

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

DISSERTATION

Einfluss einer Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis
gesunder, älterer, adipöser Frauen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Maria Szela

aus Wien

Datum der Promotion: 16.06.2018

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
EINLEITUNG	6
1.1 DIE GESELLSCHAFT IM WANDEL.....	6
1.2 ALTERN UND GEDÄCHTNIS.....	6
1.2.1 <i>Was ist Gedächtnis</i>	6
1.2.2 <i>Gesundes Altern</i>	7
1.2.3 <i>Demenz und MCI</i>	9
1.2.4 <i>Risikofaktoren für Alzheimer und andere Demenzen</i>	10
1.2.5 <i>Übergewicht und Adipositas</i>	12
1.3 KALORIENRESTRIKTION UND ALTERN.....	13
1.3.1 <i>Lebensverlängernde Wirkung einer Kalorienrestriktion</i>	13
1.3.2 <i>Kalorienrestriktion und das Gedächtnis</i>	16
1.4 AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND AM MENSCHEN.....	21
1.5 ZUSAMMENFASSUNG UND HINFÜHRUNG ZUR FRAGESTELLUNG.....	23
METHODEN	25
2.1 STUDIENDESIGN.....	25
2.1.1 <i>Ziel der Studie und prinzipieller Aufbau</i>	25
2.1.2 <i>Kooperation</i>	26
2.2 PROBANDENPOPULATION.....	26
2.2.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	26
2.2.2 <i>Rekrutierung</i>	28
2.3 UNTERSUCHUNGEN.....	29
2.3.1 <i>Untersuchungen am Campus Berlin-Buch</i>	29
2.3.2 <i>Untersuchungsablauf am Campus Charité Mitte</i>	29
2.3.3 <i>Neuropsychologische Testung</i>	33
2.4 INTERVENTION.....	35
2.4.1 <i>Interventionsgruppe</i>	35
2.4.2 <i>Kontrollgruppe</i>	35
2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	36
ERGEBNISSE	38
3.1 BASELINE PARAMETER.....	38
3.2 INTERVENTION.....	40
3.2.1 <i>BMI</i>	40
3.2.2 <i>Bauchumfang</i>	41
3.2.3 <i>Blutdruck</i>	42
3.3 STIMMUNG.....	43
3.3.1 <i>PANAS P</i>	43
3.3.2 <i>PANAS N</i>	44
3.3.3 <i>STAI</i>	44
3.4 GEDÄCHTNIS.....	46
3.4.1 <i>Lernfähigkeit</i>	46
3.4.2 <i>Verzögerter Abruf</i>	46
3.4.3 <i>Konsolidierung</i>	47
3.4.4 <i>Wiedererkennung</i>	49
DISKUSSION	52
4.1 GEWICHTSREDUKTION DURCH KALORIENRESTRIKTION UND EINFLUSS AUF DAS GEDÄCHTNIS.....	52
4.2 EINFLUSS EINER NEGATIVEN ENERGIEBILANZ UND KATABOLEN STOFFWECHSELLAGE AUF DAS GEDÄCHTNIS.....	55
4.3 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER STUDIE.....	59

4.3.1	<i>Probandenauswahl</i>	59
4.3.2	<i>Kovariaten</i>	60
4.3.3	<i>Messung der Gedächtnisfunktion: Neuropsychologische Testung</i>	61
4.3.4	<i>Nicht erhobene Parameter</i>	62
4.3.5	<i>Intervention und Compliance</i>	62
4.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	63
4.4.1	<i>Kalorienrestriktion als mögliche Prävention</i>	64
	LITERATURVERZEICHNIS	66
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	76
	CURRICULUM VITAE	77
	PUBLIKATIONSLISTE	78
	DANKSAGUNG	79

Abstrakt

Einleitung: Demenzielle Erkrankungen und altersbedingte degenerative Abbauprozesse des Gehirnes, welche zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung führen, sind bis heute unheilbar und unaufhaltsam fortschreitend. In epidemiologischen Studien konnte beobachtet werden, dass Adipositas im mittleren Lebensalter ein beeinflussbarer Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz ist. Des Weiteren konnten Studien an Nagern und Primaten die positive Auswirkung einer Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis und Herz-Kreislauf-Parameter zeigen. Die Übertragbarkeit auf den Menschen konnte bisher angedeutet, jedoch noch nicht eindeutig gezeigt werden. Insbesondere wurde die Frage, ob eventuelle Verbesserungen der Gedächtnisleistung auf einen dauerhaft niedrigen BMI oder auf die durch eine Kalorienrestriktion verursachte katabole Stoffwechsellage zurückzuführen sind, bislang nicht beantwortet.

Methode: Zu diesem Zweck wurde eine randomisierte Interventionsstudie an älteren, gesunden und übergewichtigen Frauen (n= 42) mit einer Interventions- und einer Kontrollgruppe durchgeführt, um Einfluss einer Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis zu untersuchen. Die Intervention bestand aus einer zwölfwöchigen kalorienreduzierten Diät, welche bei den Probandinnen zu einer mindestens 10%-gen Reduktion des BMIs führte, gefolgt von einem vierwöchigen Intervall der Gewichtserhaltung. Es wurden neuropsychologische Tests zur Messung der Gedächtnisleistung und medizinische Untersuchungen an drei Zeitpunkten durchgeführt: Zu Beginn der Studie (Baseline, BL), nach dreimonatiger Intervention bzw. Ernährungsstabilität (Follow-up 1, FU1) und nach einem Monat der Gewichtserhaltung (Follow-up 2, FU2).

Ergebnisse: Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Post-hoc-Analyse konnte signifikant bessere Ergebnisse in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zum Zeitpunkt FU1 feststellen sowie eine Angleichung der Ergebnisse der beiden Gruppen nach einmonatigem Gewichtserhalt (FU2).

Diskussion: Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der positive Einfluss der Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis vor allem auf die dadurch induzierte katabole Stoffwechsellage zurückzuführen ist, und nicht auf das reduzierte Körpergewicht an sich. Dies eröffnet neue Möglichkeiten, dem altersinduzierten kognitiven Abbau entgegenzuwirken, zum Beispiel mit wiederholten kurzen Kalorienrestriktionen. Diese Hypothese sollte in künftigen Studien überprüft werden.

Abstract

Introduction: Degenerative age-related processes, including dementia conditions, often cause a negative impact on a human's memory and are still neither stoppable nor curable. Epidemiological studies have shown that adiposity in middle age is a modifiable risk factor for dementia. Interventional studies on rodents and primates have reported beneficial effects of caloric restriction on memory and overall health. Although there have been indications of similar effects in humans, supporting evidence is scarce and further investigation is needed to uncover the underlying mechanism of the relationship between decreased adiposity and memory.

The aim of this study was to further examine the relationship between caloric restriction and memory performance in older, healthy, obese women. Specifically, the study investigated whether the beneficial effect could be attributed to either having a lower BMI or to the process of losing weight and a catabolic metabolic state.

Methods: A randomized interventional study was undertaken with healthy, postmenopausal, obese women (n=42) in order to investigate the link between caloric restriction and memory. The intervention consisted of a twelve-week caloric restriction period leading to a minimal 10% reduction of the participants' BMI, followed by a four-week period of stable weight management. Neuropsychological tests and medical exams were performed at three points: at the beginning (baseline, BL), after the twelve-week caloric restriction period (follow up 1, FU1) and after four weeks of stable weight (follow up 2, FU2).

Results: Repeated-measures design ANOVA with post-hoc analysis was able to demonstrate significant improvement of the intervention group in three of four measured memory parameters in comparison to the control group at FU1, as well as an approximation of this performance at the end of the stable weight period (FU2).

Discussion: These results sustain the theory of a positive influence of the catabolic metabolic state secondary to caloric restriction on the memory of humans rather than the resulting lower body weight itself. These results open up the possibility of ameliorating the effects of age-induced cognitive decline through repeated short-term caloric-restrictions; a hypothesis that should be investigated in future research.

Einleitung

1.1 Die Gesellschaft im Wandel

Der Anteil der älteren Menschen an der Bevölkerung ist der am schnellsten wachsende. In den letzten zwei Jahrzehnten verzeichnete die Altersgruppe der über 65-Jährigen einen Zuwachs von 3,6 Prozentpunkten. Laut eines Berichtes der Eurostat waren im Jahre 2015 18,9% der Bewohner der Europäischen Union über 65 Jahre alt. Die Tendenz ist steigend, denn Schätzungen zufolge soll die Bevölkerung im Jahre 2080 insgesamt zu 28,7% aus über 65-Jährigen bestehen.⁽¹⁾ Eine solche Zunahme des älteren Bevölkerungsanteils führt u.a. dazu, dass die meistens chronischen Erkrankungen des Seniums immer mehr an Bedeutung gewinnen. Zu den wichtigsten somatischen Erkrankungen des Alters zählen Herzerkrankungen und Krankheiten des Bewegungsapparates, während unter den psychischen Störungen demenzielle Erkrankungen und Depressionen dominieren. Liegt die Häufigkeit einer Demenz im Alter zwischen 65 und 69 Jahren bei etwa 1,5%, nimmt sie bei den über 90-Jährigen und älteren auf über 30 % zu.⁽²⁾ Es drängt sich der Schluss auf, dass einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz das Alter ist.⁽³⁾ Auch in der Gesundheitsökonomie gewinnen demenzielle Erkrankungen immer mehr an Bedeutung. Laut dem Bundesamt für Statistik betragen 2008 die Krankheitskosten für Demenz über 9 364 Millionen Euro.⁽⁴⁾ In den USA hingegen ist die Alzheimerkrankheit die häufigste Form der Demenz und die sechsthäufigste Todesursache.⁽⁵⁾ Diese Daten legen nahe, dass demenzielle Erkrankungen nicht nur eine aktuelle, sondern eine künftig auch wachsende Herausforderung für unser Gesundheitssystem sind.

