschaften<sup>33,36-39</sup>, sowie Alzheimer-spezifische Mechanismen nachgewiesen werden<sup>40,41</sup>, so dass in den letzten Jahren der Zusammenhang Leptin-Kognition zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus gerückt ist.

Epidemiologische Studien über einen Zusammenhang zwischen der Plasma-Leptin-Konzentration und dementiellen Erkrankungen sind widersprüchlich. Mehrere große longitudinale Studien konnten einen Zusammenhang zwischen hohen Leptin-Konzentrationen und einer verringerten Demenz-Inzidenz oder verringertem kognitivem Abbau zeigen.<sup>42-44</sup> Allerdings bestanden in zwei dieser Studien die positiven Zusammenhänge nur bei nicht-adipösen Probanden<sup>42</sup> bzw. bei Probanden mit geringem Hüftumfang (Frauen < 88 cm; Männer < 102 cm)<sup>44</sup>. Gustafson et al. hingegen konnten in einer longitudinalen Studie über 32 Jahre bei 1462 weiblichen Probanden keinen Zusammenhang zwischen der Plasma-Leptin-Konzentration im mittleren Lebensalter und dem Demenz-Risiko im höheren Alter darstellen.<sup>45</sup> In der einzigen Studie mit MCI-Probanden konnten Kamogawa et al. in einer Querschnittsstudie keine Unterschiede in der Leptin-Konzentration zwischen MCI-Probanden und gesunden Kontrollen zeigen.<sup>46</sup>

### 1.3.3 Entzündungsstoffwechsel

In post-mortem Untersuchungen zeigten sich erhöhte Entzündungsreaktionen in der Umgebung von Amyloidablagerungen, so dass ein Zusammenhang zwischen den Alzheimer-typischen neuropathologischen Veränderungen und einem erhöhten Entzündungsstoffwechsel zu vermuten ist (Review siehe <sup>47</sup>). Die zellulären Abwehrmechanismen, bestehend aus den hirneigenen

Immunzellen Mikroglia und Astrozyten, können A $\beta$ -Peptide phagozytieren und über Zytokine (u.a. Interleukin-6 und TNF- $\alpha$ ) und Akute-Phase-Proteine (u.a. CRP) die entzündlichen Prozesse initiieren und koordinieren.<sup>48</sup> Vermutlich führt eine chronische Neuroinflammation u.a. über Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (*engl.* reactive oxygen species, ROS) zu lokaler Neurodegeneration.<sup>19</sup> Neben der lokalen Entzündungsreaktion könnte eine niedrig-gradige systemische Entzündungsreaktion, beispielsweise im Rahmen von Diabetes mellitus<sup>34</sup> oder Übergewicht<sup>49</sup>, zusätzlich zu einer Beschleunigung des Krankheitsprozesses führen. Vlad et al. konnten in einer Studie mit über 200.000 Probanden zeigen, dass die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika (*engl.* non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) das Risiko an Alzheimer-Demenz zu erkranken, verringerte.<sup>50</sup> Allerdings konnten nachfolgende randomisierte klinische Studien mit NSAID keinen positiven Einfluss auf die Krankheitsentwicklung oder die kognitive Leistungsfähigkeit zeigen (Review siehe <sup>48,51</sup>).

Veränderte Zytokinkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen sind sowohl im Hirnparenchym<sup>47</sup> und Liquor<sup>52</sup>, als auch im peripheren Blut<sup>53</sup> von Alzheimer-Patienten beschrieben worden. Mehrere prospektive Studien konnten einen Zusammenhang zwischen hohen peripheren Interleukin-6-Konzentrationen, hohen peripheren CRP-Werten und kognitivem Abbau bzw. Demenz zeigen.<sup>54-57</sup> Die Studienlage bezüglich TNF- $\alpha$  ist widersprüchlich: Holmes zeigte in einer Längsschnittstudie, dass hohe periphere TNF- $\alpha$ -Spiegel mit kognitivem Abbau assoziiert sind<sup>58</sup>, andere Studien konnten keine Unterschiede in der Serum-<sup>59</sup> und Liquor-TNF- $\alpha$ -Konzentration<sup>60</sup> zwischen Alzheimer-Patienten und Kontrollen zeigen. Zwei weitere Querschnittstudien beschreiben erniedrigte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei Alzheimer-Patienten.<sup>53,61</sup>

### 1.4 Synopsis und Fragestellung

Dementielle Erkrankungen werden in zunehmendem Maße eine soziale und ökonomische Herausforderung in einer alternden Gesellschaft darstellen. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren trotz intensiver Forschungsbemühungen keine wirksamen kausalen Therapien, so dass zunehmend auch präventive Therapieansätze in den Fokus geraten. MCI-Patienten haben ein hohes Risiko eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln, so dass in dieser Patientengruppe gezielte präventive Maßnahmen von besonderer Relevanz sind.

Es ist eine Vielzahl von Risikofaktoren und ätiopathogenetischen Mechanismen in der Entstehung der Alzheimer-Demenz beschrieben worden. Insbesondere modifizierbare Risikofaktoren, wie Stoffwechselstörungen und Veränderungen des Entzündungsstoffwechsels, stellen potentielle therapeutische oder präventive Angriffspunkte dar. Ein Großteil der

vorhandenen Querschnittsstudien betrachtet Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Demenz. Die Datenlage in der präklinischen Phase der Alzheimer-Demenz bei MCI-Patienten ist begrenzt und zum Teil widersprüchlich.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher folgende Fragen beantwortet werden:

1. Bestehen Unterschiede in den Serumkonzentrationen von Markern des Glukose- (Insulin, Nüchternblutglukose, HbA1c), des Leptin- und des Entzündungsstoffwechsels (CRP, Interleukin-6, TNF- $\alpha$ ) zwischen MCI-Patienten und gesunden Kontrollprobanden?
2. Bestehen Zusammenhänge zwischen den Markern des Glukose-, Leptin- und Entzündungsstoffwechsels und der Gedächtnisleistung (Kurzzeitgedächtnis, Konsolidierungs- und Lernleistung) innerhalb der Gruppen?

In zusätzlichen explorativen Analysen soll untersucht werden, ob, wie in der Framingham-Studie<sup>42</sup> angedeutet, Zusammenhänge zwischen Leptinkonzentration und Gedächtnisleistung durch den Körperfettanteil beeinflusst werden. Ferner soll geprüft werden, ob, wie tierexperimentell beschrieben<sup>62</sup>, sich Zusammenhänge zwischen dem Entzündungsstoffwechsel und der Gedächtnisleistung in verschiedenen Altersstufen unterscheiden.

## 2 Untersuchungskollektiv und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen von drei Längsschnittstudien entstanden. Die Gruppe der MCI-Probanden entstammt der Studie „Verbesserung von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen durch diätetische Maßnahmen und in Kombination mit Sport und kognitivem Training- „proof of principle“ und Mechanismen“, im Folgenden „MCI-Studie“ genannt. Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin am 9. September 2010 genehmigt.

Die Kontrollgruppe wurde aus zwei Studien rekrutiert: erstens die Studie „Verbesserung der Gehirnleistung im Alter durch Ernährungsmodifikation“, im Folgenden „Alterstudie“ genannt. Diese Studie wurde am 11. November 2009 durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Zweitens die Studie „Körperliche Aktivität in älteren Menschen mit pathologischer Glukosetoleranz: Positiv für Gefäß- und Nervenzellen?“, in der folgenden Arbeit „IGT-Studie“ genannt. Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Probanden aus der Kontroll-Gruppe der oben beschriebenen Studie eingeschlossen. Diese Studie wurde am 14. Februar 2011 durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

Im Rahmen dieser drei longitudinalen Studien nahmen die eingeschlossenen Probanden an mehrmonatigen Interventionen entweder bestehend aus Einnahme von Resveratrol- und Omega-3-Fettsäure-Kapseln, einer Kalorienreduktion durch Ernährungsberatung oder einer Sportintervention teil. Die für diese Arbeit verwendeten Daten entstammen den Erstuntersuchungen („Baseline-Untersuchung“), also vor Teilnahme an einer Intervention.

Die erwähnten drei Studien werden durch die Arbeitsgruppe Kognition, Altern und Neurorehabilitation unter der Leitung von Frau Prof. Flöel durchgeführt und dauern zum Teil noch an. Als Autor dieser Arbeit habe ich im Zeitraum von August 2010 bis August 2011 ganztags an der Planung und Durchführung der „MCI-Studie“ mitgearbeitet. Meine Aufgaben umfassten in Rücksprache mit Prof. Flöel und der neuropsychologischen Abteilung die Planung des genauen Untersuchungsablaufes, sowie Kontakt und Koordinierung der kooperierenden Labore. Zusätzlich war ich an der Rekrutierung und Betreuung der Probanden während der Studiendauer beteiligt und führte die medizinischen Untersuchungen, bestehend aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Blutentnahme, bioelektrische Impedanzanalyse und

Karotissonographie, durch. Darüber hinaus war ich für Dateneingabe und –aufbereitung verantwortlich und konnte an wöchentlichen Journal Clubs und weiteren neurologischen Fortbildungen teilnehmen.

In der Planung und Durchführung oben genannter Studien wurden die Empfehlungen des Weltärztebundes zur Durchführung von Versuchen am Menschen gemäß der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 2000 berücksichtigt. Zusätzlich wurden die Empfehlungen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Charité befolgt.

Alle Teilnehmer wurden ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt und haben im Anschluss schriftlich ihre Einwilligung in die Teilnahme der jeweiligen Studie, sowie der pseudonymisierten Speicherung der Daten zugestimmt. Für die vollständige Teilnahme über 6 Monate erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 150 Euro.

### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien entsprechen sich weitestgehend. Eingeschlossen wurden Probanden zwischen 50 und 80 Jahren ohne manifeste, unbehandelte internistische Begleiterkrankung.

Zentrales Einschlusskriterium der MCI-Studie ist ein diagnostizierter MCI mit dominanter amnestischer Komponente. Im Unterschied zur Alterstudie und zur IGT-Studie werden Probanden mit einer behandelten Depression und Probanden mit Diabetes mellitus in die MCI-Studie eingeschlossen. Im Rahmen der Alterstudie wurden ausschließlich übergewichtige Probanden eingeschlossen. Sowohl in der MCI-Studie, als auch in der IGT-Studie wurden Probanden mit einem BMI unter  $25 \text{ kg/m}^2$  rekrutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde Diabetes mellitus als zusätzliches Ausschlusskriterium definiert. Weitere Details und Unterschiede sind in Tabelle 2.1 dargestellt.

Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		
MCI-Studie	Alterstudie	IGT-Studie
Alter zwischen 50 und 80 Jahren	Alter zwischen 50 und 80 Jahren	Alter zwischen 50 und 80 Jahren
BMI unter 35 kg/m <sup>2</sup>	BMI zwischen 25 und 30 kg/m <sup>2</sup>	BMI unter 35 kg/m <sup>2</sup>
diagnostizierter MCI	MMSE>26	MMSE>26
Ausschlusskriterien		
MCI-Studie	Alterstudie	IGT-Studie
Einnahme von Antidementiva	Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten	Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten
	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
gemeinsame Ausschlusskriterien		
unbehandelte Stoffwechselerkrankung		
unbehandelte arterielle Hypertonie		
unbehandelte kardiovaskuläre Erkrankung		
unbehandelte Leber- oder Niereninsuffizienz		
unbehandelte Atemwegserkrankung		
neurologische Erkrankung wie Parkinson, Epilepsie, Apoplex		
Malignom in den letzten 5 Jahren		
schweres Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsverlust		
Nachweis von Infarkten in MR-Bildgebung		
nicht MR-kompatible metallische Implantate		
Alkoholabusus		
Essstörung in Anamnese		

Abk.: MCI, mild cognitive impairment. BMI, Body Mass Index. MMSE, Mini Mental State Examination. MR, Magnet-Resonanz.

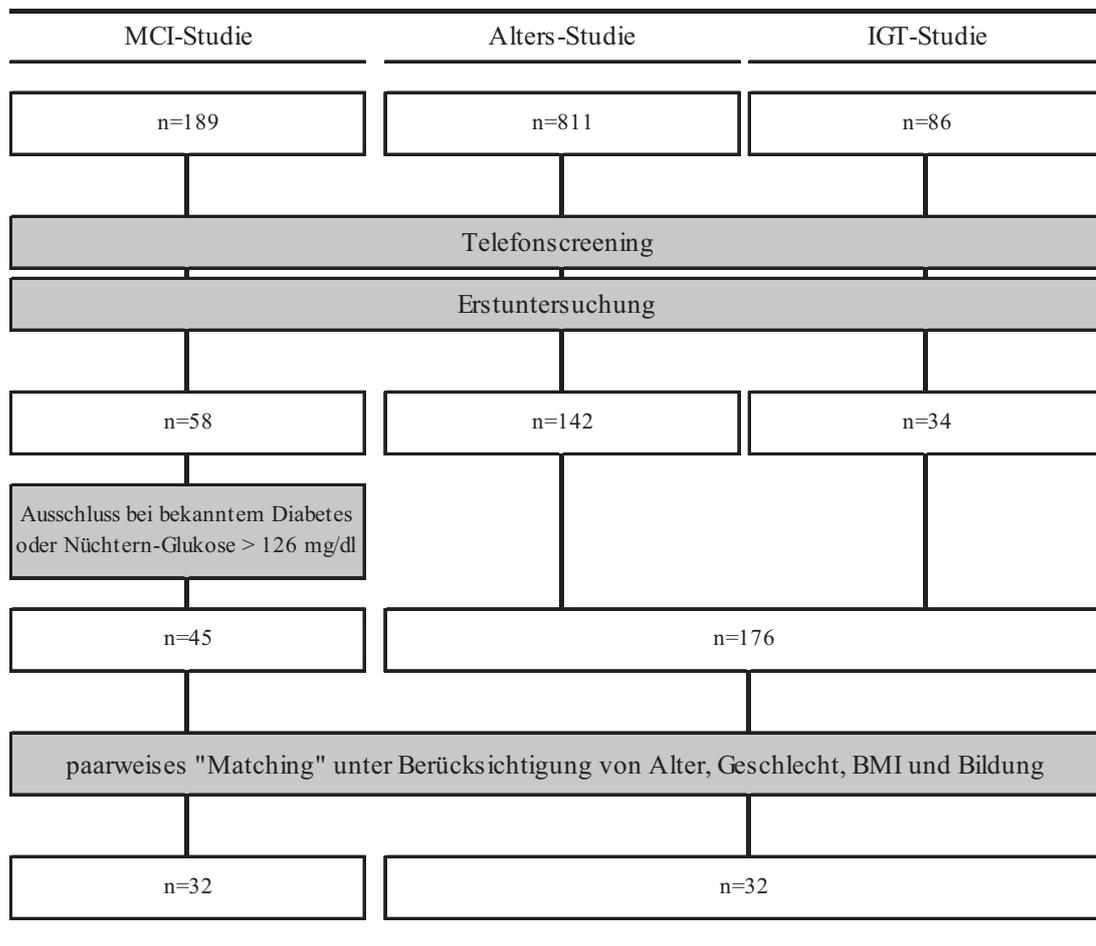
### 2.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung für die MCI-Studie wurde im September 2010 begonnen und dauert noch an. Probanden wurden über die Berliner Gedächtnissprechstunden, über niedergelassene Neurologen, sowie über Zeitungsannoncen gesucht. Zusätzlich wurde durch die Kooperationspartner an der Goethe Universität Frankfurt, Arbeitsbereich Altersmedizin, rekrutiert. Nach Telefonscreening und Erstuntersuchung konnten bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit 58 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Nach Ausschluss von Diabetikern, sowie Probanden mit einer Nüchternglukosekonzentration größer als 126 mg/dl verblieben 45 Probanden.

Im Rahmen der Alters-Studie konnten nach Telefonscreening und Erstuntersuchung 142 Probanden in die Studie eingeschlossen werden.

Nach Telefonscreening, Erstuntersuchung, sowie nach Ausschluss der Probanden mit pathologischer Glukosetoleranz (*engl.* impaired glucose tolerance, IGT) verblieben 34 Probanden aus der IGT-Studie für die Analysen im Rahmen dieser Arbeit.

Um den Einfluss des Alters, des Geschlechts, des BMI, sowie des Bildungsniveaus zwischen den Gruppen konstant zu halten, wurden jeweils Paare aus einem MCI-Probanden und einem Probanden aus der Alters- oder der IGT-Studie gebildet, die sich in den erwähnten Parametern entsprachen („pairwise matching“). Einigen MCI-Probanden konnte kein entsprechender Kontroll-Proband zugeordnet werden, so dass sich die folgenden Analysen auf insgesamt 64 Probanden stützen. Einen Überblick über die Rekrutierung gibt Abbildung 2.1.



Abk.: MCI, mild cognitive impairment. IGT, impaired glucose tolerance.

Abbildung 2.1: Rekrutierung und Matching

### 2.2 Untersuchungsinstrumente

Ablauf und Inhalt der Erstuntersuchung waren in den Studien identisch. Alle Untersuchungen fanden vormittags statt, um eine Nüchtern-Blutentnahme zu ermöglichen. Im ersten Teil fand die medizinische Untersuchung inklusive Blutentnahme und bioelektrischer Impedanzanalyse statt. Im Anschluss an eine Frühstückspause wurden die neuropsychologischen Tests durchgeführt. Die Bestandteile der medizinischen Untersuchung, sowie die verwendeten neuropsychologischen Tests sind in den folgenden Abschnitten detaillierter beschrieben.

#### 2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Anamnese wurden folgenden Daten erhoben: Anzahl der Bildungsjahre, Beruf, bekannte Erkrankungen, Medikamentenanamnese, sowie Alkohol- und Zigarettenkonsum.

Während der körperlichen Untersuchung wurden das Körpergewicht und die Körpergröße, sowie der Bauchumfang bestimmt. Der Blutdruck wurde mehrfach gemessen. Die verwendeten Daten stellen die Mittelwerte dar. Außerdem wurden die venöse Blutentnahme, die bioelektrische Impedanzanalyse und eine orientierende internistisch-neurologische Untersuchung durchgeführt um weitere Erkrankungen zu identifizieren bzw. das Ausmaß bekannter Erkrankungen abzuschätzen und zu dokumentieren.

#### 2.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein etabliertes, schnell durchzuführendes, nicht-invasives Verfahren zur Messung der Körperzusammensetzung. Dieses Verfahren beruht auf der Tatsache, dass elektrischer Stromfluss im Körper durch die Körperbestandteile beeinflusst wird. Über zwei Elektroden an der rechten Hand und weitere zwei Elektroden am rechten Fuß wird der Gesamtwiderstand des Körpers bestimmt. Dieser Gesamtwiderstand ist zum einen von Länge und Volumen des Körpers, zum anderen von der Zusammensetzung des Gewebes abhängig. Bei bekanntem Körpergewicht und –größe lassen sich das Gesamtkörperwasser, die Magermasse, die Körperzellmasse, die extrazelluläre Masse, sowie der Körperfettanteil errechnen.<sup>63</sup> In der folgenden Arbeit wird ausschließlich der Körperfettanteil betrachtet.

Die Messungen wurden mit dem Gerät „Nutriguard“ der Firma Data Input durchgeführt. Die anschließende Auswertung mit der Software „Nutri Plus“ (Data Input, 2010) berechnet.

#### 2.2.3 Laboranalyse der Blutparameter

Ziel der Blutuntersuchung war die Quantifizierung der in dieser Arbeit betrachteten Parameter und die Dokumentation und Diagnose weitere Erkrankungen. Folgende Parameter wurden im

peripheren Blut bestimmt: Leptin, Marker des Glukosestoffwechsels (Insulin, Glukose, Hb1Ac), Lipidprofil (Triglyzeride, LDL-, HDL-, Gesamtcholesterin), Entzündungsmarker (Leukozyten, CRP, TNF- $\alpha$ , Interleukin-6, Fibrinogen), Leberenzyme (ASAT, ALAT, GGT), Gerinnungsparameter (Quick, INR), Neurotrophine (IGF-1, BDNF), Vitamin-B-12, Folsäure, sowie ein kleines Blutbild.