1.2 Altern und Gedächtnis

1.2.1 Was ist Gedächtnis

Das Gedächtnis ist die Fähigkeit, Informationen abzurufen und zu speichern. Es ist außerdem eine Form der Informationsverarbeitung. Das Modell vom prozeduralen und deklarativen Gedächtnis beschreibt zwei sich ergänzende Formen des Langzeitgedächtnisses. Das prozedurale Gedächtnis ist dafür zuständig, sich zu merken, wie Dinge getan werden. Dazu gehört z.B. das Stricken oder Fahrradfahren; bei diesen Tätigkeiten hat man die denen immanente Prozedur verinnerlicht, kann aber nicht unbedingt

erklären, wie genau man etwas macht. Als hierzu ergänzender Gegenspieler fungiert das deklarative Gedächtnis, von dessen Inhalt eine Person berichten und diesen auch erklären kann.(6). Das Konzept des deklarativen Gedächtnisses beinhaltet das episodische und semantische Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis enthält das Faktenwissen, wie z.B. den Namen eines Lehrers. Das episodische Gedächtnis hingegen umfasst den zeitlichen sowie den örtlichen Kontext einer Information, z.B. die Erinnerung an den ersten Schultag. Dabei kann man sich das episodische Gedächtnis als eine Art Zeitreise vorstellen, auf die sich der Erinnernde begibt, um Vergangenes sozusagen noch einmal zu erleben. Die Aufnahme von Informationen in das Langzeitgedächtnis aus einer kurzlebigeren Form des Gedächtnisses wird als Konsolidierung bezeichnet.(7)

Ein anderes Modell, das sich dem Gedächtnis als Informationsverarbeitung widmet, ist das des Arbeitsgedächtnisses nach Alan Baddeley. Dabei wird von drei Komponenten ausgegangen. Die phonologische Schleife speichert und verarbeitet sprachbasierte Informationen, worunter das Segment fällt, das allgemein als Kurzzeitgedächtnis bezeichnet wird. Die phonologische Schleife ist z.B. dann aktiv, wenn „im Kopf“ eine Telefonnummer immer wieder vorgesagt wird, um nicht vergessen zu werden. Der visuell-räumliche Notizblock ist der phonologischen Schleife sehr ähnlich, beinhaltet allerdings sowohl visuelle, als auch räumliche Informationen. Als weitere Komponente spielt die zentrale Exekutive eine wichtige Rolle, welche die Aufmerksamkeit sowie die Informationen der phonologischen Schleife kontrolliert und die Arbeit des visuell-räumlichen Notizblocks koordiniert.(6)

1.2.2 Gesundes Altern

Im Laufe des Lebens verändert sich der Organismus. Dies ist nicht nur auf die Einflüsse der Umwelt zurückzuführen, sondern auch auf das Fortschreiten des Alters. Auch die Kognition und das Gedächtnis verändern sich. In dieser Arbeit soll, wie eingangs beschrieben, besonders auf diese Veränderungen der Kognition eingegangen werden, die im Alter auftreten. Im Alterungsprozess entwickeln sich die unterschiedlichen Domänen der Kognition auf verschiedene Weise. Vokabular und weitere kristalline Fähigkeiten, die auf einem lebenslangen kulturellen Lernen basieren, scheinen über das Erwachsenenalter zu expandieren und auch noch im Alter erhalten zu bleiben.(8, 9) So nimmt das semantische Wissen, also das Faktenwissen, im Alter stetig zu. (10) Einige Studien weisen sogar darauf hin, dass das über die Lebensspanne angeeignete Wissen dem

Menschen im Senium hilft, mit den Folgen von anderen altersabhängigen kognitiven Einschränkungen umzugehen.(9). Im Gegensatz dazu verschlechtern sich das episodische Gedächtnis und die exekutiven Funktionen im Laufe des Lebens.(10) Dabei konnte beobachtet werden, dass sich die Abrufleistung, also das aktive Erinnern und Benennen von Informationen, stärker verschlechtert als das Wiedererkennen von Gelerntem.(11)

Strukturell gesehen verliert das alternde Gehirn an Volumen, was jedoch nicht in allen Regionen auf gleiche Weise geschieht. Studien haben gezeigt, dass die frontalen Regionen am stärksten von der Abnahme der grauen Substanz betroffen sind. Die altersabhängige Abnahme der Leistung des episodischen Gedächtnisses, z.B. die Erinnerung an eine vor 30 Minuten gehörte Wortliste, wird mit einem Defizit in der frontalen Verarbeitung in Verbindung gebracht.(10) Der Hippocampus ist eine weitere Struktur, die im Alter Veränderungen wie Atrophie zeigt, sogar signifikant schneller als andere Regionen des Cortex.(12) Der Hippocampus ist eine für das Gedächtnis essentielle Struktur des Gehirns und gehört zum Allokortex.(13) (14) Zu seinen Funktionen zählt u.a. die Konsolidierung, also die Überführung von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis. Außerdem ist der Hippocampus stark in das Abrufen von episodischen und semantischen Erinnerungen involviert.(13) Ein Verlust seiner Substanz wird mit herabgesetzter Gedächtnisleistung bei Gesunden assoziiert.(10) Andere Studien wiederum weisen darauf hin, dass das ältere Gehirn vermehrt Areale rekrutiert, um mit Aufgaben umzugehen, die das verbale Gedächtnis betreffen. So scheinen bei jüngeren Probanden vor allem präfrontale Strukturen links aktiv zu sein, während bei Senioren eine beidseitige Aktivität festgestellt wurde. Auf diese Weise können auch Einbußen im hippokampalen Volumen mit einer aufgabenabhängig vermehrten Aktivierung des rechten präfrontalen Kortex in Verbindung gebracht werden.(15) Die Kompensation durch Rekrutierung von kontralateralen Arealen wird als Verlust der Asymmetrie bezeichnet.(16)

Auf zellulärer Ebene scheint es mehrere Mechanismen zu geben, die einen Einfluss auf das alternde Gehirn haben können. Generell wird angenommen, dass die Informationsspeicherung mit der Stärkung und Schwächung von Synapsen sowie mit der Ausbildung und dem Abbau von dendritischen Fortsätzen zusammenhängt. Im Alter kommt es zu einer vermehrten Instabilität dieser Synapsen. In diesem Zusammenhang konnte eine epigenetische Herabregulierung der Genexpression beobachtet werden. Diese

betrifft u.a. den Hippocampus und den präfrontalen Cortex.(17) Am stärksten betroffen sind Gene, die für die Funktion und Plastizität der Synapsen eine tragende Rolle spielen. Dieser Prozess scheint im Alter von 40 Jahren zu beginnen und ab einem Alter von 70 Jahren noch einmal an Geschwindigkeit zuzunehmen.(18) Neben der Epigenetik wirkt sich auch eine schlechtere Instandhaltung des Aktinoskeletts der Nervenzellen negativ auf die Synapsenstabilität aus; sie ist auch für eine Dysregulation der extrazellulären Matrix verantwortlich.(17)

Den Mitochondrien wird eine maßgebliche Rolle beim Altern von postmitotischem Gewebe, wie unserem Gehirn, zugeschrieben. Mitochondrien sind Organellen, die für die Energiegewinnung in unseren Zellen verantwortlich sind. Eine wichtige Funktion der Mitochondrien ist die Zuständigkeit für Redox-Reaktionen innerhalb der Atmungskette, die zur oxidativen Phosphorylierung führen und damit zur Generierung von Adenosintriphosphat (ATP) beitragen. Allerdings kann ein insuffizienter Elektronentransport in der Atmungskette zu einer Minderproduktion von ATP und zur Entstehung von Sauerstoffradikalen (engl. *reactive oxygen species*, ROS) führen. Sauerstoffradikale können zu Schäden der DNA sowie der Proteine führen.(16) Ein anderer Teil der Zelle, dessen Funktion stark mit dem Nebenprodukt ROS verbunden ist, sind die Peroxisomen. Wenn im Alter die Funktion der Peroxisomen abnimmt, wird der Abbau des schädlichen Nebenproduktes ineffizienter und es kommt zum vermehrten Entweichen von Sauerstoffradikalen.(19) Normalerweise kann sich eine Zelle durch Autophagozytose, einen Selbstreinigungsprozess, ihrer beschädigten Anteile entledigen. Allerdings scheint die Autophagozytose geschädigter Organellen oder Mitochondrien im Alter weniger effektiv zu sein, was zu ihrer Persistenz und zu weiterem Freisetzen von ROS führt.(20)

1.2.3 Demenz und MCI

Eine Demenz wird laut ICD-10 als Syndrom definiert, das mit Störungen vieler höherer kortikaler Funktionen einhergeht. Die Störungen müssen über mindestens sechs Monate bestehen; Störungen des Denkens, der Lernfähigkeit oder der Sprache seien hier exemplarisch als häufige Folge einer chronischen oder fortschreitenden Krankheit genannt. Das Bewusstsein ist dabei nicht getrübt und die Sinne funktionieren im üblichen Rahmen. Diese Symptome können zudem von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet werden.(21) Die Demenz wird je nach Symptomatik und der ihr zugrundeliegenden Pathologie in verschiedene Krankheiten eingeteilt, wobei die Alzheimer Demenz (AD, engl. *Alzheimer's disease*) darunter

mit 60 bis 80% die häufigste Form ist.(7) Eines der ersten klinischen Symptome sind Schwierigkeiten, sich an Gespräche, Namen oder Ereignisse aus jüngster Vergangenheit zu erinnern. Zu den späteren Defiziten gehören Desorientierung, Verwirrtheit und schlechtes Urteilsvermögen, die letztlich mit Problemen des Gehens, Sprechens und Schluckens einhergehen.

Erste messbare Veränderungen im Gehirn können den Symptomen einer AD um bis zu 15 Jahre vorausgehen.(22) Erste neurodegenerative Veränderungen betreffen vor allem den Hippocampus und den entorhinalen Cortex.(23) Bis heute gibt es keine Arzneimitteltherapie, um die Alzheimerdemenz aufzuhalten oder zu heilen. Es verbleibt die Frage nach Möglichkeiten einer Prävention.

Mild cognitive impairment (MCI, engl. für leichte kognitive Beeinträchtigung) sind leichte, aber messbare Veränderungen der Denkfähigkeit, die vom Betroffenen bemerkt werden.(3) Diese Veränderungen betreffen eine oder mehrere kognitive Domänen, sind aber nicht stark genug, um die Kriterien einer Demenz zu erfüllen. Außerdem haben Menschen mit MCI im Vergleich zu Demenzzkranken keine Einschränkungen bei der Ausführung ihrer alltäglichen Aufgaben, wie z.B. dem Zahlen von Rechnungen, Einkaufen oder Kochen. Es kann allerdings vorkommen, dass sie diese Aufgaben langsamer und ungenauer erledigen; trotzdem sind Personen mit MCI in ihrem Alltag unabhängig.(24)

Betroffene haben ein höheres Risiko, im weiteren Verlauf eine Demenz zu entwickeln, als Personen ohne MCI.(3) Der jährliche Übergang zur Demenz beträgt bis zu 25%.(25) Nicht alle Betroffenen entwickeln eine Demenz, wie z.B. Alzheimer. Einige erleben eine Stabilisierung des kognitiven Abbaus oder sogar eine Verbesserung ihrer kognitiven Fähigkeiten.(3) Auffällig sind Veränderungen des episodischen Gedächtnisses, die häufig auf MCI mit zugrundeliegender Alzheimererkrankung hinweisen. Tests (z.B. das Lernen von Wortlisten) zeigen sich dabei hilfreich, Einblicke in das episodische Gedächtnis zu bekommen, da sie sowohl den direkten, als auch verzögerten Abruf untersuchen. (24)

1.2.4 Risikofaktoren für Alzheimer und andere Demenzen

Es wird angenommen, dass die Alzheimer Erkrankung in den meisten Fällen durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren verursacht wird. Der größte Risikofaktor für die Alzheimererkrankung ist das höhere Alter. Die Meisten Diagnosen von AD finden sich bei Menschen im Alter von über 65 Jahren. Das heißt aber nicht, dass diese Erkran-

kung Teil des normalen kognitiven Alterns ist.(3) Ein weiterer Risikofaktor scheint die Erkrankung eines Verwandten zu sein. Menschen, deren erstgradig Verwandter an Alzheimer erkrankt, haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, selbst von der Krankheit betroffen zu sein.(26) Aktuelle Forschung gibt Hinweise auf genetische Faktoren bei der Entstehung von Alzheimer und anderen Demenzen. So wurde eine Assoziation zwischen dem APOE ϵ 4 Gen und erhöhter Inzidenz von Alzheimer beobachtet.(27) APOE kodiert die Information für ein Protein, das Cholesterol in unserem Blut transportiert. Es kommt in den Typen ϵ 2-4 vor. Jeder Mensch hat jeweils zwei APOE Gene, sogenannte Allele, eines von jedem Elternteil. Die ϵ 3-Form ist die häufigste Form. Menschen mit zwei APOE ϵ 4 Allelen, scheinen das höchste Risiko zu tragen.(3) Die beschriebenen Faktoren sind nicht kontrollierbar, allerdings gibt es eine Reihe an Risikofaktoren, die man beeinflussen kann.

Es konnte ferner beobachtet werden, dass ältere Menschen mit wenig kognitiv stimulierender Aktivität bis zu doppelt so häufig an AD erkranken, wie ihre geistig aktiven Altersgenossen. Im Gegensatz dazu erkranken Menschen, die z.B. häufig Zeitung lesen, das Museum besuchen oder Schach spielen, seltener.(28) Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass ein höheres Bildungsniveau mit einem kleineren Risiko assoziiert ist, an Alzheimer oder einer anderen Demenz zu erkranken.(27) Das Modell der kognitiven Reserve stellt eine Verbindung zwischen der kognitiven Aktivität und der Anfälligkeit für Demenz her. Trotz gleicher pathologischer Veränderung im Gehirn sind kognitive Prozesse folglich der entscheidende Unterschied zwischen Personen, die Beeinträchtigungen erleben und denen, die keine aufweisen. Dazu tragen Unterschiede in der kognitiven Kapazität, Effizienz und Flexibilität bei, die durch kognitive Aktivität geprägt sind.(29)

Es gibt immer mehr Hinweise auf eine Verbindung zwischen dem Zustand des Verstandes und der allgemeinen Gesundheit des Herzkreislaufsystems. Viele Faktoren, die das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung erhöhen, erhöhen auch die Gefahr für AD und andere Demenzen. Zu diesen Risikofaktoren zählen das Rauchen, Übergewicht, Diabetes, erhöhte Cholesterinwerte und Bluthochdruck.(3)

1.2.5 Übergewicht und Adipositas

Die globale Epidemie des Übergewichts und der Adipositas ist ein stetig wachsendes Problem für das öffentliche Gesundheitssystem. Laut dem Bundesamt für Statistik waren im Jahr 2013 insgesamt 52% der erwachsenen Bevölkerung in der Bundesrepublik übergewichtig.⁽³⁰⁾ Der Body Mass Index (BMI) ist ein Maß, um Übergewicht und Adipositas zu quantifizieren. Er berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch Körperlänge in Meter zum Quadrat. Ein BMI ab 25 kg/m^2 gilt dabei als Indikator für Übergewicht und ein BMI über 30 kg/m^2 als ein Indikator für Adipositas.⁽³¹⁾ Übergewicht und Adipositas sind bekannte Risikofaktoren für vielerlei Erkrankungen, wozu kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle, Diabetes Mellitus Typ II und einige maligne Erkrankungen zählen.⁽³²⁾

Immer mehr Studien weisen außerdem darauf hin, dass Adipositas im mittleren Lebensalter das Risiko erhöht, im Senium an Demenz zu erkranken.⁽³³⁾ So wurden in einer respektiven Kohortenstudie von Whitmer et al. Personen bezüglich ihres BMI sowie ihres viszeralen Fettgewebes im Alter zwischen 40 und 45 Jahren und dem möglichen Auftreten von Demenz 30 Jahre später untersucht. Dabei konnte eine starke Korrelation zwischen Demenzerkrankung und Adipositas in Kombination mit einem hohen Anteil an stammbetont verteiltem Fettgewebe festgestellt werden. Personen, die adipös waren und einen hohen Anteil an viszeralem Fettgewebe vorwiesen, erkrankten bis zu 3,60 Mal häufiger an Demenz, als ihre normalgewichtigen Altersgenossen mit deutlich geringerem stammbetonten Fettgewebe.⁽³⁴⁾ In einer weiteren Studie aus Schweden, die sich auch mit den Auswirkungen von Adipositas im mittleren Lebensalter befasste, konnte auch eine Korrelation zwischen adipösem BMI und erhöhter Demenzinzidenz beobachtet werden. Neben dem BMI wurde auch der Einfluss von hohem systolischem Blutdruck und erhöhten Cholesterinwerten beobachtet. Jeder dieser drei Risikofaktoren verdoppelte ungefähr das Risiko, im Verlauf des Lebens an einer Demenz zu erkranken.⁽³⁵⁾ In Bezug auf die physiologischen Hintergründe dieses Phänomens, beobachteten andere Studien, dass der Effekt der Adipositas nicht zwingend durch Diabetes mellitus Typ 2 vermittelt wird, der eine hohe Korrelation mit Übergewicht und Adipositas hat.^(33, 34)

Auf der anderen Seite ist der Einfluss von Übergewicht im höheren Alter noch nicht ganz geklärt. Die Ergebnislage bleibt weiterhin nicht eindeutig. Eine Kohortenstudie aus dem Jahre 2012 von Luchsinger et al., welche Personen im Alter von über 65 Jahren

untersuchte, konnte keine signifikante Assoziation zwischen einem hohen BMI und der Inzidenz für Alzheimererkrankungen feststellen. Allerdings konnte ein höheres Taillen-Hüft-Verhältnis (d.h. mehr Bauchfett) mit einem erhöhten Alzheimerisiko in Verbindung gebracht werden.(36) In einer anderen Studie von Fitzpatrick et al. (2009) sollte vor allem Untergewicht im Alter mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergehen, während Übergewicht kaum Einfluss hatte und Adipositas das Risiko zu senken schien.(37) Auch bei kognitiv gesunden Älteren konnte beobachtet werden, dass ein hoher BMI mit einem niedrigen Volumen an grauer und weißer Substanz korreliert. In einer Querschnittsstudie von Cyrus et al. wurden Patienten im durchschnittlichen Alter von 77 Jahren untersucht. Dabei findet sich eine u.a. signifikant negative Korrelation zwischen dem BMI und dem hippocampalen Volumen.(38) Somit scheint es eine Verbindung zwischen Adipositas und verminderter Gedächtnisleistung zu geben, daraus ergibt sich die nächstliegende Frage nach einer möglichen Intervention den positiven Effekt umzukehren, also die Frage, ob sich eine Gewichtsreduktion auch positiv auf das Gedächtnis auswirken kann.