Alle Blutentnahmen wurden vormittags beim nüchternen Probanden entnommen. Die Analysen wurden durch das Institut für medizinische Diagnostik Berlin durchgeführt. Der Großteil der Analysen wurde noch am selben Tag durchgeführt. Für einige Werte wurde das Serum zunächst bei -80° Celsius tiefgefroren und nach einigen Wochen gesammelt analysiert. Die verwendeten Analysemethoden, sowie die verwendeten Geräte sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Tabelle 2.2: Blutparameter und Bestimmungsmethode

Parameter	Methode	Hersteller	Gerät
Kleines Blutbild	Durchflusszytometrie	Sysmex	XE2100
Hämoglobin A1c	Turbidimetrie	Roche	Integra 800
Glucose	Hexokinase-Assay	Roche	Modular
Quick	Koagulometrie	Roche	Star Evolution
Fibrinogen	Koagulometrie	Roche	Star Evolution
Cholesterin	CHOD-PAP-Methode	Roche	Modular
HDL-Cholesterin	enzymatischer Farbtest	Roche	Modular
LDL-Cholesterin	enzymatischer Farbtest	Roche	Modular
Triglyceride	CHOD-PAP-Methode	Roche	Modular
GGT	enzymatischer Farbtest nach IFCC	Roche	Modular
ASAT (GOT)	Methode nach IFCC mit Pyridoxalphosphat	Roche	Modular
ALAT (GPT)	Methode nach IFCC mit Pyridoxalphosphat	Roche	Modular
Vitamin B12	ECLIA	Roche	E 170
Folsäure	ECLIA	Roche	E 170
Insulin	ECLIA	Roche	E 170
high sensitive CRP	CLIA	Siemens	Immulite
TNF- $\alpha$	CLIA	Siemens	Immulite
Interleukin 6	CLIA	Siemens	Immulite
IGF-1	CLIA	Siemens	Immulite
BDNF	PIA	Procarta	Luminex
Leptin	ELISA	Raybiotech	Tecan-Reader

Abk.: HDL: high-density lipoprotein. LDL: low-density lipoprotein. GGT:  $\gamma$ -Glutamyltransferase. ASAT: Aspartat-Aminotransferase. GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. ALAT: Alanin-Aminotransferase. GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase. CRP: C-reaktives Protein. TNF- $\alpha$ : Tumornekrosefaktor- $\alpha$ . IGF-1: insulin-like growth factor-1. BDNF: brain derived neurotrophic factor. CHOD-PAP-Methode: Cholesterol Oxidase-Phenol + Aminophenazoan-Methode ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay. ECLIA: Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. CLIA: Chemilumineszenz. PIA: Particleimmunoassay.

### 2.2.4 Magnet-Resonanz-Tomographie

Die MRT-Untersuchungen fanden in zwei MR-Scannern statt: in der Klinik für Neurologie der Charité am Campus Benjamin Franklin und am Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) am Campus Charité Mitte. Beide Geräte waren ein Siemens Trio 3-Tesla Ganzkörperscanner mit hochauflösender 12-Kanal Kopfspule (Trio TIM, Siemens, Erlangen).

### 2.2.5 Neuropsychologische Testung

In den nachfolgenden Analysen wurden ausschließlich Parameter der Gedächtnisleistung (Kurzzeitgedächtnis, Lern- und Konsolidierungsleistung) betrachtet. Defizite in der Gedächtnisleistung bilden das Kerncharakteristikum des amnestischen MCI bzw. der milden neurokognitiven Störung aufgrund einer Alzheimer-Demenz, so dass besonders hier Zusammenhänge mit Markern des Glukose-, Leptin- und Entzündungsstoffwechsel zu erwarten sind. Die weiteren neuropsychologischen Testverfahren dienten zur differenzierten Charakterisierung der Stichprobe und zur Identifikation weiterer Einflussfaktoren.

#### 2.2.5.1 Gedächtnisleistung

##### Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT untersucht die unterschiedlichen Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses (Lern-, langfristige Konsolidierungs- und Wiedererkennungslleistung). Dem Probanden wird eine Wortliste aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern fünfmal vorgelesen. Nach jedem Vorlesen wird der Proband aufgefordert maximal viele Wörter zu wiederholen. Die Summe der korrekt wiedergegebenen Wörter wird als Gesamtlernleistung bezeichnet und gilt als Maß für die Lernfähigkeit und die Kurzzeitkomponente des deklarativen Gedächtnisses.<sup>64</sup> Im Anschluss wird dem Probanden einmalig eine zweite Liste aus 15 Wörtern vorgelesen und er wird erneut aufgefordert maximal viele Wörter dieser Liste zu erinnern. Direkt im Anschluss an diese Interferenzliste wird der Proband gebeten erneut die Wörter der ersten fünf Durchgänge zu wiederholen. Nach 30 Minuten wird der Proband gebeten die 15 Wörter der ersten Liste erneut zu reproduzieren. Dieser verzögerte Abruf ist ein Maß für die Langzeitkomponente des deklarativen Gedächtnisses. Schließlich wird dem Probanden eine 50 Worte umfassende Wiedererkennensliste präsentiert, die sowohl die 30 Worte der erwähnten Listen, als auch 20 weitere semantisch oder phonematisch ähnliche Worte umfasst. Aus dieser Liste soll der Proband die Wörter der ersten Liste erkennen.

Die Konsolidierungsleistung wird im VLMT als Anzahl der erinnerten Wörter im Rahmen des letzten Lerndurchgangs minus Anzahl der nach 30 Minuten erinnerten Wörter gemessen. Hohe

Werte bedeuten also, dass unabhängig von der Lernleistung nur wenige Lerninhalte im Langzeitgedächtnis konsolidiert werden konnten. In der folgenden Arbeit wurde zur besseren Verständlichkeit dieser Werte mit -1 multipliziert, so dass hohe Werte eine gute Konsolidierungsleistung beschreiben.

Im Folgenden werden ausschließlich die Werte für die Lernleistung, sowie der Verlust über die Zeit (Gesamtlernleistung minus verzögerter Abruf\*-1) als Maß für die Konsolidierungsleistung, betrachtet.

### Zahlenspanne

Die Zahlenspanne stellt einen Teil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene dar und wird verwendet, um die Kurzzeitgedächtnis- und Arbeitsgedächtniskapazität abzuschätzen.<sup>65</sup> Bei dem Test werden Zahlenreihen vorgesprochen, die anschließend durch den Probanden wiederholt werden sollen. Werden bei zwei Versuchen mindestens eine Reihe korrekt wiedergegeben, so wird die Reihe um eine Zahl verlängert. Die kürzeste Reihe beträgt drei Zahlen, die längste neun Zahlen. Die Probanden werden zunächst aufgefordert, die Zahlen in der präsentierten Reihenfolge zu wiederholen. Hierdurch kann die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses abgeschätzt werden. Anschließend müssen die Probanden neue Zahlenreihen rückwärts wiedergeben. Wird der Test rückwärts durchgeführt, so müssen die Informationen nicht nur kurzfristig gespeichert, sondern auch manipuliert werden, so dass Rückschlüsse auf die Arbeitsgedächtniskapazität möglich sind.

#### 2.2.5.2 weitere kognitive Domänen

##### Mini Mental State Examination (MMSE)

Der MMSE ist international als gängiges Screening-Instrument zur Feststellung kognitiver Defizite etabliert. In insgesamt 9 Aufgabenkomplexen werden in wenigen Minuten zentrale kognitive Funktionen geprüft (u.a. Orientierung, Merk-/Erinnerungsfunktion, Sprache, Aufmerksamkeit).<sup>66</sup> Der maximal erreichbare Punktwert beträgt 30 Punkte, unter 25 Punkten liegt eine Beeinträchtigung mit Krankheitswert vor. Allerdings weist der Test deutliche Schwächen im Prüfen des verzögerten Abrufs, ein Kerncharakteristikum des amnestischen MCI, auf. Somit eignet sich dieser Test nur bedingt zur Differenzierung zwischen den Gruppen dieser Studie. Nichtsdestotrotz wird der MMSE in der Literatur sehr häufig zur Stichprobenbeschreibung herangezogen und wird auch in diesem Kontext im Rahmen dieser Studie verwendet.

### Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT)

Der FWIT prüft verschiedene Dimensionen der Informationsverarbeitungsprozesse: allgemeine psychomotorische Grundgeschwindigkeit, Nomination und Selektivität.<sup>67</sup> Es gibt drei Testeinheiten. Zunächst müssen die Probanden Farbwörter (z.B. „grün“ mit schwarzer Tinte geschrieben) vorlesen. Die zweite Aufgabe besteht im Farbbenennen von verschiedenfarbigen Balken. In der dritten Einheit müssen die Probanden die Tintenfarbe von Farbwörtern benennen (z.B. „grün“ mit gelber Tinte geschrieben). Besonders im dritten Teil, der Interferenzbedingung, wird nicht nur die Geschwindigkeit der Namensfindung (Nomination), sondern auch das bewusste Unterdrücken gegenüber der dominierenden Leseneigung (Selektivität) gemessen.

Die Zeit bis zur Beendigung wird in Sekunden gemessen. Bei Fehlern wird der Proband unterbrochen, so dass sich diese in einer verlängerten Bearbeitungszeit niederschlagen. In der folgenden Arbeit wird ausschließlich die Interferenzbedingung betrachtet.

### Trail-Making-Test (TMT)

Der TMT besteht aus zwei Teilen: TMT-A prüft die psychomotorische Geschwindigkeit, TMT-B zusätzlich exekutive Funktionen, sowie die mentale Flexibilität. Beim TMT-A wird der Proband gebeten, die Zahlen 1 bis 25, die zufällig auf einem DIN A4-Blatt verteilt sind, in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Beim TMT-B müssen die Zahlen 1 bis 13, sowie die Buchstaben A bis L abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C...) verbunden werden.

Die Zeit bis zur Beendigung wird in Sekunden gemessen und bei Fehlern wird der Proband unterbrochen und darauf hingewiesen. Somit verlängert sich dadurch die Bearbeitungszeit.<sup>68</sup>

### Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik. Der Fragebogen umfasst 21 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Diese sind der Intensität nach sortiert und Punktwerten von 0 (keine Beschwerden) bis 3 (starke Beschwerden) zugeordnet. Somit ist ein Summenscore zwischen 0 und 63 Punkten möglich. Werte unter 11 gelten als unauffällig. Werte zwischen 11 und 17 Punkten weisen auf eine leichte Ausprägung depressiver Symptomatik hin und ab Werten über 18 Punkten ist von einer klinisch relevanten Depression auszugehen.<sup>69</sup>

### Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Der MWT-B misst das allgemeine Intelligenzniveau, speziell das Niveau der kristallinen Intelligenz. Während fluide Intelligenz (Fähigkeit, neue Probleme zu lösen) weitestgehend unabhängig von Einflüssen wie Erziehung und Bildung ist, ist die kristalline Intelligenz als Summe von erworbenen Fertigkeiten und Wissen, stark durch soziokulturelle Einflüsse geprägt. Die kristalline Intelligenz ist somit weitestgehend unabhängig von Störeinflüssen, wie Alter und Krankheit, und bildet dadurch das prämorbid Intelligenzniveau verlässlich ab.

Aus einer Reihe von fünf Wörtern muss der Proband das Wort markieren, das tatsächlich Bestandteil der deutschen Sprache ist. Vier Worte sind fiktive Konstruktionen, das gesuchte Wort entstammt der Umgangs-, Bildungs- oder Wissenschaftssprache. Es wird also auch die Fähigkeit geprüft, Bekanntes zu erkennen und vom Unbekannten abzugrenzen. Der Test umfasst 37 Zeilen à fünf Wörter, somit sind maximal 37 Punkte zu erreichen.<sup>70</sup>

### 2.3 Statistische Analyse

Alle Analysen wurden mit dem Programm SPSS, Version 19, der Firma IBM durchgeführt.

Die kontinuierlichen Parameter der einzelnen Gruppen wurden mittels Kolmogorov-Smirnow Test auf Normalverteilung geprüft. Bei Verletzung der Normalverteilungsannahme wurden nicht-parametrische Tests angewandt.

Bei Vergleichen zwischen der MCI- und der Kontroll-Gruppe wurden aufgrund des paarweisen Matchings abhängige Testverfahren durchgeführt.<sup>71</sup> Bei normalverteilten Parametern wurden gepaarte t-Tests angewandt, bei nicht normalverteilten Parametern der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

In den explorativen Analysen wurde die Stichprobe in drei Altersgruppen stratifiziert. Hier wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt. Als robustes Verfahren bei kleinen und unterschiedlich großen Stichproben, sowie bei fehlender Varianzgleichheit wurde der Welch-Test durchgeführt.<sup>72</sup> Als robustes Post-hoc-Verfahren wurde der Games-Howell-Test angewandt.<sup>72</sup>

Zusammenhänge zwischen den Blutparametern und der Leistung in den neuropsychologischen Tests innerhalb der einzelnen Gruppen wurden mittels Korrelationen nach Pearson bei normalverteilten Parametern bzw. Spearman bei nicht-normalverteilten Parametern bestimmt. Bei signifikanten Korrelationen wurden anschließend multiple lineare Regressionsanalysen

durchgeführt, um für den Einfluss von Alter und Depressionsscore (BDI) zu kontrollieren. Es wurden Streudiagramme erstellt, um zu prüfen, ob die Korrelations- und Regressionsanalysen durch Ausreißer verzerrt wurden. Es zeigten sich keine Ausreißer, so dass keine Modifikationen der statistischen Verfahren notwendig waren.

Alle angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten beruhen auf zweiseitigen Tests. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$  festgelegt. Es wurde nicht für multiples Testen adjustiert, so dass eine  $\alpha$ -Fehler-Inflation nicht ausgeschlossen werden kann.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Demographie

Zwischen beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters ( $t(31)=1,3$ ,  $p=0,22$ ), des Geschlechts, des BMI ( $t(31)=-1,3$ ,  $p=0,22$ ) und der Anzahl der Bildungsjahre ( $t(31)=-1,1$ ,  $p=0,29$ ). Die MMSE-Werte ( $t(31)=-0,5$ ,  $p=0,61$ ) und die MWT-B-Werte ( $t(31)=-1,7$ ,  $p=0,1$ ) unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die MCI-Gruppe zeigte signifikant höhere Werte im BDI ( $t(30)=2,5$ ,  $p=0,018$ ).

In der Medikamentenanamnese zeigte sich, dass 18 MCI-Probanden und 14 Probanden der Kontrollgruppe blutdrucksenkende Medikamente einnahmen. Cholesterinsenkende Medikamente wurden durch zehn MCI-Probanden und sieben Probanden der Kontrollgruppe eingenommen. Neun MCI-Probanden und kein Proband der Kontrollgruppe nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung antidepressive Medikamente. Zehn MCI-Probanden und ein Proband der Kontrollgruppe nahmen regelmäßig antiphlogistische Medikamente, davon nahmen sieben MCI-Probanden und ein Proband der Kontrollgruppe ASS 100 ein. Weitere Details sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1: Demographie und Medikation

	MCI (n=32)			Kontrolle (n=32)			p
	Mittelwert ± SD	Min	Max	Mittelwert ± SD	Min	Max	
<i>Demographie</i>							
Alter [Jahren]	68,1 ± 2,3	50	79	67,5 ± 6,8	53	79	0,22 <sup>a</sup>
Geschlecht	21 männlich, 11 weiblich			21 männlich, 11 weiblich			
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,4 ± 2,3	22,5	31,4	26,6 ± 1,8	23,6	30,8	0,22 <sup>a</sup>
Bildung [Jahre]	14,9 ± 3,1	8	20	15,8 ± 3,2	10	21	0,29 <sup>a</sup>
MMSE	28,8 ± 1,1	26	30	28,9 ± 1	26	30	0,61 <sup>a</sup>
MWT-B	31,2 ± 2,7	25	37	32,6 ± 3	19	36	0,1 <sup>a</sup>
<b>BDI<sup>b</sup></b>	<b>10,5 ± 8,4</b>	<b>0</b>	<b>41</b>	<b>5,8 ± 6,1</b>	<b>0</b>	<b>32</b>	<b>0,018<sup>a</sup></b>
<i>Medikation</i>							
Antiphlogistika (davon ASS 100)	10 (3) Probanden			1 (1) Proband			
Antihypertonika	18 Probanden			14 Probanden			
Statine	10 Probanden			7 Probanden			
Antidepressiva	9 Probanden			0 Probanden			

<sup>a</sup>Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt. <sup>b</sup>n(MCI)=31. Abk.: MCI: mild cognitive impairment. BMI: Body Mass Index. MMSE: Mini Mental State Examination. MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. BDI: Beck-Depressions-Inventar. ASS: Acetylsalicylsäure.

In der Differenzierung nach Geschlecht zeigte sich, dass die weiblichen MCI-Probanden signifikant höhere Werte im BDI erreichten ( $t(9)=3, p=0,02$ ). Die männlichen MCI-Probanden wiesen signifikant niedrigere Werte im MWT-B auf ( $t(20)=-2,6, p=0,02$ ). Bezüglich der weiteren demographischen Charakteristika zeigten sich keine Gruppenunterschiede (siehe auch Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Demographie und somatische Parameter nach Geschlecht

Mittelwert $\pm$ SD	Geschlecht					
	weiblich			männlich		
	MCI	Kontrolle	p	MCI	Kontrolle	p
n	11	11		21	21	
Alter [Jahre]	71,7 $\pm$ 3,6	71,3 $\pm$ 4,6	0,58 <sup>a</sup>	66,2 $\pm$ 8,3	65,5 $\pm$ 7	0,29 <sup>a</sup>
MMSE	28,6 $\pm$ 1,3	28,3 $\pm$ 0,7	0,52 <sup>a</sup>	28,9 $\pm$ 1	29,2 $\pm$ 1	0,29 <sup>a</sup>
Bildung [Jahre]	15,1 $\pm$ 3,1	15,1 $\pm$ 3,1	1 <sup>a</sup>	14,9 $\pm$ 3,2	16,2 $\pm$ 3,3	0,15 <sup>a</sup>
MWT-B	31,6 $\pm$ 2,8	32,1 $\pm$ 4,6	0,82 <sup>a</sup>	<b>31 <math>\pm</math> 2,7</b>	<b>32,8 <math>\pm</math> 1,9</b>	<b>0,02<sup>a</sup></b>
BDI <sup>b</sup>	<b>12,5 <math>\pm</math> 6,6</b>	<b>5,6 <math>\pm</math> 4,5</b>	<b>0,02<sup>a</sup></b>	9,6 $\pm$ 9,2	6 $\pm$ 6,9	0,18 <sup>a</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,6 $\pm$ 2,1	26 $\pm$ 1,4	0,24 <sup>a</sup>	26,8 $\pm$ 2,4	26,9 $\pm$ 1,9	0,63 <sup>a</sup>
Körperfett[%] <sup>b</sup>	34,2 $\pm$ 4,6	35,1 $\pm$ 3,1	0,52 <sup>a</sup>	23,4 $\pm$ 4,2	23,3 $\pm$ 4,8	0,92 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>abhängiger t-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

<sup>b</sup>n(MCI/weiblich)=10. Abk.: MCI: mild cognitive impairment. BMI: Body Mass Index. MMSE: Mini Mental State Examination. MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. BDI: Beck-Depressions-Inventar.

### 3.1.2 Somatische Parameter

Zwischen den Gruppen bestand bei den Variablen Körperfettanteil ( $t(30)=-0,3, p=0,77$ ), systolischer Blutdruck ( $t(31)=-0,1, p=0,89$ ), sowie diastolischer Blutdruck ( $t(31)=0,3, p=0,76$ ) kein signifikanter Unterschied.

Bei den untersuchten Blutparametern zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Lipidprofil (Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride [alle:  $t(31) < 2, p > 0,1$ ]). Bei den untersuchten B-Vitaminen Folsäure und B-12 zeigte sich bezüglich der Folsäurekonzentration ( $t(30)=-0,8, p=0,43$ ) kein signifikanter Unterschied. Die Vitamin-B-12-Konzentration war im Mittel bei den MCI-Probanden höher als bei der Kontrollgruppe ( $t(31)=2,2, p=0,04$ ) (siehe auch Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: somatische Parameter

	MCI (n=32)			Kontrolle (n=32)			p
	Mittelwert ± SD	Min	Max	Mittelwert ± SD	Min	Max	
<i>somatische Variablen</i>							
Körperfett [%] <sup>b</sup>	26,9 ± 6,7	15,9	42,5	27,4 ± 7,1	10,1	38,5	0,77 <sup>a</sup>
syst. Blutdruck [mmHg]	143 ± 16,2	112	177	143,6 ± 15,2	119	184	0,89 <sup>a</sup>
diast. Blutdruck [mmHg]	87,8 ± 10,7	62	123	87,5 ± 9	73	110	0,76 <sup>a</sup>
<i>Blutparameter</i>							
Cholesterin [mg/dl]	222,9 ± 39,8	146	356	211,1 ± 31	150	282	0,19 <sup>a</sup>
HDL-Cholesterin [mg/dl]	62,1 ± 14,2	38	113	62,4 ± 13,4	40	92	0,92 <sup>a</sup>
LDL-Cholesterin [mg/dl]	139,9 ± 35,5	68	251	126,7 ± 27,7	72	181	0,11 <sup>a</sup>
Triglyzeride [mg/dl]	119,1 ± 59,5	46	296	112,1 ± 46,8	44	273	0,59 <sup>a</sup>
<b>Vitamin B 12 [pg/ml]</b>	<b>492,4 ± 234,9</b>	<b>207</b>	<b>1266</b>	<b>387 ± 122,1</b>	<b>169</b>	<b>665</b>	<b>0,04<sup>a</sup></b>
Folsäure [ng/ml] <sup>c</sup>	9,9 ± 4,4	4	20	11 ± 4,5	4,6	20,1	0,43 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>abhängiger t-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt. <sup>b</sup>n(MCI)=31. <sup>c</sup>n(Kontrolle)=31.