1.3 Kalorienrestriktion und Altern

1.3.1 Lebensverlängernde Wirkung einer Kalorienrestriktion

Unter einer Kalorienrestriktion (CR, engl. *caloric restriction*) wird zumeist eine Reduktion der Energiezufuhr um 20-40% Prozent verstanden, wobei auf eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen und Mineralstoffen geachtet wird, um Mangelerscheinungen zu vermeiden.(39) In verschiedenen Organismen, u.a. Hefen, Würmern, Fliegen, konnte eine lebensverlängernde Wirkung der Kalorienrestriktion beobachtet werden. Auch in höheren Organismen, z.B. bei Nagetieren, gab es Hinweise auf einen protektiven Einfluss einer CR auf den altersinduzierten physiologischen Abbau, was im Ergebnis einen lebensverlängernden Effekt ausmachte.(40-42) Schon 1935 beobachtete McCay et al. diesen Effekt an Ratten.(43) In anderen Studien konnte bei Nagetieren eine bis zu 60% verlängerte Lebensspanne unter dem Einfluss einer reduzierten Kalorienzufuhr beobachtet werden. (40)

Studien an Primaten konnten ähnliche Effekte zeigen.(44) In einer Interventionsstudie von Colman et. al. (45) aus dem Jahre 2009 wurden erwachsene Rhesus-Makaken (*Macaca mulatta*) einer Kalorienrestriktion ausgesetzt und mit Altersgenossen aus der Kontrollgruppe verglichen. Die CR-Affen bekamen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine

um 30% reduzierte Energiezufuhr. Folgende Beobachtungen konnten gemacht werden: Affen aus der CR-Gruppe lebten vergleichsweise länger, waren weniger von Diabetes, Neoplasien und altersabhängiger Sarkopenie betroffen. Die Rhesus-Makaken der Interventionsgruppe zeigten weniger altersbezogenen Abbau der subkortikalen grauen Substanz. Dies ist nicht nur ein Hinweis auf einen lebensverlängernden Effekt der CR, sondern auch auf einen positiven Effekt auf das alternde Gehirn. Das interessante hierbei ist, dass die Kalorienrestriktion bei Erwachsenen Affen eingeleitet wurde und dass diese bis zum Lebensende der Affen durchgeführt wurde. Das weist darauf hin, dass insbesondere auch das adulte Gehirn im von Primaten einer präventiven Wirkung der Kalorienrestriktion bezüglich des altersabhängigen Abbau der subkortikalen Substanz zugänglich ist. Dies führt zu weiteren Fragen: Lässt sich ein solcher Effekt auch durch eine im späteren Lebensalter begonnenen Kalorienrestriktion beobachten und sind solche positiven Effekte auch bei kurzweiliger Kalorienrestriktion zu beobachten? Folglich führen die Ergebnisse dieser Studien auch zur Frage nach den zugrundeliegenden biologischen Prozessen.

1.3.1.1 Erhaltung des Gewebes

Homöostatische Prozesse dienen der Erhaltung von Zellen, Gewebe, Organen und Organsystemen. Dazu gehört auch der Wiederaufbau nach einem Zellverlust.(46) Wenn diese Fähigkeit abnimmt, kommt es zu einer Reihe von altersabhängigen Krankheiten.(47) Zum Zweck der Gewebserhaltung stehen gewebsspezifische adulte Stammzellen zur Verfügung. Diese befinden sich in einem Ruhezustand und können bei Bedarf wieder in den Zellzyklus eintreten.(48) Stammzellen sind undifferenzierte Vorläuferzellen, welche die Fähigkeit haben, sich in verschiedene spezialisierte Zellen zu differenzieren, sogar wenn das Wachstum des Gewebes schon abgeschlossen ist.(49) Eine schlechte Regulation des Ruhezustandes kann dazu führen, dass die Stammzellpopulation abnimmt.(50) Das Verhalten der Stammzellen wird u.a. durch systemische Signale beeinflusst, die auf Stoffwechsel und Ernährungszustand reagieren. Die Kalorienrestriktion scheint die Erhaltung dieser Stammzellen zu fördern.(51) So konnte ein positiver Effekt auf Stammzellen des hämatopoetischen Systems (52), der Paneth-Zellen des Darms (53) und des muskuloskelettalen Systems festgestellt werden.(54) Im Gehirn befinden sich Stammzellen im Gyrus Dentatus des Hippokampus und in der subventrikulären Zone des lateralen Ventrikels.(55) In einer CR-Studie an Mäusen konnte der

Einfluss einer niedrigkalorischen Diät auf Neurone beobachtet werden, allerdings nur an weiblichen Mäusen. Bei Weibchen der Interventionsgruppe wurde eine erhöhte Teilungsrates der Stammzellen im Gyrus Dentatus und damit eine erhöhte Neurogenese gemessen.(56) In einer anderen Studie von Lee et al. wurde die erhöhte Anzahl neuer Neuronen in erwachsenen Mäusen eher auf ein besseres Überleben dieser, als auf eine vermehrte Teilung zurückgeführt.(57)

1.3.1.2 Oxidativer Stress

Das Altern der Zelle kann als Resultat von intrinsischen und extrinsischen Noxen (z.B. infektiöse Erreger oder Schadstoffe in Nahrungsmitteln) gesehen werden.(58) Die metabolischen Prozesse einer Zelle führen neben wichtigen selbsterhaltenden Prozessen auch zu einer Produktion von freien Radikalen (ROS), wie OH und OH₂. Die Atmungskette in den Mitochondrien, die für die ATP-Produktion essentiell ist (eine Art Energie-währung der Zelle), scheint dabei die wichtigste intrinsische Quelle der Noxen zu sein. Diese können Zellorganellen, die DNA sowie andere Makromoleküle angreifen, sie schädigen und sind auf diese Weise am Alterungsprozess beteiligt.(59, 60)

Hormesis (altgriech. Anregung, Anstoß; engl. *adaptive response*) geht auf Paracelsus zurück und beruht auf der Hypothese, dass für einen Organismus schädliche Prozesse in einer geringen Menge einen vorteilhaften Effekt haben können. Eine Kalorienrestriktion in kontrolliertem Maße scheint, insoweit theoriekonform, eine lebensverlängernde Wirkung auf den Organismus zu haben. Dies ist in verstärkt aktivierten Abwehrmechanismen gegen extrinsische und intrinsische Noxen begründet.(58) So kommt es u.a. zu einer erhöhten Produktion bestimmter Hitzeschockproteine unter CR. Das Hitzeschockprotein 70 ist dabei im menschlichen Organismus am stärksten verbreitet. Es bindet an Peptide und kann diese dadurch schützen, es hilft auch beim Transfer von Proteinen zwischen Zellorganellen sowie bei der Reparatur von denaturierten Proteinen.(61)

Außerdem scheint die unter CR erhöhte Autophagozytose, ein Selbstreinigungsmechanismus der Zelle, eine wichtige Rolle in ihrer lebensverlängernden Wirkung zu spielen. Alte und schlecht funktionierende Organellen können zu einer vermehrten ROS Produktion und somit zu Zellschäden führen. Des Weiteren unterstützt die Autophagozytose das Überleben während einer Hungerperiode, indem sie durch den Abbau überflüssiger Zellbestandteile Aminosäuren für die Glukoneogenese zur Verfügung stellt.(51)

1.3.2 Kalorienrestriktion und das Gedächtnis

Neben der in Abschnitt 1.3.1 beschriebenen lebensverlängernden Wirkung der Kalorienrestriktion, konnten in anderen Tierstudien auch Hinweise auf eine förderliche Auswirkung auf kognitive Leistung beobachtet werden.

In einer Interventionsstudie von Pitsikas et al. wurde der Effekt einer lebenslangen Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis von jungen, erwachsenen und älteren Ratten im Alter von 3, 11 und 25 Monaten untersucht. Dabei wurden die Nager ab dem Alter von drei Wochen in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe geteilt, woraus 6 Gruppen resultierten, drei Altersgruppen für die Intervention und drei Altersgruppen für die Kontrolle. Die Interventionsgruppe wurde einer lebenslangen kalorienreduzierten Diät unterworfen, während die Kontrollgruppe eine Standarddiät erhielt, mit dem Effekt, dass die Interventionsgruppen durchschnittlich ca. 200g weniger als ihre altersentsprechenden Kontrollgruppen wogen. Die verschiedenen Gruppen wurden im vorher festgesetzten Alter bezüglich ihrer Gedächtnisleistung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass in den jüngeren Altersgruppen (3 und 11 Monate) die Interventionsgruppen zu Beginn der kognitiven Testung ähnliche Ergebnisse zeigten, jedoch eine steilere Lernkurve als ihre Altersgenossen hatten. Interessanterweise wurde bei älteren Ratten beobachtet, dass die Interventionsgruppe von Anfang an nicht nur signifikant besser als ihre Vergleichsgruppe abschnitten sondern teilweise sogar gleich gute Ergebnisse wie die jüngeren Kontrollgruppen erreichten.⁽⁶²⁾ Die Studie gibt somit Hinweise auf eine protektive Funktion der Kalorienrestriktion und dem damit verbundenen geringeren Körpergewicht auf das Gedächtnis bei Nagetieren. Ein wichtiger Aspekt dieser Studie ist, dass die Tiere einer lebenslangen Kalorienrestriktion unterzogen wurden. Somit kann ein präventiver Effekt beobachtet werden, es klärt aber nicht die Frage, ob bereits stattgefundenener kognitiver Abbau gemildert oder gar revidiert werden kann. Ähnlich wie bei der in Abschnitt 1.3.1 beschriebenen Studie an Rhesus-Makaken von Colman et al. ⁽⁴⁵⁾. Weiterführend könnte untersucht werden, ob bei einer Überführung der Ratten von einer Kalorienrestriktion in eine Standard-Diät die Tiere sich in ihren kognitiven Leistungen ihren Altersgenossen aus der Kontrollgruppe anpassen würden.

In Studien an Menschen konnte auch ein positiver Effekt der Kalorienrestriktion auf die kognitive Leistung beobachtet werden. Eine Studie von A. V. Witte et. al. wurde der Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Gedächtnis bei älteren Menschen un-

tersucht. Dabei wurde beobachtet, dass ältere Personen, welche einer Kalorienrestriktion unterzogen wurden und dabei signifikant Gewicht abnahmen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant höhere Scores in neuropsychologischen Testungen erzielten. Zusätzlich konnte eine signifikante Korrelation der verbesserten kognitiven Leistung mit einer verbesserten Insulinsensitivität beobachtet werden.⁽⁶³⁾ Das interessante dabei ist, dass die Kalorienrestriktion, im Gegensatz zu den meisten Tierstudien, erst im fortgeschrittenem Lebensalter initiiert wurde und nicht lebenslang war, sondern vergleichsweise einen kurzen Zeitraum betraf. ^(45, 62) Es konnte demzufolge beobachtet werden, dass eine Kalorienrestriktion nicht nur eine präventive Funktion für den altersinduzierten kognitiven Abbau erfüllt, sondern einem bereits stattgehabten Abbau auch entgegenwirken kann. Allerdings wurden die Probanden nur unmittelbar nach Beendigung dieser Studie untersucht. Aus diesem Grund wurde die Frage, ob der positive Effekt der Gewichtsreduktion auch nach Beendigung dieser erhalten blieb bzw. bleiben würde, nicht beantwortet. So stellt sich ableitend die Frage nach den Hintergründen dieser Verbesserung: Ist der beobachtete Effekt auf einen reduzierten BMI (bzw. niedrigeres Körpergewicht) oder auf einen Effekt der negativen Kalorienbilanz und daraus resultierende katabole Stoffwechsellage zurückzuführen?

1.3.2.1 Hormesistheorie – Übertragung auf das Gehirn

Insbesondere die zuletzt gestellte Frage nach der Rückführbarkeit des verbesserten Gedächtnisscores auf eine negative Kalorienbilanz legt eine mögliche Verbindung zur bereits vorgestellten Hormesistheorie offen (1.3.1.2). Überträgt man die Grundsätze der Hormesistheorie auf das Gehirn, so stellt die Kalorienrestriktion und der damit verbundene katabole Stoffwechsel den erforderlichen Stressor dar, der im Rahmen einer abwehrenden Reaktion auf den Stressor zu einer neuroprotektiven zellulären Antwort führen kann (siehe Abschnitt 1.3.1.2).

In verschiedenen Studien konnte beobachtet werden, dass eine Kalorienrestriktion bei Nagetieren jedenfalls zu einer Steigerung der Resistenz gegenüber oxidativem Stress führt.⁽⁶⁴⁾ Bei Nagern, die einer solchen Diät unterzogen wurden, konnten im Vergleich zu ihren *ad libitum* (Latein, nach Wunsch; hierdurch wird der freien Zugang zur Nahrung im Gegensatz zu einer Kalorienrestriktion bezeichnet) gefütterten Kollegen, höhere Konzentrationen von Hitzeschockprotein 70 in den Neuronen des Kortex, Hippocampus und Striatum gefunden werden.⁽⁶⁵⁾ In einer weiteren Studie, die sich mit den durch Ka-

lorienrestriktion induzierten Prozessen im Gehirn beschäftigte, konnte an Nagetieren eine Herabregulation von Glukokortikoidrezeptoren im Gehirn beobachtet werden. Eine Aktivierung von Glukokortikoidrezeptoren kann eine neurotoxische Wirkung haben. Eine auf diese Weise beobachtete verminderte Aktivierung könnte folglich neuroprotektiv wirken.(66) Eine weitere neuroprotektive Antwort auf den Stressor – die Kalorienrestriktion – scheint die erhöhte Expression neurotropher Faktoren zu sein, zu denen BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) und GDNF (*glial-derived neurotrophic factor*) zählen. BDNF und GDNF können die Nervenzelle vor exzitotoxischen, metabolischen und oxidativen Angriffen schützen.(67, 68) So wurde bei erwachsenen Rhesus-Affen in einer Interventionsstudie von Maswood et al. nach einer 6-monatigen Kalorienrestriktion im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte BDNF und GDNF Konzentration festgestellt.(67) Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Kalorienrestriktion im zeitlich begrenzten Intervall bei Erwachsenen Tieren neuroprotektive Mechanismen induzieren kann. Im Gegensatz dazu stehen die bereits beschriebenen Interventionsstudien, die sich auf eine langwierige und im jungen Lebensalter induzierte CR konzentrieren und auf deren präventiven Charakter hindeuten.(45, 62) Bei der Frage nach den zugrundeliegenden Mechanismen, bleibt die Frage, ob eine negative Energiebilanz und ein dadurch induzierter kataboler Stoffwechsel eine neuroprotektive Wirkung haben nicht vollständig geklärt. Tatsächlich führt ein kataboler Stoffwechsel, also ein abbauender Stoffwechsel, zur Gewichtsreduktion und so kam es auch in der Studie von Maswood et al. bei den Affen, welche einer Kalorienrestriktion unterzogen waren, zu einer Gewichtsabnahme.(67) Deswegen können aus diesen Daten keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden, ob die beobachteten Effekte auf das schlankere Gewicht an sich oder die negative Kalorienbilanz zurückzuführen ist.

1.3.2.2 Insulinsensitivität als möglicher Wirkungsmechanismus

Ein weiterer Ansatz, um die Wirkungsweise der Kalorienrestriktion zu erklären, könnte in einer verbesserten Insulinsensitivität zu sehen sein. Diese führt zu einer besseren Kontrolle des Blutzuckerspiegels und vermindert das Auftreten von Blutzuckerschwankungen. An dieser Stelle ist relevant, dass Glukose Hauptmetabolit des Gehirns ist. Tatsächlich ist das Gehirn der größte Glukoseverbraucher, wenn der Körper sich im Ruhezustand befindet.(69) Der Glukosebedarf variiert allerdings in den unterschiedlichen zerebralen Regionen. Der Hippocampus mit seinen für das Lernen und das Ge-

dächtnis wichtigen Funktionen gehört zu den Arealen mit dem höchsten Bedarf.(70) Werden komplizierte Aufgaben bewältigt, so steigt der Glukoseverbrauch im Hippocampus.(71)

Sinkt der Glukosespiegel im Blut und somit seine Verfügbarkeit im Organismus, so treten verschiedene Mechanismen in Kraft, um diesen wieder zu erhöhen. Zusätzlich werden Symptome hervorgerufen, um das Individuum zur Nahrungsaufnahme zu animieren. Die wichtigsten endokrinen Mechanismen sind die Hemmung der Insulinausschüttung und die Steigerung der Glukagonsekretion im Pankreas. Glukagon stimuliert die Glukoneogenese und den Abbau des Glykogens, einer Speicherform der Glucose, in der Leber. Außerdem werden über das autonome Nervensystem Hormone wie Adrenalin, Kortison sowie Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, welche auch die Verfügbarkeit der Glukose im Blut erhöhen.(69) Umgekehrt kann der Organismus einen hohen Blutzuckerspiegel senken, wie es z.B. nach der Nahrungsaufnahme der Fall ist. Auch hierbei kommt dem Pankreas eine tragende Rolle zu. Ein hoher Blutzuckerspiegel triggert über verschiedene Mechanismen die Freisetzung von Insulin. Insulin erhöht in der Leber und im Muskel die Glukoseaufnahme. In der Leber steigert es den Aufbau von Glykogen. Die Glykogenolyse und damit eine Glukoseabgabe ins Blut werden gehemmt, aber auch die Glukoneogenese, zu der die Leber fähig ist, wird bei einer Insulinausschüttung infolge einer Glukosebelastung gehemmt.(72)

Mit dem Fortschreiten des Alters kommt es zu einer Abnahme der Glukosetoleranz (IGT, engl. *Impaired Glucose Tolerance*) im Organismus.(73) Neben einer biologischen Alterung sind u.a. Faktoren wie Adipositas, mangelnde körperliche Aktivität und eine geminderte Insulinausschüttung mit dem Altern und der abnehmenden Glukosetoleranz verbunden.(73) Eine sehr große pathophysiologische Rolle spielt dabei die Insulinresistenz im peripheren Gewebe. Diese führt dazu, dass trotz Vorhandenseins von Insulin das periphere Gewebe keine Glucose aus dem Blut aufnehmen kann.(74, 75) Außerdem kommt es zu einer herabgesetzten Empfindlichkeit der Leber auf Insulin. Dies führt dazu, dass die Glukosesynthese der Leber weniger effektiv supprimiert werden kann – ein Prozess, der normalerweise durch orale Glukoseaufnahme provoziert wird.(76) Als Folge kommt es zu erhöhtem postprandialen Glukosespiegel im Plasma sowie zu erhöhten Nüchternglukosespiegel.(77) Die am meisten ausgeprägte Form einer gestörten Glukosetoleranz ist der Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM, engl.: *noninsulin-dependent diabetes mellitus* – nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), bei dem neben der peri-

pheren und hepatischen Insulinresistenz chronisch erhöhte Glukoseplasmaspiegel zu einer endokrinen Pankreasinsuffizienz führen. Abgesehen von einer Assoziation zwischen Adipositas und IGT scheint die Körperfettverteilung eine Rolle zu spielen. Viszerales Fettgewebe wird besonders stark mit einer herabgesetzten Insulinempfindlichkeit in Verbindung gebracht.(78) Eine Interventionsstudie an Nagetieren von Barzilai et al. zeigte einen positiven Einfluss einer Reduktion des viszeralen Fettgewebes durch Kalorienrestriktion auf die hepatische Insulinsensitivität. Interessanterweise nahm die hepatische Insulinsensitivität der Nagetiere nach Beendigung der Kalorienrestriktion und Zunahme von viszeralem Fettgewebe wieder ab. (77) In einer Interventionsstudie am Menschen von Johnson et al. wurde zudem beobachtet, dass eine 16-wöchige Kalorienrestriktion bei übergewichtigen Menschen zu einer Verbesserung der peripheren Insulinsensitivität führte. (79)

IGT und NIDDM sind Risikofaktoren für kognitive Defizite bis hin zur Alzheimerkrankheit. Es wurde beobachtet, dass Hyperglykämien und Insulinresistenz bei Betroffenen mit einer schlechteren Gedächtnisleistung und sogar mit Atrophien in gedächtnisrelevanten Strukturen wie dem Hippocampus in Verbindung gebracht werden.(80, 81)

So gelangt man zu der Frage, ob eine Verbesserung der Insulinsensitivität im Umkehrschluss auch kognitive Defizite im Alter mindern könnte.