### 3.1.3 Neuropsychologie

Die MCI-Gruppe zeigte eine signifikant schwächere Gesamtlernleistung ( $t(31)=-3,7$ ,  $p=0,001$ ), eine verminderte Konsolidierungsleistung (Verlust über Zeit\*-1) ( $t(31)=-3,3$ ,  $p=0,002$ ) und eine schwächere Wiedererkennensleistung ( $t(31)=-2,2$ ),  $p=0,036$ ) im VLMT.

Beim Kurzzeitgedächtnis („Zahlenspanne vorwärts“) ( $t(31)=-0,4$ ,  $p=0,7$ ) und beim Arbeitsgedächtnis („Zahlenspanne rückwärts“) ( $t(31)=0,6$ ,  $p=0,5$ ) bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die psychomotorische Geschwindigkeit („Trail-Making-Test A“) zeigte einen statistischen Trend mit schwächerer Leistung der MCI-Gruppe ( $t(31)=2$ ,  $p=0,051$ ). Die kognitive Flexibilität („Trail-Making-Test B“) zeigte sich bei den MCI-Probanden im Gruppenvergleich vermindert ( $t(30)=2,4$ ,  $p=0,02$ ).

Die individuelle Störanfälligkeit im Interferenz-Untertest des FWIT unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $t(29)=1,7$ ,  $p=0,1$ ).

Weitere Details sind in Tabelle 3.4 dargestellt.

Tabelle 3.4: Neuropsychologie

	MCI (n=32)			Kontrolle (n=32)			p
	Mittelwert ± SD	Min	Max	Mittelwert ± SD	Min	Max	
<i>Gedächtnis</i>							
<b>Lernen</b>	<b>42,2 ± 9,2</b>	<b>23</b>	<b>59</b>	<b>50,7 ± 9,4</b>	<b>35</b>	<b>75</b>	<b>0,001<sup>a</sup></b>
<b>Konsolidierung</b>	<b>-3,6 ± 2,1</b>	<b>-8</b>	<b>1</b>	<b>-1,8 ± 2,2</b>	<b>-7</b>	<b>4</b>	<b>0,002<sup>a</sup></b>
<b>Wiedererkennen</b>	<b>8,9 ± 5,2</b>	<b>-7</b>	<b>15</b>	<b>11,3 ± 4,2</b>	<b>-3</b>	<b>15</b>	<b>0,036<sup>a</sup></b>
Zahlenspanne vorwärts	7,3 ± 1,7	4	11	7,5 ± 1,7	4	11	0,7 <sup>a</sup>
Zahlenspanne rückwärts	6,3 ± 1,8	3	10	6 ± 1,6	3	9	0,53 <sup>a</sup>
<i>weitere kognitive Domänen</i>							
Trail-Making-Test A [s]	43,8 ± 18	20	85	35,7 ± 10,9	20	57	0,05 <sup>a</sup>
<b>Trail-Making-Test B [s]<sup>b</sup></b>	<b>96,6 ± 29,5</b>	<b>62</b>	<b>210</b>	<b>82,5 ± 32</b>	<b>42</b>	<b>177</b>	<b>0,02<sup>a</sup></b>
Farbwörterlesen [s] <sup>b</sup>	35,7 ± 8,1	20	61	31,9 ± 5,2	24	47	0,06 <sup>a</sup>
<b>Farbbalkenbenennen [s]<sup>b</sup></b>	<b>54,5 ± 16,7</b>	<b>34</b>	<b>107</b>	<b>47,2 ± 8,1</b>	<b>33</b>	<b>62</b>	<b>0,045<sup>a</sup></b>
Interferenz [s] <sup>c</sup>	96,9 ± 29,5	62	210	86,9 ± 20,1	58	129	0,1 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>abhängiger t-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

<sup>b</sup>n(Kontrolle)=31. <sup>c</sup>n(Kontrolle)=30.

## 3.2 Biomarker bei MCI und Kontrollen

### 3.2.1 Glukosestoffwechsel und Leptin

Die Seruminsulinkonzentration unterschied sich nicht signifikant zwischen der MCI- und der Kontroll-Gruppe ( $t(31)=-0,7$ ,  $p=0,47$ ). Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (weiblich:  $t(10)=-1,4$ ,  $p=0,2$ ; männlich:  $t(20)=0,5$ ,  $p=0,66$ ). Weitere Details sind in Tabelle 3.5 und Abbildung 3.1 dargestellt.

Die Glukosekonzentration war in beiden Gruppen gleich ( $t(31)=-1,5$ ,  $p=0,15$ ). In der weiblichen ( $t(10)=-1,9$ ,  $p=0,09$ ) und in der männlichen ( $t(20)=-0,5$ ,  $p=0,6$ ) Subgruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede (siehe auch Tabelle 3.5 und Abbildung 3.2).

In der gesamten Gruppe ( $t(31)=-2,7$ ,  $p=0,01$ ) und der männlichen Subgruppe ( $t(20)=-3,1$ ,  $p=0,006$ ) waren die HbA1c-Werte bei den MCI-Probanden signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Bei den weiblichen Probanden bestand kein Unterschied ( $t(10)=-0,5$ ,  $p=0,6$ ). Details sind Tabelle 3.5 und Abbildung 3.3 dargestellt.

Die Leptinkonzentration war bei der MCI-Gruppe signifikant ( $t(31)=-3,7$ ,  $p=0,001$ ) niedriger im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Diese Unterschiede zeigten sich ebenfalls in der weiblichen ( $t(10)=-2,5$ ,  $p=0,032$ ) und der männlichen ( $t(20)=-2,8$ ,  $p=0,01$ ) Untergruppe. Details sind in Tabelle 3.5 und Abbildung 3.4 dargestellt.

### 3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.5: Glukosestoffwechsel und Leptin bei MCI vs. Kontrolle

Mittelwert ± SD	gesamt			Geschlecht					
	MCI	Kontrolle	p	weiblich			männlich		
				MCI	Kontrolle	p	MCI	Kontrolle	p
Insulin [ $\mu$ U/ml]	7,8 ± 3,4	8,6 ± 4,5	0,47 <sup>a</sup>	6,7 ± 3	10 ± 6,7	0,2 <sup>a</sup>	8,3 ± 3,5	7,8 ± 2,8	0,66 <sup>a</sup>
Glukose [mg/dl]	90 ± 6,2	93,4 ± 8,8	0,15 <sup>a</sup>	87,6 ± 6,4	93,5 ± 11,3	0,09 <sup>a</sup>	91,2 ± 6	92,3 ± 8	0,6 <sup>a</sup>
HbA1c [%]	<b>5,7 ± 0,2</b>	<b>5,8 ± 0,3</b>	<b>0,01<sup>a</sup></b>	5,8 ± 0,3	5,8 ± 0,2	0,6 <sup>a</sup>	<b>5,6 ± 0,2</b>	<b>5,8 ± 0,3</b>	<b>0,006<sup>a</sup></b>
<b>Leptin</b> [ng/ml]	<b>6 ± 7,9</b>	<b>14 ± 12,2</b>	<b>0,001<sup>a</sup></b>	<b>11,2 ± 10,9</b>	<b>22,8 ± 12,3</b>	<b>0,032<sup>a</sup></b>	<b>3,3 ± 3,8</b>	<b>9,4 ± 9,5</b>	<b>0,01<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>abhängiger t-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

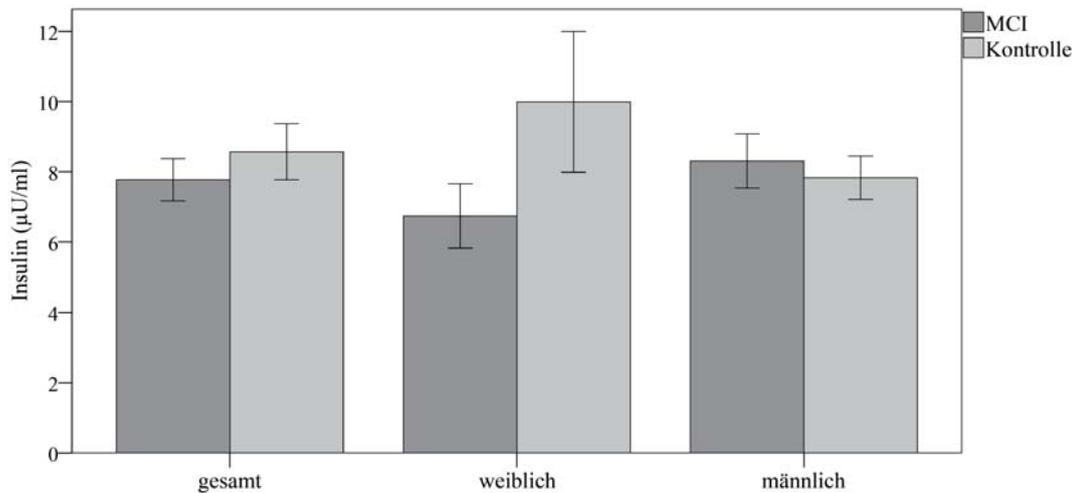


Abbildung 3.1: Insulinkonzentration bei MCI vs. Kontrolle. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1 SE.

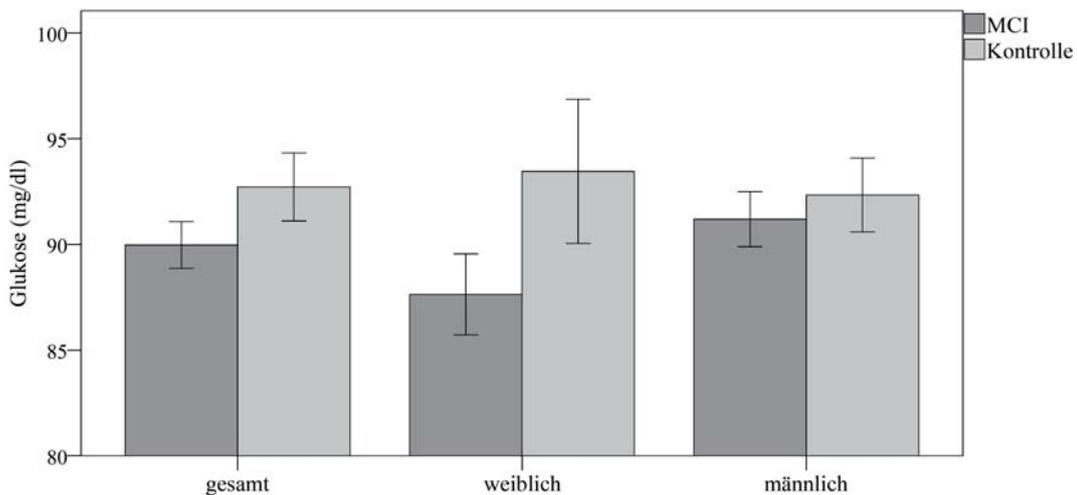


Abbildung 3.2: Glukosekonzentration bei MCI vs. Kontrolle. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1SE.

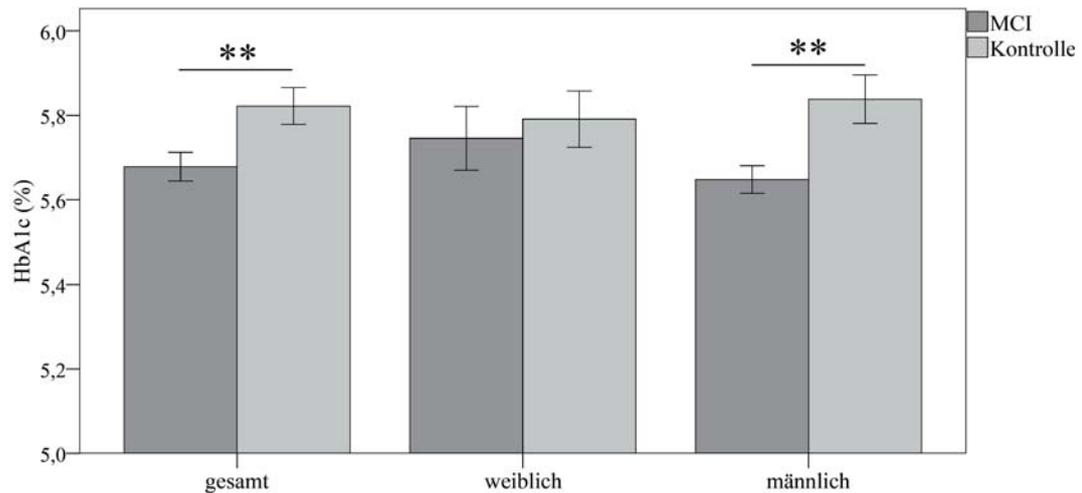


Abbildung 3.3: HbA1c in % bei MCI vs. Kontrolle.  
Dargestellt sind Mittelwert  $\pm$  1 SE. \* $p < 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ .

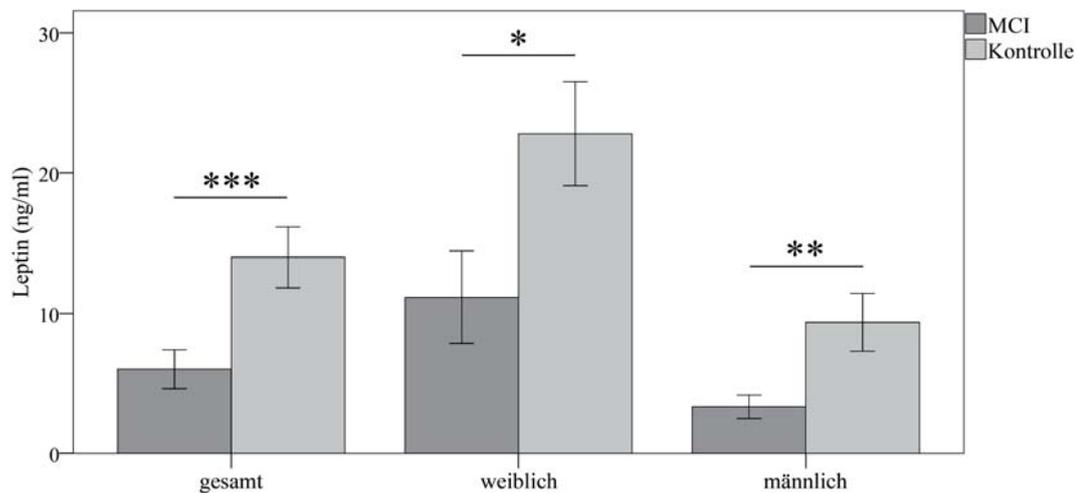


Abbildung 3.4: Leptinkonzentration bei MCI vs. Kontrolle.  
Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1 SE. \* $p < 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\* $p \leq 0,001$ .

### 3.2.2 Inflammationsmarker

Die CRP-Konzentration unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen ( $t(31) = -0,8$ ,  $p = 0,43$ ). Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (weiblich:  $t(10) = 1$ ,  $p = 0,3$ ; männlich:  $t(20) = -1,4$ ,  $p = 0,18$ ). Weitere Details sind in Tabelle 3.6 und Abbildung 3.5 dargestellt.

Die Interleukin-6-Konzentration war in der MCI-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $z = -2,1$ ,  $p = 0,03$ ). Innerhalb der Untergruppen nach Geschlecht zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (weiblich:  $t(10) = -1,4$ ,  $p = 0,2$ ; männlich:  $z = -1,7$ ,  $p = 0,09$ ). Details sind in Tabelle 3.6 und Abbildung 3.6 dargestellt.

### 3 ERGEBNISSE

Die TNF- $\alpha$ -Konzentration war in der MCI-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $z=-3,7$ ,  $p<0,001$ ). Auch innerhalb der Geschlechtergruppen zeigten sich die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der MCI-Gruppe niedriger (weiblich:  $t(10)=-4,5$ ,  $p=0,001$ ; männlich:  $z=-2,6$ ,  $p=0,01$ ). Details sind in Tabelle 3.6 und Abbildung 3.7 dargestellt.

Tabelle 3.6: Inflammationsmarker bei MCI vs. Kontrolle

Mittelwert $\pm$ SD	gesamt			Geschlecht					
	MCI	Kontrolle	p	weiblich			männlich		
				MCI	Kontrolle	p	MCI	Kontrolle	p
CRP [mg/ml]	1,3 $\pm$ 1,4	1,6 $\pm$ 1,5	0,43 <sup>a</sup>	1,5 $\pm$ 1,2	1,1 $\pm$ 0,9	0,33 <sup>a</sup>	1,2 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 1,7	0,18 <sup>a</sup>
Interleukin-6 [pg/ml]	<b>2,4 <math>\pm</math> 1</b>	<b>3,6 <math>\pm</math> 3,9</b>	<b>0,03<sup>a</sup></b>	2,2 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,7	0,2 <sup>a</sup>	2,5 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 4,7	0,09 <sup>a</sup>
<b>TNF-<math>\alpha</math> [pg/ml]</b>	<b>8,8 <math>\pm</math> 2,6</b>	<b>11,8 <math>\pm</math> 5,9</b>	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	<b>8,7 <math>\pm</math> 3</b>	<b>10,8 <math>\pm</math> 1,8</b>	<b>0,001<sup>a</sup></b>	<b>8,9 <math>\pm</math> 2,5</b>	<b>12,3 <math>\pm</math> 7,2</b>	<b>0,01<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>abhängiger t-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

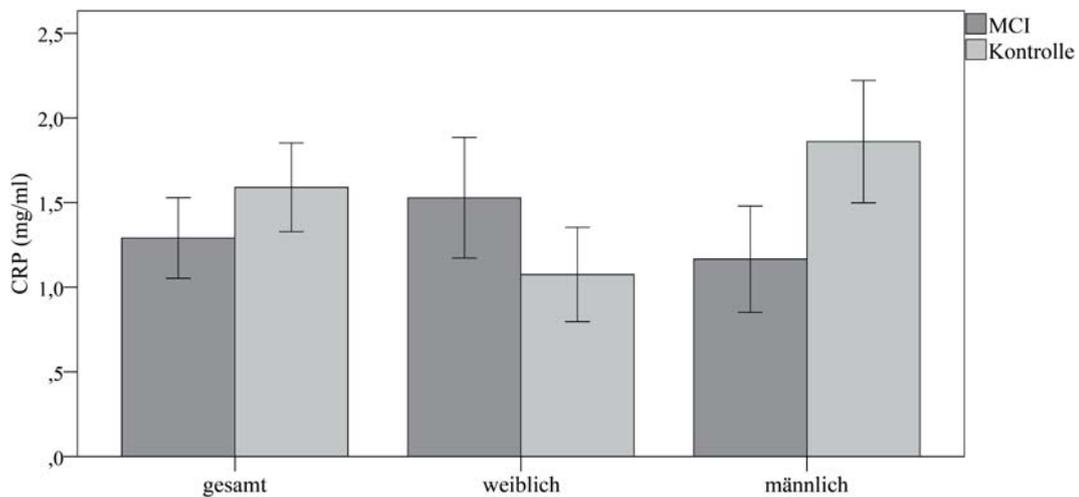


Abbildung 3.5: CRP - Konzentration bei MCI vs. Kontrolle. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1 SE.

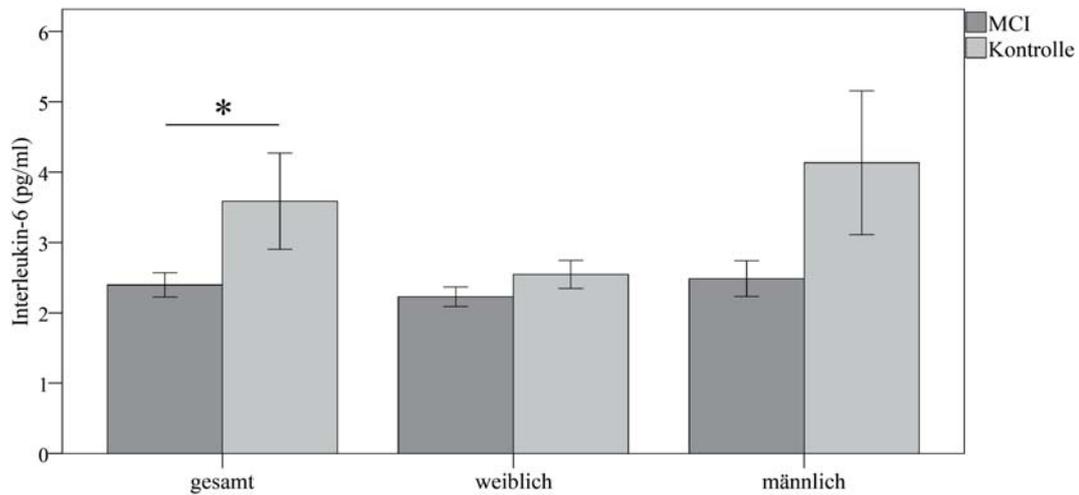


Abbildung 3.6. Interleukin-6 - Konzentration bei MCI vs. Kontrolle. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1 SE. \* $p < 0,05$ .