Hinweise darauf finden sich in der in Abschnitt 1.3.2 beschriebenen Interventionsstudie von Witte et al.. In dieser konnte Studie an Menschen konnte theoriekonform beobachtet werden, dass eine Verbesserung des Gedächtnisscores signifikant mit einer Abnahme der plasmatischen Insulinspiegel korrelierte.(63) Im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Barzilai et al. (77) und Johnson et al. (79) könnte die verbesserte Insulinsensitivität auch auf eine durch Kalorienrestriktion reduziertes viszerales Fettgewebe zurückzuführen sein und somit die Hypothese unterstützen, dass eine Verbesserung der kognitiven Leistung eher mit einem reduzierten Körpergewicht als mit dem Prozess der Abnahme in Verbindung stehe. Allerdings sind für eine solche Interpretation weitere Studien erforderlich, denn von den hier vorgestellten Daten, konnte zwar beobachtet werden, dass eine Kalorienrestriktion und Verlust von viszeralem Fettgewebe zu einer verbesserten Insulinsensitivität führten und, dass Menschen nach einer Gewichtsabnahme durch Kalorienrestriktion neben besseren kognitiven Leistungen auch erniedrigte plasmatische Insulinspiegel aufwiesen, nicht aber, ob diese positiven Effekte nach Beendigung der Kalorienrestriktion und Rückführung in eine isokalorische Ernährungsweise beständig waren.

1.4 Aktueller Forschungsstand am Menschen

Brain Structure and Obesity (engl. für Gehirnstruktur und Adipositas), eine Querschnittsstudie von Raji et al. aus dem Jahre 2010, untersuchte den Zusammenhang zwischen BMI und Gehirnatrophie bei älteren gesunden ProbandInnen. Das mittlere Alter lag bei 77,3 Jahren zum Zeitpunkt der Messung. Eingeschlossen wurden nur gesunde ProbandInnen, die bis fünf Jahre nach dem Scan nicht an einer Demenz erkrankten. Die ProbandInnen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Normalgewichtige (BMI 18,5-25), Übergewichtige (BMI 25-30) und Adipöse (BMI 30+). Sowohl bei der Gruppe mit übergewichtigen, als auch adipösen ProbandInnen konnte eine negative Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und dem BMI festgestellt werden. In der Gruppe BMI 30+ war die Korrelation zwischen Atrophie und BMI am größten ($r > 0,50$) und betraf hauptsächlich Areale wie den anterioren Gyrus Cinguli oder den Hippokampus. Diese Bereiche sind Teile des limbischen Systems und sind wichtig für die selektive Aufmerksamkeit, Gedächtnisbildung und das Wiedererkennen. Die Ergebnisse deuten darauf, dass Adipositas bei Älteren mit einer stärkeren Atrophie der grauen Substanz einhergeht, als bei Normalgewichtigen und dass sich der BMI umgekehrt proportional zur Masse verhält. Offen bleibt die Frage, ob eine etwaige Reduktion des BMI auch zu einer strukturellen Veränderung führen kann.(38)

Eine Längsschnittstudie aus dem Jahre 2007 von J.H. Kramer et al. untersucht u.a., ob es einen Zusammenhang zwischen der Reduktion von hippocampalem Volumen und einer Verschlechterung der Gedächtnisfunktion gibt. Es wurden 20 Männer und 30 Frauen eingeschlossen, die vor und nach einem Intervall von 45 Monaten untersucht wurden. Die Untersuchung beinhaltete u.a. eine Magnetresonanztomographie, welche das hippocampale Volumen untersuchte sowie eine neuropsychologische Testung, um die Gedächtnisleistung zu untersuchen. Multiple Regressionsanalysen ergaben in den neuropsychologischen Tests einen Zusammenhang zwischen der Reduktion des Hippokampusvolumens und einer Verschlechterung. Diese Studie untersuchte nur den Zusammenhang des hippocampalen Volumens mit der Gedächtnisleistung, nicht allerdings eine eventuelle Beziehung zu anderen physiologischen Parametern, wie BMI, Körperfettanteil oder den Nüchtern-Blutzuckerspiegel.(82)

In der in Abschnitt 1.3.2 erwähnten Studie von A. V. Witte et. al. aus dem Jahre 2009 untersuchte den Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Gedächtnis bei ältere-

ren Menschen. Das durchschnittliche Alter der TeilnehmerInnen dieser Studie betrug 60,5 Jahre. Es wurden drei Gruppen vor und nach einem dreimonatigen Interventionszeitraum hinsichtlich ihrer Gedächtnisleistung untersucht. Zwei Gruppen wurden einer Intervention unterzogen (Gewichtsabnahme, n=19) oder vermehrter Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (n=20). Die dritte Gruppe war eine Kontrollgruppe (n=10). Die Gewichtsreduktionsgruppe nahm in dieser Studie signifikant ab, $F(2,36)=7,25$, $P=0,002$; $t(18) = 3,24$, $P = (0,005)$. Die Gewichtsreduktionsgruppe war die einzige der drei Gruppen, deren Ergebnisse der neuropsychologischen Tests sich nach der dreimonatigen Intervention verbesserten. Eine Verbesserung des Gedächtnisscores korrelierte signifikant mit einer Abnahme der plasmatischen Insulinspiegel. Zudem hat man einen statistischen Trend zur inversen Korrelation zwischen Gedächtnisscores und Nüchtern-glukosespiegeln sowie zur inversen Korrelation der verbesserten Ergebnisse und dem hs-CRP Wert im Blut beobachtet. Es wurden in dieser Studie keine Veränderungen der BDNF-, IGF-1- und IL-1 β -Werte im Blut beobachtet. Die reduzierten Insulinspiegel sollten eine erhöhte Insulinsensitivität zur Folge haben. Eine Reduktion des hs-CRP Wertes deutete auf eine Herabregulierung von Entzündungsprozessen hin.⁽⁶³⁾ Wittes et al. Studie gibt Hinweise auf den positiven Einfluss einer Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis. Die Frage, ob der positive Effekt der Gewichtsreduktion auch nach Beendigung dieser erhalten blieb, wurde in dieser Studie nicht beantwortet. Die daraus folgende Fragestellung, ob eine katabole Stoffwechsellage oder der kleinere BMI sich positiv auf das Gedächtnis auswirken können, wurde auch nicht geklärt.

1.5 Zusammenfassung und Hinführung zur Fragestellung

Demenzielle Erkrankungen sind in unserer fortschreitend alternden Gesellschaft ein wichtiges Krankheitsbild, das als unheilbar gilt. Wenn man den demografischen Wandel betrachtet und die Beobachtung anstellt, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für eine Demenz ist, liegt die Vermutung nahe, dass diese Krankheit in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen wird. Indessen gibt es weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz, die im Gegensatz zum Alter beeinflussbar sind. Dazu gehört u.a. Adipositas im mittleren Lebensalter.

Auf der anderen Seite gibt es Studien, in denen beobachtet wurde, dass Veränderungen wie leichte kognitive Einschränkungen einer demenziellen Erkrankung schon um Jahrzehnte vorausgehen können. Die lange Entwicklung der Krankheit und die Risikofaktoren legen die Frage nach einer möglichen Prävention nahe. Ein Ansatz wäre die Möglichkeiten dem kognitiven Abbau entgegenzuwirken, bevor es zu der Entwicklung einer Demenz käme. Die Frage, ob es eine Möglichkeit gibt, diese durch eine Behandlung der Risikofaktoren zu beeinflussen, so dass sie klinisch nicht oder erst später symptomatisch wird, kann mit der derzeitigen Studienlage noch nicht beantwortet werden.

Insbesondere ist nicht geklärt, ob eine Verringerung des Körpergewichts bei Adipositas sich präventiv auswirken könnte. Studien zur CR weisen darauf hin, dass eine Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion in Verbindung mit verbesserten kognitiven Leistungen steht. Allerdings konnten diese Studien bisher nicht klären, ob tatsächlich das geringe Endgewicht damit zusammenhängt und daraus resultierende positive Effekte auf den Stoffwechsel, wie z.B. auf den Insulin- und Glukosestoffwechsel, oder aber andere Prozesse entscheiden sind, wie zum Beispiel eine Förderung neuroprotektiver Mechanismen, welche durch eine negative Energiebilanz induziert werden können. Um dies weiter zu klären, ist es notwendig zu untersuchen, ob die beobachteten positiven Effekte der CR auch in einer anschließenden Phase der Gewichtsstabilität beständig sind. Dadurch könnten erste Rückschlüsse gezogen werden, ob das anschließend stabil gehaltene niedrigere Körpergewicht oder die nicht mehr bestehende katabole Stoffwechsellage im Zusammenhang mit den verbesserten kognitiven Leistungen stehen.

Da die Literatur zum gegenwärtigen Zeitpunkt, laut Kenntnisstand der Autorin, keine wegweisenden Ergebnisse bietet, sind weiterführende Untersuchungen notwendig.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Fragestellung, ob eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen, gesunden älteren Frauen zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führt. In dieser Hinsicht soll untersucht werden, ob ein niedrigeres Gewicht selbst oder ob möglicherweise der Prozess der Gewichtsabnahme einen positiven Effekt auf das Gedächtnis haben kann.

Anknüpfend an das oben Gesagte ergeben sich die Thesen, die in dieser Arbeit erörtert werden sollen:

- 1) Eine Gewichtsreduktion bei Frauen im postmenopausalen Alter kann sich positiv auf die Gedächtnisfunktion auswirken.
- 2) Dieser positive Einfluss wird nicht durch eine Verbesserung der Stimmungslage durch das verbesserte Körperbild hervorgerufen.
- 3) Die Verbesserung der Gedächtnisleistung wird über einen Zeitraum der isokalorischen Ernährung und Gewichtsstabilisierung nicht erhalten.

Methoden

2.1 Studiendesign

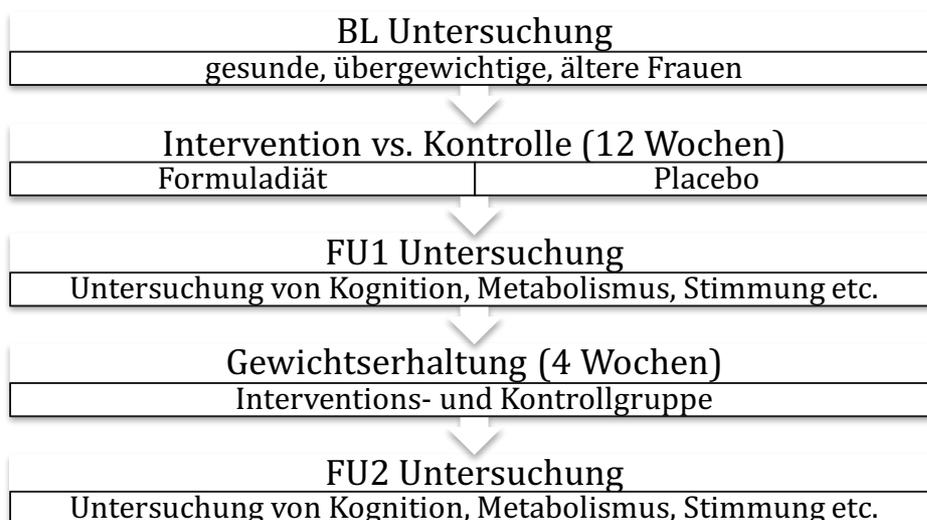
2.1.1 Ziel der Studie und prinzipieller Aufbau

Das Ziel der durchgeführten Studie war die Untersuchung des Einflusses einer Gewichtsreduktion auf die kognitive Leistung. Zu diesem Zweck wurde eine kontrollierte Einfachblindstudie an älteren, gesunden und übergewichtigen Frauen durchgeführt. Diese wurden in zwei Gruppen eingeteilt, eine Interventions- und eine Kontrollgruppe. Die Einteilung erfolgte durch Randomisierung.

Die Interventionsgruppe wurde über einen Zeitraum von acht Wochen einer Kalorienrestriktion in Form einer Formuladiät unterzogen, gefolgt von 4 Wochen kalorienreduzierter Ernährung. Dies sollte zu einer mindestens 10%-gen Gewichtsreduktion führen. Die Kontrollgruppe wurde instruiert ihre Ernährungsgewohnheiten über diesen Zeitraum nicht zu verändern. Nach 3 Monaten schloss sich ein einmonatiges Intervall an, in dem alle Probandinnen ihr Gewicht stabil halten sollten.

Die kognitive Leistungsfähigkeit sowie andere metabolische und psychologische Befunde wurden zu drei Zeitpunkten gemessen: zu Beginn der Studie (Baseline, BL), nach dreimonatiger Intervention bzw. Ernährungsstabilität (Follow-up 1, FU1) und nach einem Monat der Gewichterhaltung (Follow-up 2, FU2; siehe Abbildung 1, Studiendesign).

Abbildung 1, Studiendesign



2.1.2 Kooperation

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Ergebnisse sind Teil einer größeren Studie, die zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit noch durchgeführt wird. Diese Studie trägt die Bezeichnung „Analyse von hormonellen und metabolischen Effekten einer negativen Energiebilanz auf die Regulation der Muskelmasse und -funktion“. Sie wird von Herrn Prof. Dr. med. J. Spranger geleitet¹. Die Studie wird am Campus Berlin Buch (CBB) seit Februar 2012 in Form einer randomisiert-kontrollierten Längsstudie durchgeführt. Der Austausch zwischen den beiden Arbeitsgruppen bezieht sich nicht nur auf die Probandenpopulation selbst, sondern auch auf etwaige Untersuchungsergebnisse.

Somit gibt es zwei Standorte der Datenerhebung, nämlich Campus Berlin Buch und Campus Charité Mitte (CCM). Da die meisten der hier verwendeten Daten am Campus Charité Mitte erhoben wurden, werden diese Untersuchungen ausführlicher erklärt.

2.2 Probandenpopulation

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zielpersonen der Rekrutierung waren gesunde postmenopausale Frauen mit einem BMI von $>27\text{kg/m}^2$, das heißt Frauen, die nach WHO Klassifikation zumindest als übergewichtig gelten (Normalgewicht: BMI 18,5-24,99)(31). Das Alter wurde mit einer Obergrenze von 80 Jahren festgelegt. Es wurden nur Probandinnen eingeschlossen, die krankenversichert sind, um Zufallsbefunde auch abklären zu können.

Die Kriterien wurden gewählt, um Teilnehmerinnen auszuschließen, deren Erkrankungen eine Teilnahme am Interventionsprogramm verhindern, deren gesundheitlicher Zustand sich im Rahmen der Intervention verschlechtern könnte oder deren Erkrankungen und Gewohnheiten einen Einfluss auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung haben könnten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1: Einschlusskriterien, und Tabelle 2: Ausschlusskriterien, dargestellt:

¹ Anschrift: Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin und Deutsches Institut für Ernährung.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Zielgruppe

<i>Alter</i>	Postmenopausal, bis 80 Jahre
<i>Body-Mass-Index</i>	> 27kg/m ²
<i>Händigkeit</i>	Rechts

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Erkrankungen

Schwere unbehandelte internistische Erkrankungen
Schilddrüsenunterfunktion
Diabetes mellitus, IGT (Impaired glucose tolerance)
Maligne Erkrankungen
Systolischer Blutdruck über 180 mmHg, diastolischer Blutdruck über 110 mmHg
Nahrungsmittelallergie, spezielle Diäten
Medikamentöse Therapie mit Effekten auf die Energiehomöostase

Neurologische Erkrankungen

Demenz (MMSE<26P)
Zentrale neurologische Symptome
Pathologischer MRT-Befund (alter Infarkt, strukturelle Störung des Neurokraniums)
Maligne Erkrankungen
Multiple Sklerose
Parkinson

Psychiatrische Störungen

Aktuelle Psychiatrische Erkrankung
Aktuell antipsychotische, antidepressive oder (anti)dopaminerge Medikation
Depression

Lebensstilfaktoren

Änderung der Rauchgewohnheit in den letzten drei Monaten
Erfolgreiche Abnahmeversuche und Gewichtsveränderung über 5kg in letzten drei Monaten
Alkoholkonsum (>50g-Tag)

Sonstige

Teilnahme an anderen Studien

2.2.2 Rekrutierung

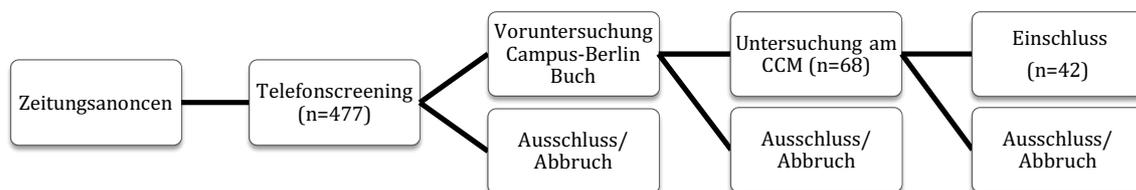
Die Probandinnen wurden unter Mithilfe der Autorin durch Mitarbeiter von Herrn Prof. Dr. med. J. Spranger am Campus Berlin Buch rekrutiert. Es kam auf zwei Ebenen zu einem Ein-, bzw. Ausschluss von Probandinnen. Alle im Campus Berlin Buch eingeschlossenen Probandinnen, die sich zur Teilnahme bereit erklärten, wurden am Campus Charité Mitte erneut befragt und neurologisch untersucht. Es wurden nur jene Probandinnen in die Studie am CCM aufgenommen, die sich auf beiden Etappen qualifizierten.

Die Probandinnen wurden mittels Zeitungsannoncen geworben. Insgesamt wurden vier Annoncen aufgegeben, auf die sich Interessierte telefonisch melden konnten. Mit all denen, die sich auf die Annonce meldeten, wurde ein ausführliches Telefonscreening durchgeführt. Hierbei wurden Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert, außerdem wurden die Personen auch über den Ablauf und die Ziele der Studie informiert. Sie wurden darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme freiwillig und zu jedem Zeitpunkt widerrufbar sei und dass die Teilnahme an den Untersuchungen im CCM nicht für die Teilnahme in der metabolischen Studie zwingend sei. Des Weiteren wurde darüber informiert, dass man sowohl der Interventions- als auch der Placebo-Gruppe durch ein Randomisierungsverfahren zugeteilt werden könne. Es wurden insgesamt 477 potentielle Kandidatinnen kontaktiert.

78 Personen, die sich durch das Telefonscreening als geeignet herausstellten, wurden zu einer Voruntersuchung zum CBB eingeladen und als geeignete Kandidaten eingestuft. Von diesen wurden nach der Voruntersuchung 68 Probandinnen in die Studie aufgenommen. Diejenigen, die sich in der Voruntersuchung durch die Ein- und Ausschlusskriterien qualifizierten (siehe Abschnitt 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien), bekamen einen Termin zur Baseline Untersuchung im CCM. Hier wurde bestimmt, ob sie sich auch für diesen Teil der Studie eigneten. Die Probandinnen wurden neurologisch untersucht und befragt. Alle Probandinnen willigten schriftlich in eine Teilnahme an der Studie ein. Auf diese Art qualifizierten sich 58 Probandinnen. Im Laufe der Studie schieden weitere sieben Personen ohne Angabe von Gründen und drei Personen we-

gen Krankheit aus. Weitere sechs Probandinnen schieden im Verlauf der Studie aus, weil sie die Ansprüche der Intervention nicht erfüllten (Abnahme von weniger als 10%; Gewicht verloren obwohl sie in der Kontrollgruppe waren). Die in dieser Arbeit untersuchte Population besteht aus 42 Probandinnen, wobei 23 der Interventionsgruppe und 19 Probandinnen der Kontrollgruppe angehören (siehe Abbildung 2, Rekrutierungsablauf).