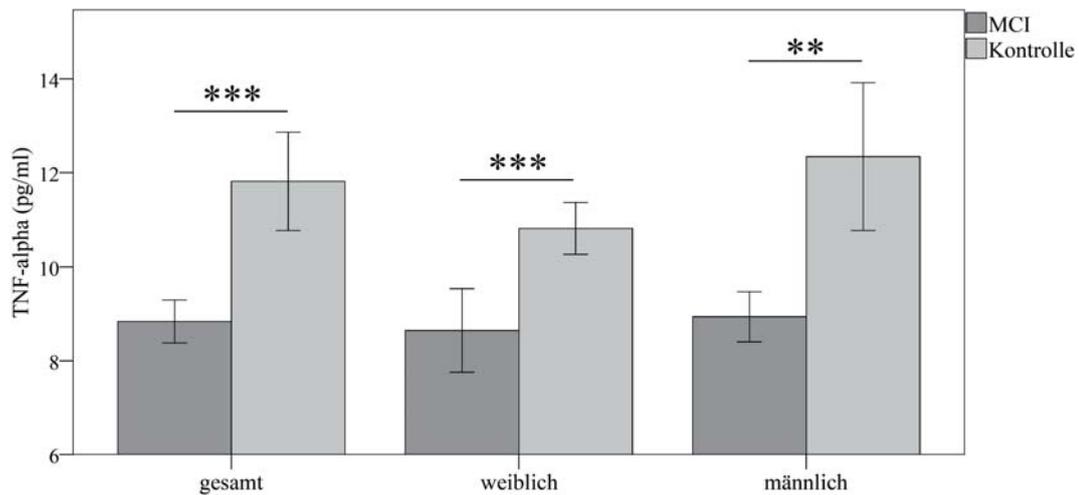


Abbildung 3.7: TNF- $\alpha$  - Konzentration bei MCI vs. Kontrolle. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1 SE. \* $p < 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\* $p \leq 0,001$ .

Um den Einfluss einer akuten Infektion auf die Analysen zu verringern, wurden Probanden mit CRP  $> 5$  mg/ml ausgeschlossen.

Tabelle 3.7 zeigt die Gruppenunterschiede nach Ausschluss der Probanden mit Hinweis auf eine akute Infektion. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bei CRP ( $t(28) = -0,34$ ,  $p = 0,74$ ) und Interleukin-6 ( $z = -1,58$ ,  $p = 0,11$ ). Die TNF- $\alpha$ -Konzentration war in der MCI-Gruppe signifikant niedriger ( $z = -3,63$ ,  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 3.7: Inflammationsmarker bei MCI vs. Kontrolle nach Ausschluss von Probanden mit akuten Infektionen

Mittelwert $\pm$ SD	gesamt			p
	n	MCI	Kontrolle	
CRP [mg/ml]	58	1,2 $\pm$ 1,1	1,2 $\pm$ 0,8	0,74 <sup>a</sup>
Interleukin-6 [pg/ml]	58	2,4 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2	0,11 <sup>a</sup>
<b>TNF-<math>\alpha</math> [pg/ml]</b>	<b>58</b>	<b>8,8 <math>\pm</math> 2,7</b>	<b>11,8 <math>\pm</math> 6</b>	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>abhängiger t-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

### 3.3 Biomarker und Gedächtnisleistung

#### 3.3.1 Stoffwechsel und Gedächtnisleistung

##### 3.3.1.1 Stoffwechsel und Gedächtnisleistung bei MCI-Gruppe

In der MCI-Gruppe war die Insulinkonzentration ( $r=-0,39$ ,  $p=0,03$ ) und die Glukosekonzentration ( $r=-0,43$ ,  $p=0,01$ ) signifikant negativ mit der Konsolidierungsleistung korreliert. Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen der Insulin- und der Glukosekonzentration mit der Lernleistung oder der Kurzzeitgedächtniskapazität (alle  $p>0,05$ ). Die Leptinkonzentration und der HbA1c-Wert korrelierten nicht mit der Konsolidierungs-, der Lernleistung oder der Kurzzeitgedächtniskapazität (alle  $p>0,05$ ). Tabelle 3.8 zeigt die Ergebnisse im Detail. Signifikante Zusammenhänge sind in Abbildung 3.8 und Abbildung 3.9 dargestellt.

Tabelle 3.8: Korrelationen zwischen Gedächtnisparametern und Stoffwechselmarkern

	Gruppe	Blutparameter	Korrelationskoeffizient	p
Konsolidierung	MCI	<b>Insulin [<math>\mu</math>U/ml]</b>	<b>-0,39</b>	<b>0,03</b>
		<b>Glukose [mmol/l]</b>	<b>-0,43</b>	<b>0,01</b>
		HbA1c [%]	0,11	0,55
		Leptin [ng/ml]	0,06	0,7
	Kontrolle	Insulin [ $\mu$ U/ml]	-0,08	0,7
		Glukose [mmol/l]	0,13	0,5
		HbA1c [%]	-0,23	0,2
		Leptin [ng/ml]	-0,2	0,3
Lernleistung	MCI	Insulin [ $\mu$ U/ml]	-0,04	0,9
		Glukose [mmol/l]	0,25	0,2
		HbA1c [%]	-0,13	0,5
		Leptin [ng/ml]	-0,11	0,6
	Kontrolle	Insulin [ $\mu$ U/ml]	-0,35	0,05
		Glukose [mmol/l]	-0,07	0,7
		HbA1c [%]	-0,25	0,2
		Leptin [ng/ml]	-0,16	0,4
Kurzzeitgedächtnis	MCI	Insulin [ $\mu$ U/ml]	-0,04	0,8
		Glukose [mmol/l]	-0,05	0,8
		HbA1c [%]	-0,07	0,7
		Leptin [ng/ml]	-0,28	0,1
	Kontrolle	Insulin [ $\mu$ U/ml]	-0,31	0,08
		Glukose [mmol/l]	-0,03	0,9
		HbA1c [%]	-0,07	0,7
		Leptin [ng/ml]	0,07	0,7

Es wurden Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman zwischen den Domänen der Gedächtnisleistung und den Stoffwechselmarkern durchgeführt. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt.

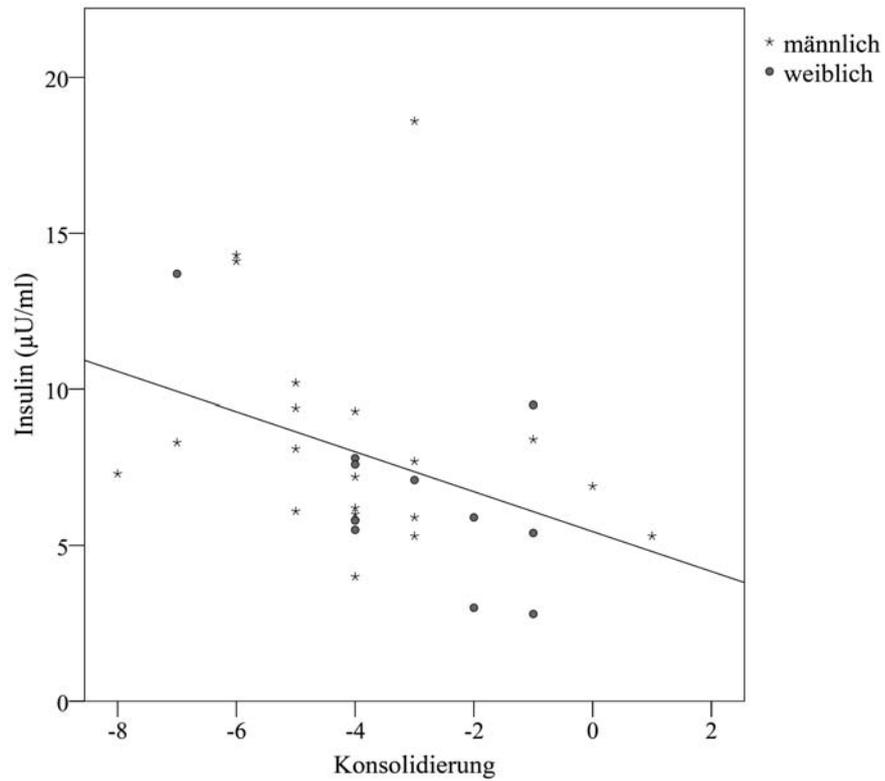


Abbildung 3.8: Insulin und Konsolidierung in MCI-Gruppe  
 $r=-0,39, p=0,03$ .

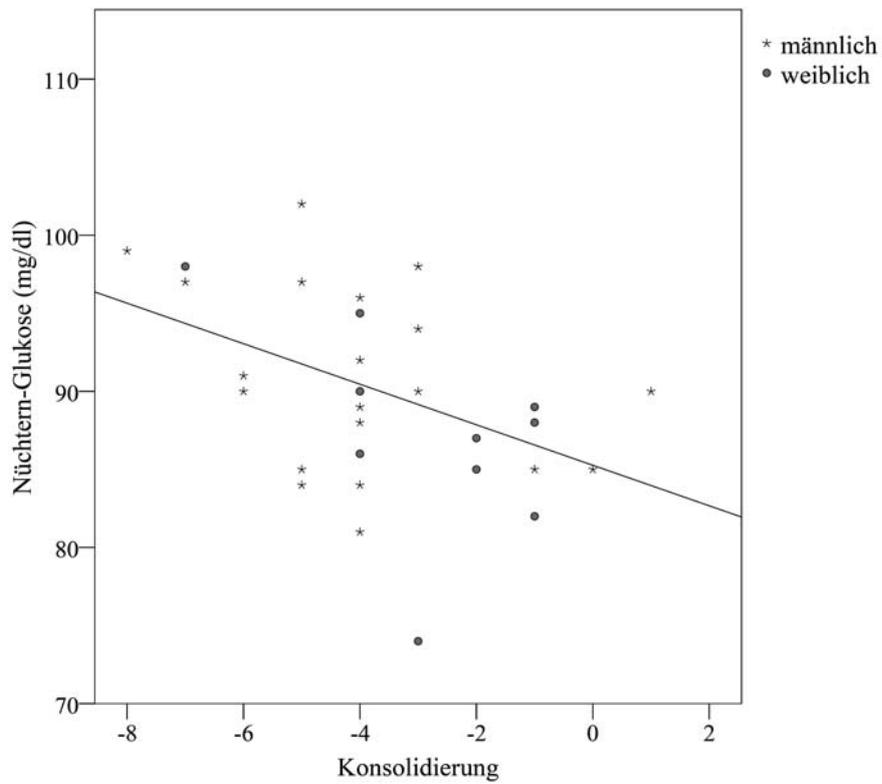


Abbildung 3.9: Glukose und Konsolidierung in MCI-Gruppe  
 $r=-0,43, p=0,01$ .

Nach Adjustierung für Alter und BDI zeigte sich in der MCI-Gruppe weiterhin der negative Zusammenhang zwischen Insulin ( $\beta = -0,42$ ,  $p=0,03$ ) und Glukose ( $\beta = -0,45$ ,  $p=0,02$ ) mit der Konsolidierungsleistung (siehe Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: multiple Regression: Insulin/Glukose und Konsolidierung bei MCI

Konsolidierung:	R <sup>2</sup>	$\beta$	p
Insulin	0,09	-0,42	0,03
Glukose	0,1	-0,45	0,02

Es wurden multiple Regressionen gerechnet um den Zusammenhang zwischen Insulin und Glukose adjustiert für Alter und BDI und der Konsolidierungsleistung zu untersuchen. Dargestellt sind der standardisierte  $\beta$ -Koeffizient mit zugehörigem Signifikanzniveau, sowie das korrigierte R<sup>2</sup> des Gesamtmodells.

### 3.3.1.2 Stoffwechsel und Gedächtnisleistung bei Kontroll-Gruppe

Insulinkonzentration, Glukosekonzentration, HbA1c-Wert und Leptinkonzentration waren nicht mit den Gedächtnisparametern korreliert (alle  $p > 0,05$ ). Details sind in Tabelle 3.8 dargestellt.

### 3.3.2 Inflammation und Gedächtnisleistung

#### 3.3.2.1 Inflammation und Gedächtnisleistung bei MCI-Gruppe

In der MCI-Gruppe zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Inflamationsmarkern CRP, Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  mit den Parametern der Gedächtnisleistung (alle  $p > 0,05$ ). Details zu den Korrelationen sind in Tabelle 3.10 dargestellt.

#### 3.3.2.2 Inflammation und Gedächtnisleistung bei Kontroll-Gruppe

CRP, TNF- $\alpha$  und Interleukin-6 zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit den Gedächtnisparametern (alle  $p > 0,05$ ). Details sind in Tabelle 3.10 dargestellt.

Tabelle 3.10: Korrelationen zwischen Gedächtnisparametern und Inflammationsmarkern

	Gruppe	Blutparameter	Korrelationskoeffizient	p
Konsolidierung	MCI	CRP [mg/ml]	0,22	0,2
		Interleukin-6 [pg/ml]	-0,2	0,4
		TNF- $\alpha$ [pg/ml]	0,07	0,7
	Kontrolle	CRP [mg/ml]	-0,15	0,4
		Interleukin-6 [pg/ml]	-0,15	0,4
		TNF- $\alpha$ [pg/ml]	-0,04	0,9
Lernleistung	MCI	CRP [mg/ml]	-0,17	0,3
		Interleukin-6 [pg/ml]	-0,15	0,4
		TNF- $\alpha$ [pg/ml]	0,01	0,9
	Kontrolle	CRP [mg/ml]	-0,35	0,05
		Interleukin-6 [pg/ml]	-0,26	0,15
		TNF- $\alpha$ [pg/ml]	-0,09	0,6
Kurzzeitgedächtnis	MCI	CRP [mg/ml]	-0,24	0,19
		Interleukin-6 [pg/ml]	0,07	0,7
		TNF- $\alpha$ [pg/ml]	-0,001	0,99
	Kontrolle	CRP [mg/ml]	0,04	0,85
		Interleukin-6 [pg/ml]	-0,06	0,76
		TNF- $\alpha$ [pg/ml]	-0,17	0,36

Es wurden Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman zwischen den Domänen der Gedächtnisleistung und den Inflammationsmarkern durchgeführt. Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt.

### 3.3.3 Explorative Analysen

#### 3.3.3.1 Leptin und Kurzzeitgedächtnis

Leptin ist positiv mit dem Körperfettanteil korreliert (MCI:  $r_s=0,46$ ,  $p=0,009$ ; Kontrolle:  $r=0,514$ ,  $p=0,003$ ). Um bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Leptin und Kurzzeitgedächtnis den Einfluss des Körperfettanteils zu berücksichtigen, wurde die Gruppe nach Körperfettanteil in normal-/übergewichtig und adipös stratifiziert. Als Trennwerte wurde bei Frauen ein Körperfettanteil von 30%, bei Männern von 25% angesehen.<sup>73</sup>

In der normal- und übergewichtigen Gruppe, als auch in der adipösen Gruppe unterschieden sich die Leptinkonzentrationen zwischen der MCI- und der Kontroll-Gruppe signifikant (Normal-/übergewichtig:  $t(28)=-2,1$ ,  $p=0,041$ ; adipös:  $t(31)=-2,2$ ,  $p=0,034$ ).

Bei den normal- und übergewichtigen Probanden zeigte sich in der Kontrollgruppe ein positiver Zusammenhang ( $r=0,65$ ,  $p=0,01$ ). In der MCI-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang ( $r=0,24$ ), aber es wurde keine statistische Signifikanz ( $p=0,37$ ) erreicht (siehe auch Abbildung 3.10).

Bei den adipösen Probanden bestanden in der MCI- und der Kontroll-Gruppe negative Zusammenhänge zwischen Leptin und Leistung des Kurzzeitgedächtnisses (siehe auch Abbildung 3.10). In keiner Gruppe bestand statistische Signifikanz (MCI:  $r=-0,22$ ,  $p=0,43$ ; Kontrolle:  $r=-0,17$ ,  $p=0,5$ ).

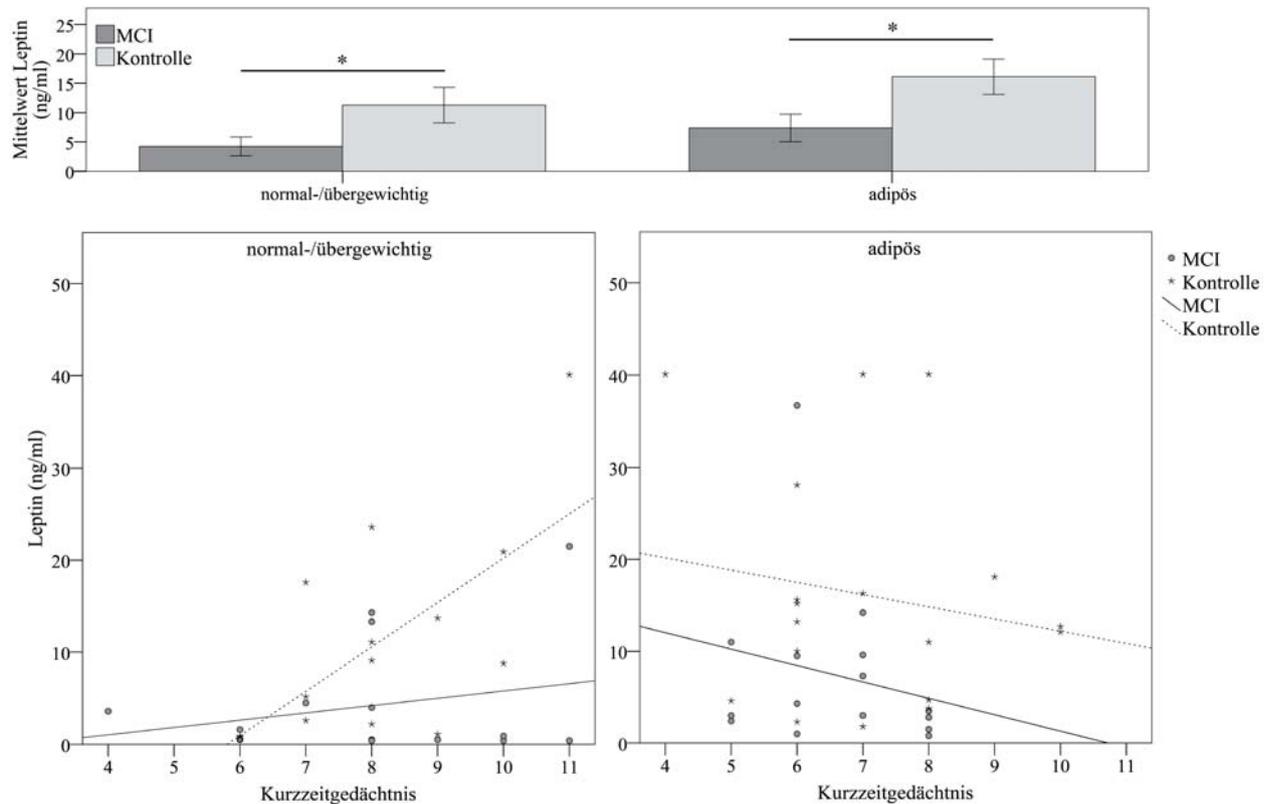


Abbildung 3.10: Leptin und Kurzzeitgedächtnis bei normal-/übergewichtigen und adipösen Probanden  
Obere Abbildung: Leptinkonzentration in MCI- und Kontrollgruppe bei normal-/übergewichtigen und adipösen Probanden. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm 1$  SE. \* $p < 0,05$ . Untere Abbildungen: Leptin und Kurzzeitgedächtnis bei normal-/übergewichtigen (MCI: n.s.; Kontrolle:  $r=0,65$ ,  $p=0,01$ ) und adipösen (keine signifikanten Korrelationen) Probanden.

### 3.3.3.2 Konsolidierung und Inflammation in Altersgruppen

Um den Zusammenhang zwischen den Inflammationsmarkern und der Konsolidierungsleistung in verschiedenen Altersgruppen getrennt zu betrachten, wurde die gesamte Stichprobe nach Alter der Kontrollprobanden stratifiziert. Um ausreichend große Gruppen zu erreichen wurde die gesamte Stichprobe gedrittelt. Es ergaben sich folgende Altersgruppen: 1. 50-63 Jahre, 2. 64-72 Jahre und 3. 73-80 Jahre.

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge in den Altersgruppen 50-63 Jahre und 64-72 Jahre gezeigt werden (alle  $p > 0,05$ ). In der Altersgruppe 73-80 Jahre war bei der Kontrollgruppe Interleukin-6 ( $r=-0,85$ ,  $p=0,002$ ) und CRP ( $r=-0,69$ ,  $p=0,027$ ) negativ mit der Konsolidierungsleistung korreliert. In der MCI-Gruppe konnten keine signifikanten

Zusammenhänge beschrieben werden (alle  $p > 0,05$ ) (siehe auch Abbildung 3.11 - Abbildung 3.13).

Die CRP-Konzentration (MCI:  $F(2, 15,5)=1,2, p > 0,05$ , Kontrolle:  $F(2, 18,7)=0,05, p > 0,05$ ), die Interleukin-6-Konzentration (MCI:  $F(2, 15,7)=0,87, p > 0,05$ , Kontrolle:  $F(2, 14,7)=0,12, p > 0,05$ ) und die TNF- $\alpha$ -Konzentration (MCI:  $F(2, 14,8)=0,3, p > 0,05$ , Kontrolle:  $F(2, 16,7)=0,99, p > 0,05$ ) unterschieden sich nicht zwischen den Altersgruppen (siehe auch Tabelle 3.11 und Abbildung 3.11 - Abbildung 3.13).

In der Altersgruppe 64-72 Jahre bestanden in der Kontroll-Gruppe signifikant höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen ( $t(10)=-3, p=0,013$ ). CRP- und Interleukin-6-Konzentration unterschieden sich nicht ( $t(10) < 0,2, p > 0,05$ ). In der Altersgruppe 50-63 Jahre ( $t(10) > -2, p > 0,05$ ) und 73-80 Jahre ( $t(9) > -2, p > 0,05$ ) bestanden keine Gruppenunterschiede (siehe auch Tabelle 3.11 und Abbildung 3.11 - Abbildung 3.13).

Tabelle 3.11: Korrelationen zwischen Konsolidierungsleistung und Inflammationsmarkern nach Altersgruppen

MCI:							
	Alter 50-63		Alter 64-72		Alter 73-80		ANOVA <sup>b</sup>
	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>a</sup>	
n	11		11		10		
CRP [mg/ml]	0,03	0,93	-0,57	0,07	0,34	0,33	50-63 = 64-72 = 73-80
Interleukin-6 [pg/ml]	0,007	0,98	-0,04	0,91	0,21	0,56	50-63 = 64-72 = 73-80
TNF- $\alpha$ [pg/ml]	-0,18	0,59	0,14	0,69	0,004	0,99	50-63 = 64-72 = 73-80
Kontrolle:							
	Alter 50-63		Alter 64-72		Alter 73-80		ANOVA <sup>b</sup>
	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>a</sup>	
n	11		11		10		
CRP [mg/ml]	-0,21	0,52	-0,26	0,45	<b>-0,69</b>	<b>0,03</b>	50-63 = 64-72 = 73-80
Interleukin-6 [pg/ml]	-0,06	0,89	-0,15	0,66	<b>-0,85</b>	<b>0,002</b>	50-63 = 64-72 = 73-80
TNF- $\alpha$ [pg/ml]	0,4	0,23	-0,4	0,2	-0,36	0,31	50-63 = 64-72 = 73-80

<sup>a</sup>Pearson bzw. Spearman-Korrelationen wurden berechnet um Zusammenhänge zwischen der Konsolidierungsleistung und den Inflammationsmarkern zu bestimmen. <sup>b</sup>Die Mittelwerte zwischen den Altersgruppen wurden mittels Welch-Test verglichen. Signifikante Korrelationen sind fett geschrieben.

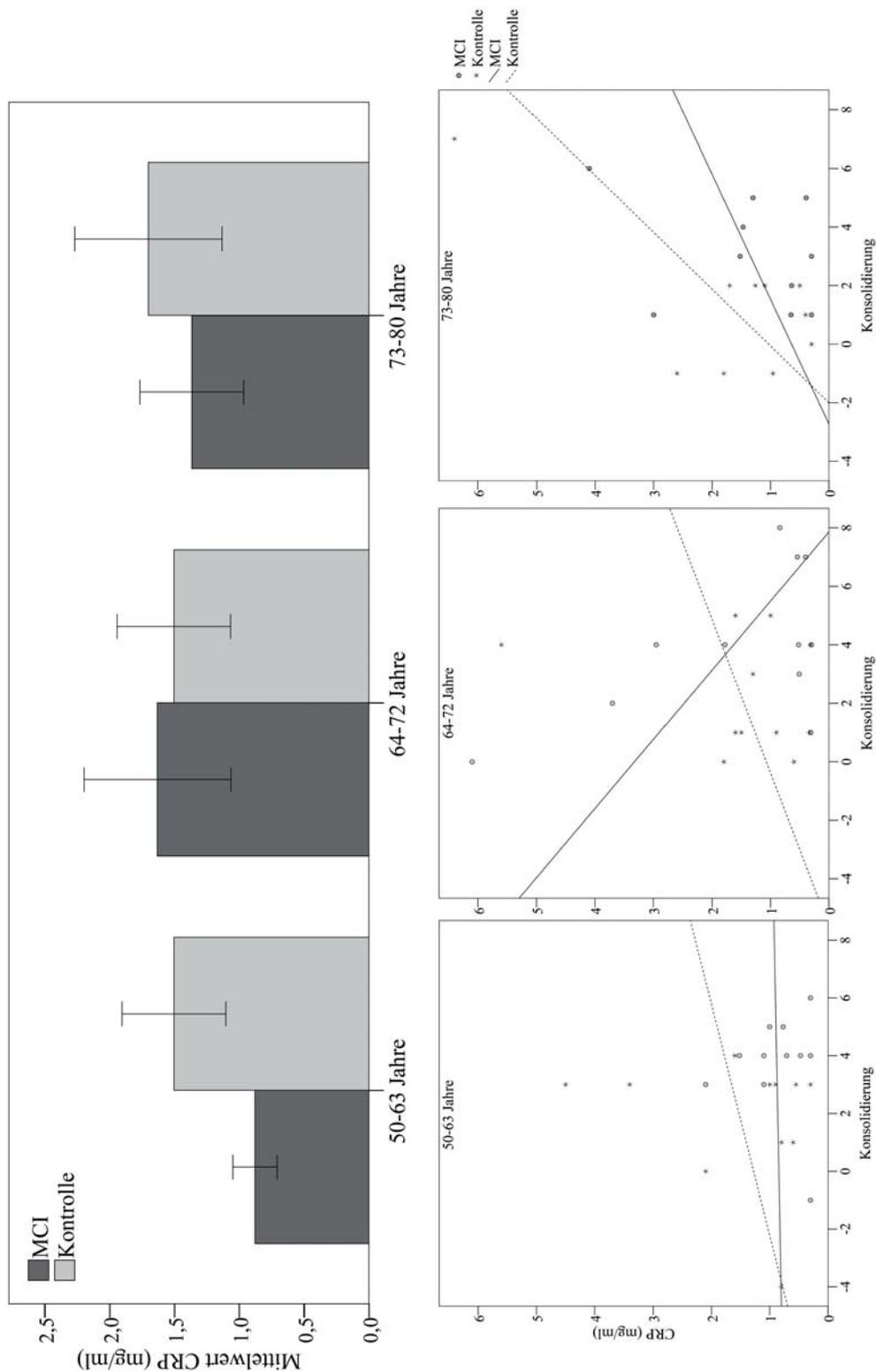


Abbildung 3.11: Konsolidierungsleistung und CRP-Konzentration in verschiedenen Altersgruppen  
 Oberes Diagramm: CRP-Konzentration in Altersgruppen bei MCI- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1SE. Keine signifikanten Gruppenunterschiede. Unteres Diagramm: CRP-Konzentration und Konsolidierungsleistung in verschiedenen Altersgruppen (MCI: Alter: 50-63 Jahre: n.s., 64-72 Jahre: n.s., 73-80 Jahre: n.s.; Kontrolle: Alter: 50-63 Jahre: n.s., 64-72 Jahre: n.s., 73-80 Jahre:  $r=-0,69$ ,  $p=0,03$ ).

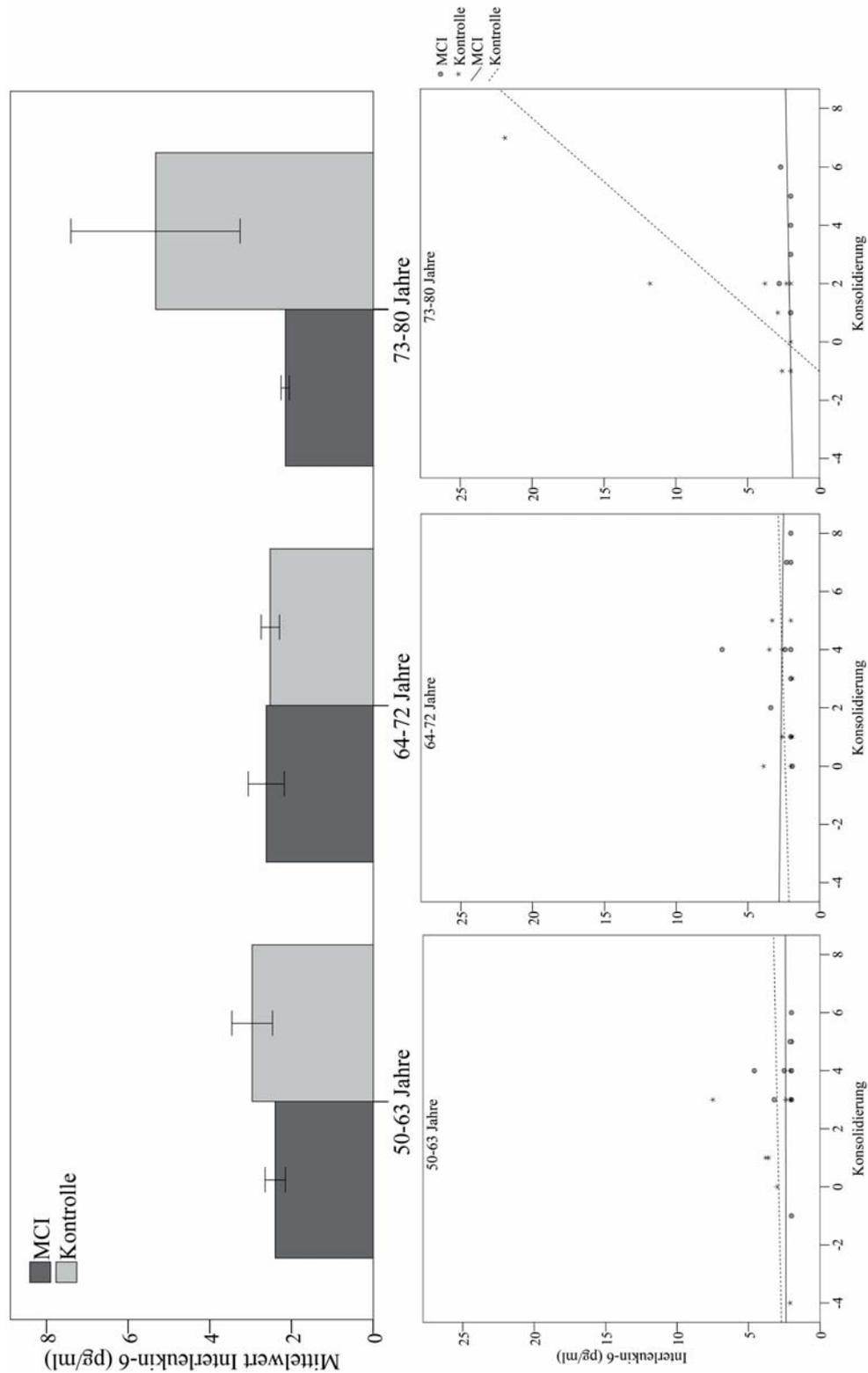


Abbildung 3.12: Konsolidierungsleistung und Interleukin-6-Konzentration in verschiedenen Altersgruppen  
 Oberes Diagramm: Interleukin-6-Konzentration in Altersgruppen bei MCI- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1SE. Keine signifikanten Gruppenunterschiede. Unteres Diagramm: Interleukin-6-Konzentration und Konsolidierungsleistung in verschiedenen Altersgruppen (MCI: Alter: 50-63 Jahre: n.s., 64-72 Jahre: n.s., 73-80 Jahre: n.s.; Kontrolle: Alter: 50-63 Jahre: n.s., 64-72 Jahre: n.s., 73-80 Jahre:  $r_s = -0,85$ ,  $p = 0,002$ ).

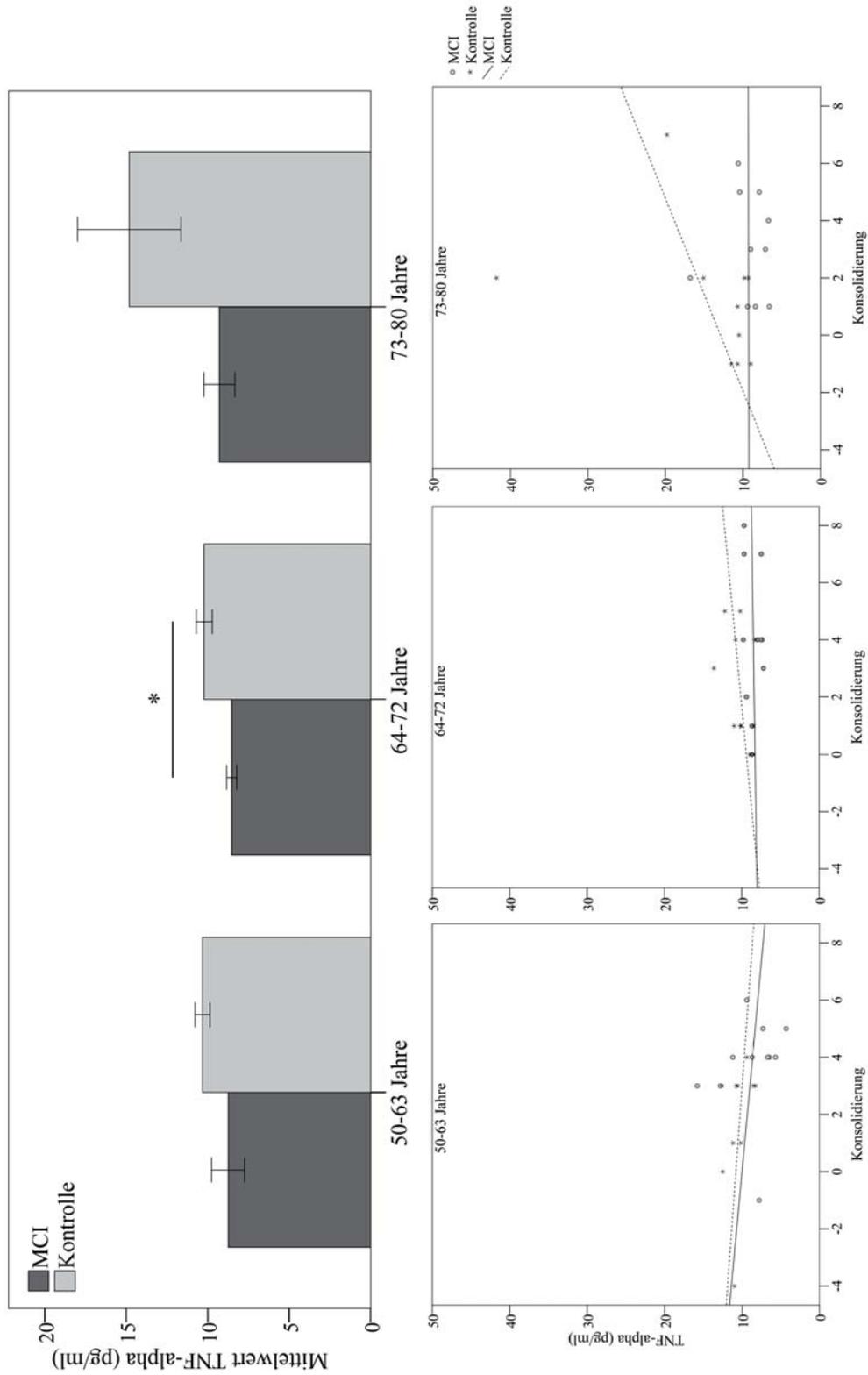


Abbildung 3.13: Konsolidierungsleistung und TNF- $\alpha$ -Konzentration in verschiedenen Altersgruppen  
 Oberes Diagramm: TNF- $\alpha$ -Konzentration in Altersgruppen bei MCI- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  1SE. In der Altersgruppe 64-72 Jahre signifikant höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der Kontrollgruppe ( $p=0,013$ ). Keine weiteren signifikanten Gruppenunterschiede. Unterer Diagramm: TNF- $\alpha$ -Konzentration und Konsolidierungsleistung in verschiedenen Altersgruppen (MCI: Alter: 50-63 Jahre: n.s., 64-72 Jahre: n.s., 73-80 Jahre: n.s.; Kontrolle: Alter: 50-63 Jahre: n.s., 64-72 Jahre: n.s., 73-80 Jahre: n.s.).

## 4 Diskussion

### 4.1 Zentrale Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Serumkonzentrationen von Markern des Glukose-, Leptin- und Entzündungsstoffwechsels zwischen MCI-Probanden und nach Alter, Geschlecht, BMI und Bildungsjahren gematchten Kontroll-Probanden zu vergleichen. Zusätzlich wurde innerhalb der Gruppen nach Zusammenhängen zwischen den erwähnten Blutparametern und der Gedächtnisleistung gesucht.

Es konnten keine Unterschiede in den Insulin- und Glukose-Serumkonzentrationen zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Allerdings zeigten sich in der MCI-Gruppe negative Zusammenhänge zwischen der Insulin- und Glukosekonzentration mit der Konsolidierungsleistung, während sich in der Kontrollgruppe keine Zusammenhänge darstellten. Diese negativen Zusammenhänge waren auch nach Kontrolle von Alter und BDI signifikant.

MCI-Probanden wiesen im Vergleich zu gesunden Kontroll-Probanden geringere Serumkonzentrationen des neuroprotektiven Hormons Leptin auf. Positive Korrelationen zwischen der Leptin-Konzentration und der Gedächtnisleistung zeigten sich bei nicht-adipösen Kontroll-Probanden. Bei adipösen Probanden und bei MCI-Probanden stellten sich keine Zusammenhänge dar.

Es zeigten sich Veränderungen im Entzündungsstoffwechsel mit geringeren Konzentrationen der Zytokine Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  bei den MCI-Probanden. Die CRP-Konzentration unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Nach Ausschluss von Probanden mit akuten Infektionen bestanden ausschließlich signifikante Unterschiede mit niedrigeren TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der MCI-Gruppe. Zusammenhänge zwischen Entzündungsparametern und Gedächtnisleistung zeigten sich ausschließlich bei den ältesten Probanden (73-80 Jahre) der Kontrollgruppe. Hier waren die CRP- und die Interleukin-6-Konzentration negativ mit der Konsolidierungsleistung korreliert. Innerhalb der MCI- bzw. Kontroll-Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede bei den Konzentrationen der Entzündungsmarker zwischen den Altersstufen.

### 4.2 Glukosestoffwechsel

Der Zusammenhang zwischen Diabetes und Alzheimer-Demenz bzw. kognitivem Abbau ist in einer Vielzahl prospektiver klinischer Studien bestätigt worden. Ott et al. konnten 1999 im Rahmen der prospektiven „*Rotterdam Study*“ nachweisen, dass Diabetes das Risiko an

Alzheimer-Demenz zu erkranken fast verdoppelt (RR 1,9).<sup>26</sup> Bei Diabetikern, die mit Insulin behandelt wurden, zeigte sich sogar eine Vervierfachung (RR 4,3) des Risikos an einer Demenz zu erkranken.<sup>26</sup> In einer weiteren prospektiven Studie, der „*Honolulu-Asia Aging Study*“, zeigte sich ebenfalls eine Verdopplung (RR 1,8) des Alzheimer-Risikos bei Diabetikern und sogar eine Erhöhung des relativen Risikos auf 5,5 bei Diabetikern, die Träger des ApoE  $\epsilon$ 4-Allels sind.<sup>27</sup> In der vorliegenden Studie konnten keine höheren Glukose- und Insulinkonzentrationen bei MCI im Vergleich zur Kontroll-Gruppe gezeigt werden. Dies ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen:

Zum einen stellte Diabetes mellitus ein Ausschlusskriterium in der vorliegenden Studie dar, so dass ausschließlich Konzentrationsunterschiede innerhalb der physiologischen, nicht-diabetischen Grenzen untersucht wurden und somit ein direkter Vergleich zu den erwähnten Studien aufgrund des unterschiedlichen Patientenkollektivs nicht möglich ist. Der in den erwähnten Studien beschriebene Zusammenhang zwischen Diabetes und kognitivem Abbau wird vermutlich nicht nur durch die Hyperinsulin- und Hyperglykämie vermittelt, sondern auch durch weitere Diabetes-typische Faktoren, wie vaskuläre Schädigung und chronische niedrig-gradige Inflammation.<sup>26</sup> Zusätzlich ist Diabetes mellitus häufig mit weiteren vaskulären Risikofaktoren, wie Übergewicht, arteriellem Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen, assoziiert, die ebenfalls unabhängig mit kognitivem Abbau assoziiert sind.<sup>21,74</sup> Durch Ausschluss von Diabetikern in der vorliegenden Arbeit ist die Prävalenz dieser konfundierenden Faktoren geringer einzuschätzen als in den Studien mit Diabetikern, so dass der Zusammenhang zwischen Glukosestoffwechsel und Gedächtnisleistung bei geringerem Einfluss dieser Faktoren untersucht werden konnte.

Zum anderen erschwert das unterschiedliche Studiendesign einen Vergleich. Die erwähnten prospektiven Studien konnten zeigen, dass die Dauer des Diabetes entscheidend das Demenz-Risiko beeinflusst.<sup>75</sup> Die vorliegende Studie kann aufgrund des Querschnitt-Designs keine direkten Rückschlüsse auf die langfristige Glukoseregulation ziehen. Allerdings zeigte sich, dass HbA1c, als etablierter Marker für die durchschnittliche Glukosekonzentration der letzten acht Wochen, in der männlichen MCI-Subpopulation sogar signifikant niedriger war. Dies legt den Schluss nahe, dass zumindest mittelfristig höhere Glukosekonzentrationen im nicht-diabetischen Bereich (<126 mg/dl) nicht mit MCI assoziiert sind. Assoziationen zwischen der langfristigen Glukosekonzentration und amnestischen MCI, sowie Rückschlüsse über kausale Zusammenhänge lassen sich aufgrund des Studiendesigns nicht darstellen.

Nur zwei Studien haben Unterschiede in der peripheren Glukose- und Insulinkonzentration bei nicht-diabetischen MCI-Probanden untersucht. Riby et al. konnten in einer Studie mit insgesamt 48 Probanden zeigen, dass bei MCI-Probanden die Nüchternglukosekonzentration im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöht war.<sup>31</sup> Im Gegensatz zu der hier verwendeten Stichprobe war die Stichprobe in Ribys Arbeit älter und die allgemeine kognitive Funktion stärker vermindert, so dass vermutet werden kann, dass sich Unterschiede im Glukosestoffwechsel erst im höheren Alter und bei fortgeschrittenem MCI zeigen. Die Blutproben in Ribys Arbeit wurden nach zweistündigem Fasten und zu unterschiedlichen Tageszeiten aus der Fingerbeere entnommen, während in der vorliegenden Arbeit alle Proben nach einer mindestens achtstündigen Fastenzeit ausschließlich vormittags venös entnommen wurden. Insulin wird primär durch den Blutglukosespiegel reguliert, aber unterliegt u.a. auch Tageszeit-abhängigen Schwankungen<sup>76</sup>, so dass die ausschließlich morgendliche Blutentnahme den Einfluss dieser Schwankungen im Rahmen dieser Arbeit konstant halten konnte. Zusätzlich stellt die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methodik (venöse Blutentnahme, Hemmung der Glykolyse durch Fluorid, achtstündiges Fasten) den zur Zeit geltenden Goldstandard für die Glukosebestimmung dar.<sup>77</sup> Zusammenfassend stellt die hier verwendete Methodik folglich ein sehr sensibles Messverfahren dar. Die Unterschiede der Glukosekonzentration in Ribys Stichprobe könnten somit auch auf Messabweichungen, bedingt durch die kurze Fastenzeit und die unterschiedlichen Entnahmezeiten, sowie die kapilläre Blutentnahme, bedingt sein.

Cholerton et al. konnten nachweisen, dass die Nüchterninsulinkonzentration bei männlichen MCI-Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht waren, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen ( $p=0,08$ ).<sup>32</sup> In der weiblichen Subpopulation zeigten sich signifikant niedrigere Insulinkonzentrationen in der MCI-Gruppe, so dass die Autoren einen modifizierenden Einfluss des Geschlechts vermuteten.<sup>32</sup> In der vorliegenden Arbeit zeigten sich weder in der Gesamtgruppe, noch in der weiblichen oder männlichen Subpopulation signifikante Konzentrationsunterschiede. In Cholertons Stichprobe wurden Diabetiker ausschließlich aufgrund anamnestischer Daten ausgeschlossen, die Blutglukosekonzentration wurde nicht bestimmt.<sup>32</sup> Einige Studien weisen darauf hin, dass bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit Diabetes mellitus die Stoffwechselstörung nicht diagnostiziert ist.<sup>78</sup> Somit ist davon auszugehen, dass in Cholertons Stichprobe auch nicht-diagnostizierte Diabetiker eingeschlossen wurden, die zu Verzerrungen der Analysen geführt haben könnten. In der vorliegenden Arbeit erfolgte der Ausschluss aufgrund anamnestischer Daten (Vorerkrankungen, Medikamentenanamnese) und aufgrund der Nüchternblutglukosekonzentration, so dass ein Einschluss von Diabetikern

weitestgehend verhindert werden konnte und somit das Risiko von Verzerrungen der Analysen geringer einzuschätzen ist.

In den durchgeführten Analysen zeigte sich, dass die Konsolidierungsleistung bei MCI sensibel für die Insulin- und Glukosekonzentration ist, während bei gesunden Probanden sich Gedächtnisleistung und Glukosestoffwechsel unabhängig voneinander darstellen. Euser et al. konnten ebenfalls in einer großen Stichprobe aus den beiden prospektiven Studien „*PROSPER*“ und der „*Rotterdam Study*“ keine Zusammenhänge zwischen der Glukosekonzentration und der Insulin-Resistenz (gemessen als HOMA-Index) mit der Gedächtnisleistung bei nicht-diabetischen Probanden ohne MCI zeigen.<sup>30</sup> Demgegenüber steht die Studie von Kerti et al., die negative Zusammenhänge zwischen der Glukosekonzentration und der Gedächtnisleistung auch bei nicht-diabetischen, übergewichtigen Probanden zeigen konnte.<sup>29</sup> In der vorliegenden Arbeit zeigten sich ausschließlich in der MCI-Gruppe negative Zusammenhänge zwischen der Glukose- und Insulinkonzentration mit der Konsolidierungsleistung. Stranahan formulierte 2011 die Hypothese einer „metabolischen Reserve“.<sup>79</sup> Diese „metabolische Reserve“ ermögliche bei Alzheimer-typischen neuropathologischen Veränderungen, wie  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen, die neuronalen Schäden zu kompensieren. Lebensstilfaktoren, wie Ausdauersport und kalorienreduzierte Ernährung, würden die „metabolische Reserve“ erhöhen, während beispielsweise Übergewicht und Diabetes die Reserve vermindern. Die in dieser Arbeit gezeigte erhöhte Glukose- und Insulinsensibilität bei MCI könnte ein Hinweis darauf sein, dass das Gleichgewicht zwischen „metabolischer Reserve“ und neuropathologischen Veränderungen bei MCI bereits im nicht-diabetischen Bereich gestört ist.

Auf molekularpathologischer Ebene sind eine Vielzahl an Mechanismen beschrieben wurden, die den Zusammenhang zwischen „metabolischer Reserve“ bzw. Glukosestoffwechsel und den Alzheimer-typischen neuropathologischen Veränderungen unterstützen: Brownlee beschreibt in einem Review, dass eine chronische Hyperglykämie die Bildung von Superoxiden induzieren kann und darüber direkt neurotoxisch wirkt.<sup>22</sup> Paradoxerweise könnte eine vaskuläre Dysfunktion im Rahmen der Hyperglykämie mit Störung der Blut-Hirn-Schranke und eingeschränkter Vasoreaktivität zu einer lokalen Glukoseminderversorgung des Hippokampus führen.<sup>80</sup> In einer multizentrischen FDG-PET-Studie konnten Langbaum et al. zeigen, dass die zerebrale Glukosestoffwechselrate (*engl.* cerebral metabolic rate for glucose) bei MCI-Patienten u.a. temporoparietal im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert war.<sup>81</sup> Insulin beeinflusst die Gedächtnisbildung auf vielfältige Weise (Review siehe <sup>82</sup> und <sup>83</sup>). Eine akute intranasale Insulingabe erhöhte die Gedächtnisleistung bei MCI-Probanden im Vergleich zur

Placebogruppe.<sup>84</sup> Eine chronische periphere Hyperinsulinämie führt langfristig über eine Abnahme der Insulintransporter der Blut-Hirn-Schranke zu einer Verminderung der zerebralen Insulinkonzentration.<sup>82</sup> Die niedrige zerebrale Insulinkonzentration bedingt einen verminderten Transport des neurotoxischen A $\beta$ -Peptide von intra- nach extraneuronal.<sup>82</sup> Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass intraneuronale A $\beta$ -Ansammlungen zu einer synaptischen Dysfunktion führen und somit vermutlich ein frühes Kennzeichen einer Alzheimer-Demenz darstellen.<sup>85</sup> Die niedrige zerebrale Insulinkonzentration führt zusätzlich zu einer zerebralen Verminderung des *insulin-degrading-enzyme*.<sup>86</sup> Diese Metalloprotease metabolisiert neben Insulin auch A $\beta$ -Peptide, so dass es zu einer verstärkten extraneuronalen A $\beta$ -Ansammlung kommt. Insulin vermindert die Phosphorylierung der tau-Fibrillen über eine Hemmung der Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK-3).<sup>87</sup> Folglich führt eine verminderte zerebrale Insulinkonzentration zu einer verstärkten Hyperphosphorylierung der tau-Fibrillen, ein weiteres molekularpathologisches Merkmal der Alzheimer-Demenz.

### 4.3 Leptin

In den vergangenen Jahren ist neben den stoffwechselregulierenden Eigenschaften von Leptin auch zunehmend seine neuroprotektive und -trophe Wirkung in den wissenschaftlichen Fokus gerückt (siehe auch 1.3.2). Mehrere longitudinale Studien konnten einen protektiven Effekt von Leptin bei Demenz zeigen. Lieb et al. konnten in der „*Framingham Study*“ zeigen, dass hohe Leptin-Konzentrationen bei nicht-adipösen Probanden die Inzidenz der Alzheimer-Demenz verringert.<sup>42</sup> Im Rahmen der „*Health ABC Study*“ zeigte sich ein geringerer kognitiver Abbau in der Gruppe mit der höchsten Leptinkonzentration<sup>43</sup> und in der „*Sacramento Area Latino Study on Aging*“ bestand ebenfalls ein Zusammenhang zwischen hohen Leptinkonzentrationen und geringerem kognitiven Abbau bei Probanden mit geringem Hüftumfang (Frauen < 88 cm; Männer < 102 cm).<sup>44</sup> Allerdings zeigten sich in der „*Prospective Population Study of Women*“ keine Zusammenhänge zwischen der Leptinkonzentration im mittleren Lebensalter und der späteren Demenz-Inzidenz.<sup>45</sup> Während die „*Prospective Population Study of Women*“ 32 Jahre andauerte<sup>45</sup>, betrug die untersuchten Zeitintervalle in der „*Framingham Study*“ acht Jahre<sup>42</sup>, in der „*Health ABC Study*“ vier Jahre<sup>43</sup> und in der „*Sacramento Area Latino Study on Aging*“ zehn Jahre<sup>44</sup>. Dies legt den Schluss nahe, dass der Zusammenhang zwischen Leptin und Demenz in den Jahren unmittelbar vor Beginn einer Demenz deutlicher ausgeprägt sein könnte. In der vorliegenden Arbeit konnte nun erstmals gezeigt werden, dass die Leptinkonzentration bei MCI, also in der präklinischen Phase der Alzheimer-Demenz, signifikant niedriger ist im Vergleich zu alters- und BMI-gematchten Kontrollen. Demgegenüber steht eine Querschnittstudie von

Kamogawa et al., in der sich kein Unterschied in der Leptinkonzentration zwischen MCI und Kontrolle zeigte.<sup>46</sup> In Kamogawas Studie war die MCI-Gruppe signifikant älter als die Kontrollgruppe.<sup>46</sup> Die Leptinkonzentration nimmt im Alter zu<sup>45,88,89</sup>, so dass dieser Altersunterschied zwischen den Gruppen in Kamogawas Studie im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit einen signifikanten Unterschied verdeckt haben könnte.

Diese Ergebnisse werden durch experimentelle Studien gestützt. Leptin ist an der Neurogenese hippocampaler Neurone beteiligt<sup>36</sup>, fördert axonales Wachstum im Tierversuch<sup>37</sup> und beeinflusst die synaptische Morphologie im Hippokampus<sup>38</sup>. Ferner zeigt Leptin neuroprotektive Eigenschaften, wie Hemmung der Apoptose, Verminderung glutamaterger Zytotoxizität<sup>33</sup> und Verminderung postischämischer Schäden<sup>39</sup>. Zusätzlich scheint Leptin an der hippocampalen Gedächtnisbildung beteiligt zu sein: über NMDA-Rezeptoren bahnt Leptin eine Langzeit-Potenzierung (*engl.* long-term potentiation) (Review siehe <sup>35</sup>). Fewlass et al. konnten in Zellkulturen und im Tierexperiment zeigen, dass Leptin die extrazelluläre A $\beta$ -Konzentration u.a. über Hemmung der  $\beta$ -Sekretase und Steigerung der Endozytose von A $\beta$ -Peptiden vermindert und somit auch Alzheimer-spezifische Wirkungen zeigt.<sup>40</sup> Außerdem vermindert Leptin in vitro vermutlich über Inhibition der Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK-3) die Hyperphosphorylierung der tau-Fibrillen.<sup>41</sup>

Zusätzlich konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass bei nicht-adipösen Probanden der Kontrollgruppe die Leptinkonzentration positiv mit der Kurzzeitgedächtnisleistung korreliert, während sich bei adipösen Probanden keine Zusammenhänge darstellten. Dieses Ergebnis deckt sich mit der „*Framingham Study*“ und der „*Sacramento Area Latino Study on Aging*“. Auch hier bestanden protektive Leptineffekte ausschließlich bei nicht-adipösen Probanden<sup>42</sup> bzw. bei Probanden mit geringem Hüftumfang<sup>44</sup>. Adipöse Probanden scheinen aufgrund einer zentralen Leptin-Resistenz trotz Hyperleptinämie nicht von einer neuroprotektiven Leptinwirkung zu profitieren. Übergewicht führt zu reduziertem Leptin-Transport über die Blut-Hirn-Schranke<sup>90</sup> und damit zu einer verminderten Liquor-/Serum-Leptin-Quotienten<sup>91</sup>. Chronische Inflammation, ein pathophysiologisches Merkmal der Adipositas, vermindert ebenfalls die Leptinwirkung: CRP verhindert die Leptinbindung am Rezeptor<sup>92</sup> und inflammatorische Zytokine können vermutlich die dem Leptin-Rezeptor nachgeschaltete, intrazelluläre Signalkaskade abschwächen<sup>93</sup>. In der vorliegenden Arbeit konnten allerdings auch bei nicht-adipösen MCI-Probanden keine positiven Zusammenhänge zwischen Leptin und Kurzzeitgedächtniskapazität gezeigt werden, so dass hier weitere Adipositas-unabhängige Mechanismen zu diskutieren sind. Eine erhöhte zerebrale

Zytokinkonzentration in der Umgebung der A $\beta$ -Plaques<sup>47</sup> könnte durch die weiter oben beschriebenen Mechanismen zu einer lokalen Abschwächung der neuroprotektiven Wirkung Leptins führen<sup>92,93</sup> und somit trotz peripher niedriger Leptinkonzentrationen eine neuronale Resistenz begünstigen. Zusätzlich muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass über die Hälfte (56%) aus dieser MCI-Subgruppe Leptinwerte unter 1 ng/ml aufwiesen, so dass gegebenenfalls Zusammenhänge aufgrund der geringen Stichprobengröße und der linksschiefen Verteilung der Leptinkonzentration nicht darstellbar waren. Ob sich trotz der niedrigen Leptin-Konzentrationen bei MCI eine neuronale Resistenz entwickelt, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht abschließend beantworten, so dass weitere Studien notwendig sind.

### 4.4 Entzündungsstoffwechsel

Es herrscht breiter wissenschaftlicher Konsens, dass in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz Veränderungen im inflammatorischen Netzwerk auftreten.<sup>4,7,19,48</sup> Allerdings ist unklar, ob diese Veränderungen eine treibende Kraft in der Pathogenese darstellen oder als sekundäres Phänomen eine neuroprotektive Reaktion des Immunsystems widerspiegeln (Review siehe <sup>19,47,48</sup>). Zusätzlich wies Wyss-Coray 2006 daraufhin, dass eine Einteilung der Zytokine in pro- und antiinflammatorisch nicht ihrer komplexen Funktion entspricht, sondern diese ihre Wirkung Umgebungs- und Zeit-spezifisch entwickeln.<sup>19</sup> So zeigen die allgemein als proinflammatorisch bzw. neurotoxisch angesehenen Zytokine TNF- $\alpha$  und Interleukin-6 auch neuroprotektive<sup>19,94</sup> bzw. anti-apoptische<sup>53</sup> Wirkungen und beeinflussen Zellwachstum und -differenzierung<sup>95</sup>, sowie die synaptische Konnektivität<sup>96</sup>. Zusätzlich konnte in einer Microarray-Studie gezeigt werden, dass Alzheimer-Patienten in fortgeschrittenem Alter eine verminderte Expression von inflammations- und immun-assoziierten Genen aufwiesen.<sup>97</sup> In einer weiteren Studie produzierten periphere Blutzellen von Alzheimer-Patienten nach Stimulation weniger Zytokine als in der gesunden Kontrollgruppe.<sup>52</sup> Alzheimer-Demenz könnte also auch durch eine Immundefizienz begleitet oder beeinflusst sein.

Das inflammatorische Netzwerk ist außerdem eng mit dem Glukose- und Leptinstoffwechsel verbunden. TNF- $\alpha$  kann vermutlich die Leptinexpression steigern<sup>98</sup> und Insulin kann konzentrations- und zeitabhängig sowohl pro-, als auch anti-inflammatorische Wirkung zeigen<sup>82</sup>. Die Rolle des Immunsystems und der inflammatorischen Reaktion bei MCI und bei Alzheimer-Demenz muss folglich differenziert betrachtet und bewertet werden.

### 4.4.1 TNF- $\alpha$

Die in dieser Arbeit gezeigten niedrigeren peripheren TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei MCI werden durch einige Studien mit Alzheimer-Patienten bestätigt.<sup>53,61,99</sup> Weitere Studien konnten keinen Unterschied zeigen<sup>59</sup> und in einer Metaanalyse von Swardfager mit 14 eingeschlossenen Studien bestanden höhere periphere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der Alzheimer-Gruppe.<sup>100</sup> Studien mit MCI-Probanden zeigten höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bei nicht-amnestischem MCI und bei weiblichen Probanden.<sup>101,102</sup> Bei amnestischem MCI bestand keine Assoziation zwischen TNF- $\alpha$ -Konzentration und Diagnose.<sup>101,102</sup>

Die dargelegten Unterschiede können durch mehrere Einflussfaktoren bedingt sein: In einigen Studien bestanden signifikante Altersunterschiede zwischen den Gruppen. Im Alter steigt die Konzentration der inflammatorischen Zytokine<sup>103</sup>, so dass Altersunterschiede die Ergebnisse verfälscht haben könnten. Zusätzlich haben einige Studien chronisch inflammatorische Begleiterkrankungen nicht als Ausschlusskriterium definiert. In Swardfagers Metaanalyse bestanden beispielsweise deutlich größere Unterschiede in der TNF- $\alpha$ -Konzentration in den sechs Studien, die auch Probanden mit inflammatorischen Begleiterkrankungen eingeschlossen hatten.<sup>100</sup> In der vorliegenden Arbeit zeigten sich die TNF- $\alpha$ -Unterschiede auch nach Ausschluss von Probanden mit Hinweis auf akute oder chronische inflammatorische Begleiterkrankungen. Einige Medikamente, wie Statine<sup>104,105</sup>,  $\beta$ -Blocker<sup>105</sup> oder nicht-steroidale Antiphlogistika<sup>50,51</sup>, modulieren die inflammatorische Aktivität und haben darüber hinaus wahrscheinlich Einfluss auf das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz. In der vorliegenden Stichprobe bestanden allerdings keine Assoziationen zwischen der Medikamentenanamnese der oben erwähnten Wirkstoffe und den Konzentrationen der Inflammationsmarker (Daten nicht dargestellt). Einige Studien konnten Hinweise auf eine unterschiedliche Expression und Konzentration von Inflammationsmarkern im Verlauf einer Alzheimer-Demenz finden<sup>106</sup>, so dass die unterschiedlichen Ergebnisse auch dadurch begründet sein könnten.

Eine weitere Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse könnte in der TNF- $\alpha$ -Signaltransduktion bestehen. Es wurden zwei TNF- $\alpha$ -Rezeptoren beschrieben, die sowohl in membrangebundener, als auch löslicher Form vorliegen (Review siehe <sup>107</sup>). Während Typ 1 (TNF-R1) die Zytokinproduktion steigert und die Apoptose induzieren kann, führt eine Stimulation von Typ 2 (TNF-R2) zu Inhibition der Apoptose und Stimulation neurotropher Signalkaskaden.<sup>107</sup> So konnte beschrieben werden, dass MCI-Probanden mit hohen löslichen TNF-R1-Konzentrationen höhere Konversionsraten zur Alzheimer-Demenz aufwiesen.<sup>108</sup> Im Mäusemodell der Alzheimer-Demenz (APP23) verminderte eine Deletion des TNF-R1-Gens die

A $\beta$ -Peptid-Bildung und verhinderte Lerndefizite.<sup>109</sup> Vermutlich ist also nicht ausschließlich die TNF- $\alpha$ -Konzentration, sondern auch Verhältnis und Verteilungsmuster der Rezeptorentypen einflussnehmend in der Alzheimer-Pathogenese.

### 4.4.2 Interleukin-6

Nach Ausschluss von Probanden mit erhöhten CRP-Werten zeigten sich in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede in der Interleukin-6-Konzentration (siehe Abschnitt 3.2.2). Weitere Querschnittsstudien mit MCI-Probanden bestätigen dies.<sup>101,102,106</sup> Allerdings beschreiben Zhao et al. signifikant höhere Interleukin-6-Werte bei MCI<sup>110</sup> und in einer Metaanalyse mit 14 eingeschlossenen Studien bestanden höhere Interleukin-6-Konzentrationen bei Alzheimer-Demenz<sup>100</sup>. Auch einige Längsschnittstudien konnten einen Zusammenhang zwischen der Alzheimer-Inzidenz und hohen peripheren Interleukin-6-Spiegeln darstellen.<sup>55,56</sup>

Die Interleukin-6-Konzentration könnte sich in verschiedenen Stadien der Alzheimer-Demenz unterscheiden und somit die Diskrepanz zu den oben erwähnten Studien erklären. So bestanden in einer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen MCI-Gruppe und Kontroll-Gruppe, aber die Alzheimer-Gruppe zeigte signifikant höhere Interleukin-6-Konzentrationen.<sup>106</sup> In Zhaos Studie bestanden zwar Unterschiede in der Interleukin-6-Konzentration zwischen MCI- und Kontroll-Gruppe, aber die MCI-Gruppe wies sehr niedrige durchschnittliche Werte im MMSE auf (MMSE: 26,55),<sup>110</sup> so dass zu vermuten ist, dass Probanden mit sehr weit fortgeschrittenem MCI bzw. früher Demenz eingeschlossen wurden. Dieses im Vergleich zu dieser Studie unterschiedliche MCI-Kollektiv könnte die Unterschiede erklären.  $\beta$ -Amyloide induzieren die Bildung von Interleukin-6<sup>111</sup>, so dass bei fortgeschrittener Alzheimer-Demenz höhere Interleukin-6-Konzentrationen zu erwarten sind. Dieser Zusammenhang könnte auch neuroprotektive Wirkung haben: die virale Überexpression von Interleukin-6 im Tierversuch führte zu verminderter Amyloidplaquebildung durch gesteigerte mikrogliäre Phagozytose in der frühen Phase der Alzheimer-Demenz.<sup>112</sup> Mit Fortschreiten der Plaquebildung übersteigt diese vermutlich die phagozytäre Kapazität und es kommt zu den pathognomischen Amyloidablagerungen. Die in Abschnitt 4.4.1 erwähnten Einflussfaktoren Alter und Begleitmedikation könnten ebenfalls zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben. Zusätzlich könnte ein statistischer Bodeneffekt die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflusst haben: das kooperierende Institut für medizinische Diagnostik konnte nur Interleukin-6-Konzentrationen bis minimal 2 pg/ml bestimmen, so dass bei niedrigeren Konzentrationen keine Differenzierung möglich war.

### 4.4.3 CRP

In der vorliegenden Arbeit bestanden in den primären Analysen und nach Ausschluss von Probanden mit Hinweis auf akutes entzündliches Geschehen kein Unterschied in der peripheren CRP-Konzentration zwischen MCI- und Kontroll-Gruppe (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Dies wird durch weitere Querschnittstudien mit MCI-Probanden bestätigt: in der „*Sydney Memory and Aging Study*“ bestanden keine Unterschiede in der CRP-Konzentration.<sup>101</sup> Roberts et al. zeigten einen Zusammenhang von höheren CRP-Konzentrationen und nicht-amnestischem MCI, aber keinen Zusammenhang mit amnestischem MCI.<sup>102</sup> In einer Metaanalyse von fünf Querschnittstudien mit Alzheimer-Probanden bestanden ebenfalls keine höheren CRP-Konzentrationen in der Alzheimer-Gruppe.<sup>100</sup> Mehrere prospektive Studien konnten allerdings einen Zusammenhang zwischen hohen CRP-Spiegeln und der Demenz-Inzidenz nachweisen.<sup>54,56,57,113</sup> Die Zusammenhänge zwischen hohen CRP-Konzentrationen und vaskulärer Demenz waren jeweils stärker als die Zusammenhänge zwischen CRP-Konzentration und Alzheimer-Demenz.<sup>56,57,113</sup>

Zusammenfassend bestanden in den erwähnten Studien prominente Zusammenhänge zwischen hohen CRP-Spiegeln und vaskulärer Demenz bzw. nicht-amnestischem MCI. Nicht-amnestisches MCI stellt eine Vorläuferform der vaskulären Demenz dar.<sup>13</sup> Dies lässt vermuten, dass der Zusammenhang CRP – kognitiver Abbau bzw. Demenz primär vaskulär bedingt ist. CRP stellt nicht nur einen etablierten Entzündungsmarker dar, sondern ist auch ein Indikator für das kardio-<sup>114</sup> und das zerebrovaskuläre Risiko<sup>115</sup>. Hohe CRP- und Interleukin-6-Konzentrationen sind mit stummen zerebralen Infarkten assoziiert<sup>116</sup> und es bestehen positive Korrelationen zwischen zerebraler Mikroangiopathie und CRP-Konzentration<sup>117</sup>.

In der vorliegenden Arbeit stellte der Nachweis von zerebralen Infarkten im MRT ein Ausschlusskriterium dar, so dass der Einfluss vaskulärer Effekte auf die kognitive Leistung gering einzuschätzen ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der CRP-Konzentration könnten ein weiterer Hinweis darauf sein, dass die CRP-vermittelten Mechanismen im Rahmen der Demenz primär vaskulär bedingt sind. Allerdings ist die Einteilung in Alzheimer- und vaskuläre Demenz umstritten: 60-90% der Alzheimer-Patienten zeigen auch ischämische Schäden und 30% der Patienten, die klinisch und radiologisch als vaskuläre Demenz klassifiziert wurden, weisen prominente Amyloidplaques auf.<sup>4</sup> Die meisten Demenzfälle stellen folglich Mischformen mit pathologischen Merkmalen der Alzheimer- und der vaskulären Demenz dar, so dass dies auch die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse erklären könnte.

### 4.4.4 Inflammation und Kognition im Alter

Der höhere Körperfettanteil, der Abfall der Sexualhormone nach Meno- bzw. Andropause, eine Dysbalance in der Regulation der Immunantwort und vermutlich auch kumulative oxidative Schäden führen im Alter zu erhöhten Inflammationsmarkern (Review siehe <sup>103</sup>). Einige Autoren vermuten deswegen einen Zusammenhang zwischen altersassoziierten Erkrankungen, wie Diabetes, Krebs, kardiovaskulären oder dementiellen Erkrankungen, und den erhöhten Entzündungsmarkern.<sup>103</sup> In der vorliegenden Stichprobe bestanden keine Unterschiede bezüglich der Inflammationsmarker zwischen den verschiedenen Altersstufen, aber es zeigten sich ausschließlich bei den ältesten Kontroll-Probanden Assoziationen zwischen Entzündungsmarkern und Konsolidierungsleistung (siehe Abschnitt 3.3.3.2).

Hohe Inflammationsmarker können Ausdruck einer chronisch erhöhten basalen Entzündungsreaktion sein, die durch kumulative Schäden über Jahrzehnte zu kognitiven Einschränkungen im Alter führt. Diese Annahme wird durch die bereits erwähnten longitudinalen Studien gestützt, die einen Zusammenhang zwischen hohen Entzündungswerten und folgendem kognitivem Abbau zeigen konnten.<sup>54,55,113</sup> Zusätzlich konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass eine akute periphere Entzündung bei alten Mäusen zu Einschränkungen der Gedächtnisleistung führt, während bei jungen Mäusen sich diese Effekte nicht zeigten.<sup>62</sup> Höheres Alter scheint folglich den negativen Einfluss von Entzündungen auf die Gedächtnisleistung zu erhöhen.<sup>62</sup> Allerdings bestanden keine Zusammenhänge in der ältesten Subgruppe der MCI-Probanden. Dies könnte auf die geringe Stichprobengröße innerhalb der Subgruppen zurückzuführen sein.

### 4.5 Stärken und Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten einige Limitationen berücksichtigt werden. Das Querschnitts-Design dieser Studie erlaubt keine Rückschlüsse auf langfristige Einflüsse der untersuchten Parameter. Die Blutparameter wurden nur einmal pro Proband bestimmt, so dass Schwankungen zu Verfälschungen geführt haben können. Allerdings gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass die betrachteten Blutparameter intraindividuell über Jahre stabil sind.<sup>118,119</sup>

MCI-Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einer Demenz zu erkranken, allerdings bilden sich in ca. 30% der MCI-Fälle die leichten kognitiven Einschränkungen zurück.<sup>120</sup> In neueren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass MCI-Patienten mit zerebralen Aβ-Ablagerungen<sup>121</sup> und Patienten mit Zeichen für neuronale Schädigung, wie ein vermindertes Hippokampusvolumen im MRT<sup>122</sup>, im Vergleich zur Gesamtgruppe der MCI-Patienten höhere

und schnellere Konversionsraten zur Alzheimer-Demenz aufweisen. In zukünftigen Studien könnten diese zusätzlichen Diagnosekriterien zu einer detaillierteren Definition des MCI als Vorläufer einer Alzheimer-Demenz führen. Der Einschluss von Probanden in die MCI-Gruppe, die nicht zu einer Alzheimer-Demenz konvertieren, würde die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Richtung Nullhypothese, also kein Unterschied bezüglich der betrachteten Blutparameter zwischen MCI- und Kontroll-Gruppe, verzerren, so dass die beschriebenen Unterschiede eher eine konservative Schätzung darstellen.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Parameter nicht im Liquor oder Hirnparenchym untersucht, sondern ausschließlich periphere Konzentrationen gemessen. Allerdings bestehen bezüglich Leptin hohe Korrelationen zwischen der peripheren und der zentralen Konzentration<sup>123</sup>, periphere Inflammationsmarker können die Blut-Hirn-Schranke über Transporter und passive Diffusion überwinden<sup>100</sup> und Insulin wird mittels Transporter in den Liquor befördert<sup>82</sup>.

Die Subgruppenanalysen bezüglich Leptin und Kurzzeitgedächtnis bei Adipositas vs. Normal-/Übergewicht (siehe Abschnitt 3.3.3.1) und bezüglich Inflammation und Konsolidierung im Alter (siehe Abschnitt 3.3.3.2) führten zu relativ kleinen Gruppengrößen, so dass dies bei der Interpretation berücksichtigt werden sollte.

Zu den Stärken dieser Studie zählt das detaillierte Matching der Gruppen, die standardisierten Untersuchungsabläufe und die umfangreiche Stichprobencharakterisierung. Durch das Matching bezüglich der demographischen Kernmerkmale Alter, Geschlecht, BMI und Bildungsjahre konnte der Einfluss dieser Faktoren zwischen beiden Gruppen konstant gehalten werden. Auch bezüglich der MWT-B-Werte, als Marker der prämorbidem kristallinen Intelligenz, zeigten sich in der Gesamtgruppe keine Unterschiede. Die MCI-Gruppe zeigte höhere Werte im BDI, so dass innerhalb der MCI-Gruppe von einer höheren Prävalenz depressiver Symptomatik auszugehen ist. Dies ist bereits vielfach in der Literatur beschrieben worden (Review siehe <sup>124</sup>) und besonders in der frühen Phase des MCI sind depressive Störungen häufig.<sup>17</sup> Allerdings ist umstritten, ob Depression ein Risikofaktor für dementielle Syndrome ist, oder vielmehr ein frühes Symptom einer Demenz darstellt.<sup>124</sup> Um den Einfluss der Unterschiede bezüglich des BDI gering zu halten, wurde in den Analysen der Zusammenhänge zwischen den Blutwerten und der Gedächtnisleistung für die BDI-Werte kontrolliert.

Die körperliche Untersuchung und die Blutentnahme fanden ausschließlich vormittags nach mindestens achtstündigem Fasten statt. Bei einigen der betrachteten Blutwerte ist eine zirkadiane Rhythmik beschrieben worden<sup>76,125</sup>, so dass die morgendliche Abnahme einen konstanten

Einfluss der Schwankungen gewährleistet. Ablauf und Reihenfolge der Untersuchungen und der neuropsychologischen Tests, sowie die äußeren Untersuchungsbedingungen waren bei allen untersuchten Probanden identisch.

Die umfangreichen, standardisierten Untersuchungen ermöglichten eine detaillierte Charakterisierung der Stichprobe. So zeigten die Blutuntersuchungen, dass bei den somatischen Parametern Körperfettanteil, Blutdruck, Folsäurekonzentration und den Fettstoffwechselwerten keine signifikanten Unterschiede zwischen der MCI- und der Kontrollgruppe bestanden. Auch bezüglich Blutdruckwerten und Körperfettanteil unterschieden sich die Gruppen nicht. Zusätzlich ermöglichte die MRT-Untersuchung Probanden mit Hinweis auf zerebrovaskuläre Schädigung, wie beispielsweise Infarkte, auszuschließen. In dieser Arbeit fehlten Daten zu genetischen Faktoren, wie ApoE, so dass deren Einfluss in den Analysen nicht berücksichtigt werden konnte. Das in den Analysen verwendete neuropsychologische Testverfahren VLMT bildet den verbalen Teil des episodischen Gedächtnisses ab. Störungen im episodischen Gedächtnis sind typisch für amnestisches MCI bzw. milde neurokognitive Störung<sup>17</sup>, so dass der VLMT ein sensitives Verfahren zur Quantifizierung kognitiver Veränderungen im Rahmen einer Alzheimer-Demenz darstellt.<sup>126</sup>

### 4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

An der Ätiopathogenese der Alzheimer-Demenz bzw. ihrer Vorläufer MCI bzw. milde kognitive Störung sind eine Vielzahl an Faktoren mit vermutlich großer interindividueller Varianz beteiligt. Zukünftige kurative oder präventive Therapiestrategien sollten folglich an mehreren ätiopathogenetischen Faktoren ansetzen. In der vorliegenden Arbeit sind drei potentiell modulierbare ätiopathogenetische Mechanismen betrachtet worden. Die daraus ableitbaren therapeutischen Optionen sollen im Folgenden beschrieben werden.

Die gezeigten negativen Zusammenhänge zwischen der Insulin- und Glukosekonzentration mit der Konsolidierungsleistung in der MCI-Gruppe stützen Stranahans Hypothese der „metabolischen Reserve“.<sup>79</sup> Bei MCI könnte ein Ungleichgewicht zwischen der „metabolischen Reserve“ und den neuropathologischen Veränderungen den kognitiven Abbau bedingen oder zumindest beschleunigen (siehe auch 4.2). Folglich könnte ein gezieltes Aufbauen der „metabolischen Reserve“ den Krankheitsbeginn hinauszögern. Gesunde Probanden profitieren auf kognitiver Ebene von Sportinterventionen<sup>127,128</sup> und kalorienreduzierter Ernährung<sup>129</sup>, so dass ein positiver Effekt auch bei MCI zu erwarten ist. Allerdings muss bei fortgeschrittenem MCI und Alzheimer-Demenz im Rahmen einer Sportintervention oder einer Kalorienrestriktion das

Risiko einer Mangelernährung beachtet werden. Die prospektive Studie „Verbesserung von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen durch diätetische Maßnahmen und in Kombination mit Sport und kognitivem Training- „proof of principle“ und Mechanismen“, aus der die MCI-Probanden dieser Arbeit rekrutiert wurden, prüft erstmals unter kontrollierten Bedingungen die Wirksamkeit dieser Interventionen bei MCI. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen die Ergebnisse noch aus. Außerdem konnten Watson et al. zeigen, dass der Insulin-Sensitizer Rosiglitazon bei nicht-diabetischen MCI-Probanden nach sechsmonatiger Intervention zu besserer Gedächtnisleistung führt.<sup>130</sup> Auch hier ist zu vermuten, dass durch Verminderung der subklinischen Insulin-Resistenz die „metabolische Reserve“ vergrößert wurde. Zusätzlich vermindert Rosiglitazon über nukleäre Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) die  $\beta$ -Amyloid-Bildung und zeigt anti-inflammatorische Eigenschaften (Review siehe <sup>131</sup>). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat Rosiglitazon 2010 die Zulassung wegen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos entzogen. Neuere Analysen konnten dies widerlegen<sup>132</sup>, so dass Rosiglitazon und andere PPAR-Agonisten in Zukunft Bestandteil einer präventiven Therapiestrategie in der Behandlung des MCI sein könnten.

Die allgemein neuroprotektive Wirkung, die Alzheimer-spezifischen Mechanismen und die in dieser Studie beschriebene niedrigere Leptinkonzentration bei MCI-Probanden weisen auf eine mögliche Rolle Leptins in der Behandlung der Alzheimer-Demenz hin. Im Tiermodell der Alzheimer-Demenz (TgCRND8-Mäuse) führte die achtwöchige Gabe von Leptin zu einer geringeren hippokampalen A $\beta$ -Ablagerung, zu geringeren Konzentrationen von phosphoryliertem Tau und zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen im Vergleich zur Placebogruppe.<sup>133</sup> Die Leptin-Therapie wurde bei bereits fortgeschrittener Plaquebildung und bei bestehenden kognitiven Defiziten begonnen.<sup>133</sup> Nach vier- bzw. achtwöchiger Leptin-Gabe bestand bezüglich der Arbeitsgedächtniskapazität kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Wild-Typ-Mäusen.<sup>133</sup> Dies weist daraufhin, dass Leptin nicht nur präventive, sondern auch krankheitsmodifizierende, therapeutische Effekte haben könnte. Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine klinischen Studien zur Leptin-Therapie im Rahmen der Alzheimer-Demenz publiziert worden und laut ClinicalTrial.gov<sup>134</sup>, sowie laut des europäischen Clinical Trials Registers<sup>135</sup> werden zurzeit keine Studien diesbezüglich durchgeführt. Einige Studien konnten eine allgemein gute Verträglichkeit einer Leptin-Therapie bei Leptin-defizienten Krankheitsbildern, wie hypothalamische Amenorrhoe und Lipodystrophie, zeigen (Review siehe <sup>136</sup>). Allerdings fehlen Studien mit größeren Stichproben und längeren Beobachtungszeiträumen um die langfristigen Effekte zu beurteilen, denn es gibt in der Literatur auch Hinweise auf einen Zusammenhang

zwischen Leptin und Autoimmunerkrankungen<sup>137</sup>, auf eine allgemein proinflammatorische Wirkung<sup>138</sup> und auf eine kanzerogene Wirkung Leptins<sup>139</sup>. Die meisten Studien sind mit intravenös verabreichtem Leptin durchgeführt worden. Eine intranasale Applikation führte im Tierversuch bei geringerer Invasivität im Vergleich zur intravenösen Applikation zu höheren zerebralen Konzentrationen<sup>140</sup>, so dass dies zur Verminderung peripherer Effekte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte. Zusammenfassend sind interventionelle Studien notwendig um therapeutische Effekte und Risiken einer Leptin-Gabe im Rahmen der Alzheimer-Demenz besser abschätzen zu können.

Inflammatorische Prozesse könnten kausal an der Pathogenese beteiligt sein, oder sekundär im Krankheitsverlauf auftreten und ggf. sogar zur Verminderung der Amyloid-Ablagerungen führen, so dass Störungen in der inflammatorischen Reaktion auf die Amyloid-Ablagerungen zum Krankheitsprozess beitragen könnten. Die in dieser Arbeit gezeigten niedrigeren TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der MCI-Gruppe könnten auf eine Immundefizienz im Rahmen der Alzheimer-Demenz hinweisen. Allerdings lässt das Querschnittsdesign keine Rückschlüsse auf zeitliche oder kausale Zusammenhänge zu. In diesen komplexen Zusammenhängen zwischen Entzündungsstoffwechsel und Demenz könnte auch das Scheitern der bisherigen Interventionsstudien mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) trotz positiver Ergebnisse aus epidemiologischen Studien begründet sein.<sup>48,50,51</sup> Erhöhte Inflammationsmarker im mittleren Lebensalter könnten einen Risikofaktor für Alzheimer-Demenz darstellen.<sup>54-57</sup> Dies könnte allerdings auch durch vaskuläre Effekte vermittelt sein. Im hohen Lebensalter zeigen die Inflammationsmarker, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, sowohl neuroprotektive, als auch – toxische Wirkungen. Während viele Studien keine therapeutischen oder präventiven Effekte bei Alzheimer-Patienten bzw. MCI-Patienten zeigen konnten (Review siehe <sup>48,51</sup>), stieg in einer Studie mit MCI-Patienten sogar die Hazard-Ratio für Alzheimer-Demenz in der NSAID-Gruppe (Rofecoxib 25mg/d).<sup>141</sup> Folglich sind weitere Studien notwendig um die Rolle des Entzündungsstoffwechsels in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz und den Einfluss von NSAID besser zu beschreiben. Zusätzlich weisen Szekely et al. darauf hin, dass ca. 30% der älteren US-amerikanischen Bevölkerung regelmäßig NSAID nimmt und somit ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen NSAID und Alzheimer-Demenz zwingend notwendig ist.<sup>142</sup>

## 5 Zusammenfassung

In den kommenden Jahrzehnten wird die Demenz-Prävalenz ansteigen und die Gesellschaft vor zunehmende soziale und ökonomische Herausforderungen stellen. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen keine kurativen Therapieoptionen zur Verfügung, so dass präventive Maßnahmen an Bedeutung gewinnen. Die Alzheimer-typischen, pathologischen Veränderungen entwickeln sich bereits Jahre oder Jahrzehnte vor Diagnosestellung, so dass ein möglichst frühzeitiger Beginn therapeutischer Maßnahmen essentiell ist. Das Konzept des MCI bzw. der milden neurokognitiven Störung stellen im klinischen Verlauf einer Alzheimer-Demenz die erste Möglichkeit dar, Patienten mit hohem Risiko für eine Alzheimer-Demenz zu erfassen. Insbesondere modifizierbare Risikofaktoren, wie Stoffwechselstörungen oder Veränderungen des Entzündungsstoffwechsels, stellen potentielle therapeutische oder präventive Risikofaktoren dar. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich Marker des Glukose-, des Leptin- und des Entzündungsstoffwechsels zwischen MCI-Patienten und Kontroll-Probanden unterscheiden. Zusätzlich wurden Zusammenhänge zwischen den erwähnten Markern und der Kurzzeitgedächtniskapazität, sowie der Konsolidierungs- und Lernleistung betrachtet.

In dieser Querschnittstudie wurden 32 MCI-Probanden (Alter:  $68,1 \pm 2,3$  Jahre [M $\pm$ SD]; 11 weiblich; BMI:  $26,4 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup>[M $\pm$ SD]) und 32 Alters-, BMI- und Geschlechts-gematchten Kontroll-Probanden (Alter:  $67,5 \pm 6,8$  Jahre [M $\pm$ SD]; 11 weiblich; BMI:  $26,6 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>[M $\pm$ SD]) eingeschlossen. Die durchgeführten Untersuchungen umfassten neuropsychologische Testungen (VLMT für verbal-episodisches Gedächtnis, Zahlenspanne für Kurzzeitgedächtnis), medizinische Untersuchung mit bioelektrischer Impedanzanalyse und Blutentnahme, sowie eine zerebrale MR-Bildgebung. Die analysierten Blutparameter beinhalteten Nüchternglukose [mg/dl], HbA1c [%], Insulin [ $\mu$ U/ml], Leptin [ng/ml], CRP [mg/ml], Interleukin-6 [pg/ml] und TNF- $\alpha$  [pg/ml]. Im Rahmen der statistischen Analysen wurden Mittelwertvergleiche durch abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests angewandt. Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen den untersuchten Blutparametern und der Gedächtnisleistung wurden Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman gerechnet. Bei signifikanten Korrelationen wurden anschließend multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt um für den Einfluss von Alter und Depressionsscore (BDI) zu kontrollieren.

Es zeigte sich, dass bezüglich des Glukosestoffwechsels keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden (alle  $p > 0,05$ ). Allerdings waren ausschließlich in der MCI-Gruppe negative Zusammenhänge zwischen Glukose- ( $\beta = -0,45$ ;  $p = 0,02$ ), sowie Insulinkonzentration ( $\beta = -0,42$ ;

$p=0,03$ ) und der Konsolidierungsleistung nachzuweisen. MCI-Probanden wiesen signifikant niedrigere Konzentrationen des neuroprotektiven Hormons Leptin auf ( $p=0,001$ ). Bei normal- und übergewichtigen Kontroll-Probanden bestanden positive Korrelationen zwischen der Leptinkonzentration und der Kurzzeitgedächtniskapazität ( $r=0,65$ ;  $p=0,01$ ). Nach Ausschluss von Probanden mit laborchemischen Hinweisen auf akut entzündliches Geschehen ( $CRP > 5$  mg/ml) bestanden keine Gruppenunterschiede bezüglich der CRP- und Interleukin-6-Konzentration ( $p > 0,05$ ), während sich die TNF- $\alpha$ -Konzentration in der MCI-Gruppe erniedrigt zeigte ( $p < 0,001$ ). Bei den ältesten Kontroll-Probanden ( $> 73$  Jahre) bestanden negative Zusammenhänge zwischen der Konsolidierungsleistung und der Interleukin-6- ( $r = -0,85$ ;  $p = 0,002$ ), sowie der CRP-Konzentration ( $r = -0,69$ ;  $p = 0,03$ ).

Die Ergebnisse dieser Studie weisen daraufhin, dass hohe Glukosekonzentrationen auch bei nicht-diabetischen MCI-Patienten negativ mit der Gedächtnisleistung assoziiert sind. Weitere longitudinale und interventionelle Studien sind notwendig um präventive Maßnahmen, wie Kalorienrestriktion, Sportintervention oder PPAR-Agonisten, zu testen. Zusätzlich konnte erstmals gezeigt werden, dass MCI-Patienten niedrigere Leptinkonzentrationen aufweisen und es fanden sich Hinweise, die die Adipositas-assoziierte Leptin-Resistenz-Hypothese stützen. Ob MCI-Patienten trotz niedriger Leptinkonzentrationen eine neuronale Resistenz entwickeln, oder ob Leptin ein potenzielles Therapeutikum darstellt, ist aufgrund des nicht-interventionellen Querschnittsdesigns dieser Studie nicht zu beantworten. In dieser Arbeit bestanden keine Hinweise auf eine gesteigerte, basale Entzündungsreaktion im Rahmen des MCI, sondern es zeigten sich sogar erniedrigte TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der MCI-Gruppe, die auf eine Immundefizienz hinweisen könnten. Ob die inflammatorische Reaktion auf die Amyloid-Ablagerungen den Krankheitsprozess bedingt oder beschleunigt, oder ob sie eine adäquate und zur Beseitigung der Ablagerung notwendige Reaktion des Immunsystems darstellt, wird kontrovers diskutiert. Die Hinweise dieser Arbeit auf eine partiell verminderte Immunantwort werden durch weitere Arbeiten gestützt, während andere Studien eine gesteigerte, basale Entzündungsreaktion als Risikofaktor für dementielle Erkrankungen definierten. Weitere Studien sind notwendig um dieser widersprüchlichen Ergebnisse zu klären.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass der Glukose- und der Leptinstoffwechsel potentielle Angriffspunkte für präventive und ggf. auch therapeutische Maßnahmen darstellen.

## Literaturverzeichnis

1. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18.11.2009 in Berlin. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2009.
2. Bickel H. Die Epidemiologie der Demenz. Das Wichtigste-Informationsblätter: Deutsche Alzheimer Gesellschaft; 2012.
3. Dementia- a public health priority. Genf: World Health Organization; 2012.
4. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2010;362:329-44.
5. Schulz J. S3 Leitlinie: Diagnose und Therapie von Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2009.
6. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013;369:341-50.
7. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. Nature 2009;461:916-22.
8. Birks J, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD006104.
9. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD009132.
10. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 2005;352:2379-88.
11. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. JAMA 1995;273:1274-8.
12. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001;58:1985-92.
13. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004;256:183-94.

14. Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010;133:540-56.
15. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-9.
16. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5. ed. Washington, DC u.a.: American Psychiatric Publ.; 2013.
18. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009;66:1151-7.
19. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med* 2006;12:1005-15.
20. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
21. Lamport DJ, Lawton CL, Mansfield MW, Dye L. Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:394-413.
22. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
23. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology* 2008;71:1057-64.
24. Frisardi V, Solfrizzi V, Capurso C, et al. Is insulin resistant brain state a central feature of the metabolic-cognitive syndrome? *J Alzheimers Dis* 2010;21:57-63.

25. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:1101-13.
26. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937-42.
27. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Study H-AA. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51:1256-62.
28. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540-8.
29. Kerti L, Witte V, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Flöel A. Higher glucose levels inversely associated with memory and hippocampal microstructure (in press). *Neurology*; 2013.
30. Euser SM, Sattar N, Witteman JC, et al. A prospective analysis of elevated fasting glucose levels and cognitive function in older people: results from PROSPER and the Rotterdam Study. *Diabetes* 2010;59:1601-7.
31. Riby LM, Marriott A, Bullock R, Hancock J, Smallwood J, McLaughlin J. The effects of glucose ingestion and glucose regulation on memory performance in older adults with mild cognitive impairment. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:566-71.
32. Cholerton B, Baker LD, Trittschuh EH, et al. Insulin and sex interactions in older adults with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012;31:401-10.
33. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. *Int J Clin Pract* 2010;64:1808-12.
34. Schwartz MW, Porte D. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005;307:375-9.
35. Harvey J. Leptin: a diverse regulator of neuronal function. *J Neurochem* 2007;100:307-13.
36. Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin increases adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *J Biol Chem* 2008;283:18238-47.

37. Valerio A, Ghisi V, Dossena M, et al. Leptin increases axonal growth cone size in developing mouse cortical neurons by convergent signals inactivating glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem* 2006;281:12950-8.
38. O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci* 2007;35:559-72.
39. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke* 2007;38:2329-36.
40. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Aβeta. *FASEB J* 2004;18:1870-8.
41. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, et al. Leptin reduces Alzheimer's disease-related tau phosphorylation in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;376:536-41.
42. Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA* 2009;302:2565-72.
43. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, et al. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging* 2009;30:1483-9.
44. Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Whitmer RA, Yaffe K, Neuhaus J. Central obesity, leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:400-9.
45. Gustafson DR, Bäckman K, Lissner L, et al. Leptin and dementia over 32 years-The Prospective Population Study of Women. *Alzheimers Dement* 2012;8:272-7.
46. Kamogawa K, Kohara K, Tabara Y, et al. Abdominal fat, adipose-derived hormones and mild cognitive impairment: the J-SHIP study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:432-9.
47. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:383-421.

48. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease-a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006346.
49. Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol* 2008;585:119-29.
50. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;70:1672-7.
51. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1207:155-62.
52. Richartz E, Stransky E, Batra A, et al. Decline of immune responsiveness: a pathogenetic factor in Alzheimer's disease? *J Psychiatr Res* 2005;39:535-43.
53. Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007;13:1359-62.
54. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004;292:2237-42.
55. Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology* 2002;59:371-8.
56. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Arch Neurol* 2004;61:668-72.
57. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002;52:168-74.
58. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:768-74.
59. Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:402-6.

60. Blasko I, Lederer W, Oberbauer H, et al. Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:9-15.
61. Kim SM, Song J, Kim S, et al. Identification of peripheral inflammatory markers between normal control and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2011;11:51.
62. Barrientos RM, Higgins EA, Biedenkapp JC, et al. Peripheral infection and aging interact to impair hippocampal memory consolidation. *Neurobiol Aging* 2006;27:723-32.
63. Das BIA-Kompendium, 3. Ausgabe. Darmstadt: Data-Input GmbH; 2005.
64. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Manual. Göttingen: Beltz Test; 2001.
65. Tewes U. HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber; 1994.
66. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
67. Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop, Handanweisung. Göttingen, Toronto, Zürich: Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe; 1985.
68. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203-14.
69. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. BDI Beck-Depressions-Inventar Testhandbuch 2. überarbeitete Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; 1995.
70. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: Manual mit Block MWT-B. Balingen: Spitta Verlag; 1999.
71. Pospeschill M. Statistische Methoden: Strukturen, Grundlagen, Anwendungen in Psychologie und Sozialwissenschaften; 2006.
72. Field AP. Discovering statistics using SPSS: (and sex and drugs and rock'n'roll). 3. ed. Los Angeles u.a.: Sage; 2009.

73. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One* 2012;7:e33308.
74. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 2008;585:97-108.
75. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;379:2291-9.
76. Simon C, Weibel L, Brandenberger G. Twenty-four-hour rhythms of plasma glucose and insulin secretion rate in regular night workers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E413-20.
77. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
78. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003;46:182-9.
79. Stranahan AM, Mattson MP. Metabolic reserve as a determinant of cognitive aging. *J Alzheimers Dis* 2012;30 Suppl 2:S5-13.
80. Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiol Aging* 2005;26 Suppl 1:31-5.
81. Langbaum JB, Chen K, Lee W, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage* 2009;45:1107-16.
82. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004;3:169-78.
83. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177:125-34.

84. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 2008;70:440-8.
85. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A $\beta$  and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003;39:409-21.
86. Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Am J Pathol* 2003;162:313-9.
87. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997;272:19547-53.
88. Scarpace PJ, Matheny M, Moore RL, Tümer N. Impaired leptin responsiveness in aged rats. *Diabetes* 2000;49:431-5.
89. Ahrén B, Månsson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol* 1997;273:R113-20.
90. Banks WA, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E10-5.
91. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-61.
92. Chen K, Li F, Li J, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006;12:425-32.
93. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:643-51.
94. Barger SW, Hörster D, Furukawa K, Goodman Y, Kriegelstein J, Mattson MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca<sup>2+</sup> accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:9328-32.
95. Hirano T, Nakajima K, Hibi M. Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8:241-52.

96. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- $\alpha$ . *Nature* 2006;440:1054-9.
97. Katsel P, Tan W, Haroutunian V. Gain in brain immunity in the oldest-old differentiates cognitively normal from demented individuals. *PLoS One* 2009;4:e7642.
98. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr* 2000;130:3127S-31S.
99. Alvarez XA, Franco A, Fernández-Novoa L, Cacabelos R. Blood levels of histamine, IL-1  $\beta$ , and TNF- $\alpha$  in patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Mol Chem Neuropathol* 1996;29:237-52.
100. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010;68:930-41.
101. Trollor JN, Smith E, Baune BT, et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney Memory and Aging Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:569-78.
102. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2009;5:398-405.
103. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* 2011;10:319-29.
104. Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:878-85.
105. Rosenberg PB, Mielke MM, Tschanz J, et al. Effects of cardiovascular medications on rate of functional decline in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:883-92.
106. Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, et al. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunol Lett* 2008;117:198-202.
107. Chadwick W, Magnus T, Martin B, Keselman A, Mattson MP, Maudsley S. Targeting TNF- $\alpha$  receptors for neurotherapeutics. *Trends Neurosci* 2008;31:504-11.

108. Diniz BS, Teixeira AL, Ojopi EB, et al. Higher serum sTNFR1 level predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:1305-11.
109. He P, Zhong Z, Lindholm K, et al. Deletion of tumor necrosis factor death receptor inhibits amyloid beta generation and prevents learning and memory deficits in Alzheimer's mice. *J Cell Biol* 2007;178:829-41.
110. Zhao SJ, Guo CN, Wang MQ, Chen WJ, Zhao YB. Serum levels of inflammation factors and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment: a Chinese clinical study. *Cytokine* 2012;57:221-5.
111. Song DK, Im YB, Jung JS, Cho J, Suh HW, Kim YH. Central beta-amyloid peptide-induced peripheral interleukin-6 responses in mice. *J Neurochem* 2001;76:1326-35.
112. Chakrabarty P, Jansen-West K, Beccard A, et al. Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses A $\beta$  deposition in vivo: evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition. *FASEB J* 2010;24:548-59.
113. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. *Neurobiol Aging* 2007;28:1810-20.
114. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.
115. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005;4:371-80.
116. Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke* 2005;36:768-72.
117. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation* 2005;112:900-5.
118. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001;47:444-50.

119. Linkov F, Gu Y, Arslan AA, et al. Reliability of tumor markers, chemokines, and metastasis-related molecules in serum. *Eur Cytokine Netw* 2009;20:21-6.
120. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008;63:494-506.
121. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-34.
122. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3336-48.
123. Nam SY, Kratzsch J, Kim KW, Kim KR, Lim SK, Marcus C. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4849-53.
124. Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:98-116.
125. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344-7.
126. Flöel A, Witte AV, Lohmann H, et al. Lifestyle and memory in the elderly. *Neuroepidemiology* 2008;31:39-47.
127. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci* 2007;11:342-8.
128. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging* 2011;32:1304-19.
129. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1255-60.

130. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:950-8.
131. Landreth G, Jiang Q, Mandrekar S, Heneka M. PPARgamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008;5:481-9.
132. Tucker ME. FDA panel advises easing restrictions on rosiglitazone. *BMJ* 2013;346:f3769.
133. Greco SJ, Bryan KJ, Sarkar S, et al. Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1155-67.
134. ClinicalTrial.gov. 2013. (Accessed 25.09., 2013, at [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov).)
135. EU Clinical Trials Register. 2013. (Accessed 15.10., 2013, at [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).)
136. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:318-27.
137. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:716-24.
138. Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease--the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity. *Brain Res Bull* 2012;89:144-9.
139. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:189-206.
140. Fliedner S, Schulz C, Lehnert H. Brain uptake of intranasally applied radioiodinated leptin in Wistar rats. *Endocrinology* 2006;147:2088-94.
141. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1204-15.

---

142. Szekely CA, Zandi PP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the epidemiological evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9:132-9.

## Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Anders Graunke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Stoffwechsel und Inflammation bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI)*“ 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](http://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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## Lebenslauf

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

- *Poster, ISSFAL, Vancouver, Canada:*

Schuchardt JP, Witte V, Wegmann M, Willers J, Tesky V, Graunke A, Kübke JK, Pantel J, Hahn A, Flöel A (2012): "Enhancing cognitive functions in mild cognitive impairment with omega-3-fatty acid or resveratrol supplementation in combination with exercise and cognitive training - Proof of concept and mechanisms"

- *Artikel in Vorbereitung:*

Witte, A.V., Graunke, A., Kerti, L., Maertens, I., Wegmann, M., Flöel, A. "Decreased serum leptin concentrations in patients with mild cognitive impairment"

## Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. med Agnes Flöel für die Vergabe des Promotionsthemas, das mir entgegengebrachte Vertrauen, die hervorragende, unterstützende Beratung und die konstruktive Kritik an meiner Arbeit.

Bei Frau Dr. rer. nat. Veronica Witte möchte ich mich für die exzellente Betreuung, die zeitintensiven, akribischen Korrekturarbeiten und die begleitende Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit danken.

Darüber hinaus gilt mein Dank den weiteren Mitarbeitern der AG Flöel für ihre fachliche und freundschaftliche Unterstützung, ihre Kollegialität und kritische Begleitung im Rahmen der Studiendurchführung und –auswertung.