Abbildung 2, Rekrutierungsablauf



2.3 Untersuchungen

2.3.1 Untersuchungen am Campus Berlin-Buch

Da die meisten der ausgewerteten Daten am Campus Charité Mitte erhoben wurden, wird an dieser Stelle zwecks Vollständigkeit nur ein Überblick über die am Campus Berlin Buch durchgeführten Untersuchungen gegeben.

Probandinnen, die sich durch das Telefoncreening qualifizierten, wurden zu einem Ersttermin eingeladen. Es wurde ein internistischer Status erhoben zur Überprüfung des gesundheitlichen Zustandes jeder Probandin. Außerdem wurden Blutdruck, Gewicht und Größe bestimmt. An weiteren fünf Untersuchungstagen wurden u.a. der Körperfettanteil durch Bioimpedanz und der Grundumsatz in einer Respirationkammer bestimmt. Zusätzlich wurden Blut-, sowie Urin- und Stuhluntersuchungen durchgeführt. Es wurden metabolische Parameter erhoben wie z.B. der HbA1C und der orale Glukosetoleranztest. Außerdem wurde eine Mikrodialyse durchgeführt, um das metabolische Verhalten des Fettgewebes zu untersuchen.

2.3.2 Untersuchungsablauf am Campus Charité Mitte

Der Ablauf der Untersuchungstermine war zu den drei Messzeitpunkten BL, FU 1 und FU2 identisch. Der Ablauf des ersten Termins wird exemplarisch beschrieben.

Die Teilnehmerinnen wurden vor ihrem Termin telefonisch kontaktiert und über den Ablauf aufgeklärt sowie darum gebeten, sich im nüchternen Zustand am jeweiligen Morgen im Campus Charité Mitte einzufinden. Weiterhin wurden ihnen per Post die Einwilligungserklärung sowie Fragebögen zur Langzeitstimmung zugeschickt. Letztere sollten von den Studienteilnehmerinnen zu Hause ausgefüllt und zum Untersuchungstag mitgebracht werden. Nur einmalig wurde die Einwilligungserklärung vor der BL Untersuchung zugeschickt.

Im ersten Teil des Termins fand eine einstündige Magnetresonanztomographie statt. Bei Probandinnen, bei denen kein MRT durchgeführt wurde, wurde sogleich mit dem zweiten Teil des Untersuchungstages begonnen. Es wurde kein MRT durchgeführt bei Probandinnen mit eventuellen Kontraindikationen (Tätowierungen, Metallimplantaten, Klaustrophobie etc.) oder bei Probandinnen, die eine solche Untersuchung nicht wünschten.

Im zweiten Teil wurde den Probandinnen Blut abgenommen und sie wurden medizinisch untersucht. Danach folgte eine halbe Stunde Frühstückspause.

Der dritte Teil des Untersuchungstages enthielt eine Vergabe von Fragebögen zur aktuellen Stimmung, für deren Ausfüllung den Probandinnen ausreichend Zeit gelassen wurde, sowie die Neuropsychologische Testbatterie; diese sind in Abschnitt 2.3.2.3 und 2.3.3 beschrieben. Die Stimmungsfragebögen wurden ausgewertet, um Änderungen in der Stimmung zwischen den Testzeitpunkten zu erfassen. Eine Änderung der Stimmungslage kann sich auf die kognitive Leistung auswirken und muss im statistischen Modell gegebenenfalls adjustiert werden. Die neurologische Testbatterie fand zu normierten Bedingungen statt, um äußere Einflüsse auf die Ergebnisse zu minimieren. Für die Durchführung wurde ein reizarmer Raum gewählt. Die Testung fand immer am Vormittag statt, um tageszeitlichen Schwankungen vorzubeugen. Zyklusbedingte Schwankungen können ausgeschlossen werden, da nur postmenopausale Frauen in die Studie eingeschlossen wurden.

2.3.2.1 **Medizinische Untersuchung**

Alle Probandinnen wurden medizinisch untersucht; dies umfasste folgende Punkte:

- Blutdruck (mmHg), Puls (1/min);
- Gewicht (kg);
- Größe (cm);
- Bauchumfang (cm);

- Ausführliche neurologische Untersuchung inklusive MMSE;
- Ausführliche Anamnese;
 - Regelmäßige Medikation;
 - Vorerkrankungen;
 - Operationen;
 - Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum.

Blutdruck und Puls wurden mehrfach gemessen. Für die Analyse wurden Werte verwendet, die nach Ende der neuropsychologischer Testung und somit nach anderthalb Stunden körperlicher Ruhe erhoben wurden. Alle Probandinnen wurden im nüchternen Zustand, bekleidet, jedoch ohne Schuhe, mittels derselben geeigneten Waage gewogen.

Die *Mini-mental State Examination* (MMSE, engl. für Mini-Mental-Status-Test) ist ein kognitiver Test, der im klinischen Alltag angewandt wird, um grobe Störungen der kognitiven Funktion zu erkennen.(83)

2.3.2.2 **Demografische Daten**

Folgende demografische Daten wurden erhoben:

- Alter;
- Bildungsjahre;
- Höchster Schulabschluss;
- Beruf.

2.3.2.3 **Psychologische Testbatterie und Stimmung**

2.3.2.3.1 **Beck-Depressions-Inventar (BDI)**

Das BDI erfasst die Schwere depressiver Symptomatik durch Selbstbeurteilung. In dieser Studie wurde das BDI dazu verwendet, um Personen zu erkennen, die möglicherweise an Depressionen leiden. Der Fragebogen setzte sich aus 21 Items zusammen. Jedes Item widmete sich einem depressiven Symptom und wurde mit einer vierstufigen Skala, von 0 bis 3, bezüglich seines Auftretens in den letzten Wochen sowie seiner Intensität beurteilt. Als Ergebnis ist ein Summenwert zwischen 0 und 63 möglich. Ein Score von 18 und darüber gilt als klinisch relevant. Die Probandinnen wurden gebeten, den Fragebogen zuhause und zeitnah des Untersuchungstermins zu bearbeiten.

Das BDI ermöglicht jedoch keine eindeutige Diagnose einer Depression. Probandinnen mit einem erhöhten Score (≥ 18) wurden bezüglich ihrer depressiven Symptomatik und depressiven Vorgeschichte befragt. Es wurde individuell entschieden, ob bei einer Patientin eine Depression ausgeschlossen werden konnte. Wenn eine Depression nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde die Probandin gemäß den oben beschriebenen Kriterien aus der Studie ausgeschlossen; die über die betroffene Probandin bereits erhobenen Daten wurden nicht in der Auswertung dieser Studie berücksichtigt. (84)

2.3.2.3.2 **Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)**

Der PANAS ist ein Fragebogen, der die gegenwärtige Stimmung untersucht. Er besteht aus einer positiven (PA) und einer negativen Affektskala (NA). Jede Skala besteht jeweils aus 10 Items. Anhand der insgesamt 20 Items können die Probandinnen ihre Stimmung einschätzen, indem sie an jedes der Items einen Wert von 1 (= gar nicht) bis 5 (= äußerst) vergeben.

Der Wert der positiven Affektskala gibt den Grad der freudigen Erregung, Aktivität und Begeisterung wieder. Ein niedriger Wert auf dieser Skala ist als Hinweis auf Traurigkeit und Lethargie zu sehen. Die negative Affektskala spiegelt in hohen Werten eine ängstliche Stimmungslage, Gereiztheit und Verärgerung wieder. Im Gegensatz dazu stehen niedrige Werte für Ruhe und Gelassenheit. Es wurden Faktorenanalysen an großen Probandenkollektiven durchgeführt, die zeigen konnten, dass PA und NA nahezu unabhängige Eigenschaften der Stimmung erfassten. Ein hoher PA korreliert nicht unbedingt mit einem niedrigen NA und umgekehrt.

Der PA und NA wurde am Tag der Untersuchung unmittelbar vor der neuropsychologischen Testung erhoben. Die Ergebnisse der PA und NA wurden als mögliche Kovariaten in die Analyse miteinbezogen, um den Effekt der Gemütsverfassung auf die neuropsychologischen Ergebnisse in der statistischen Analyse zu reduzieren.

2.3.2.3.3 **State-Trait-Angst-Inventar (STAI)**

Das State-Trait-Angst-Inventar erfasst Angst als Zustand (*state*) und Eigenschaft (*trait*). Die Zustandsangst bezieht sich auf Emotionen wie Anspannung, Besorgtheit, Nervosität und innere Unruhe, während es bei der Angst als Eigenschaft um die stabile, interindividuell verschiedene Neigung geht, Situationen als bedrohlich zu bewerten.

Der Test ist in Form von zwei Fragebögen konzipiert, wobei einer der Erfassung des State und der andere der Erfassung des Trait dient. Jeder Fragebogen besteht aus 20 Feststellungen zur Selbsteinschätzung, die mit einem Wert von 1 bis 4 in ihrer Ausprägtheit bewertet werden können. Im State-Fragebogen sind 10 Aussagen in Richtung Angst und 10 Aussagen in Richtung Angstfreiheit gestellt. Der Trait-Fragebogen enthält 13 Fragen in Richtung Angst und 7 Fragen in Richtung Angstfreiheit. Zur Auswertung werden die Summenwerte der beiden Skalen herangezogen. Die Werte der Fragen zur Angstfreiheit werden invertiert und können in den Summenwert eingerechnet werden. In jedem Test kann eine Punktzahl zwischen 20 (Nichtvorhandensein von Angst) und 80 (maximale Intensität des Gefühls) erreicht werden.

Die Probandinnen wurden gebeten, den Trait-Test (STAIG X2) zeitnah vor der Untersuchung zuhause auszufüllen. Der State Fragebogen (STAIG X1) wurde von den Probandinnen unmittelbar vor der neuropsychologischen Testung ausgefüllt.

Die Summenscores werden zwischen den Zeitpunkten miteinander verglichen, um – wie beim PANAS – mögliche Auswirkungen der Stimmung auf die Performance in der neuropsychologischen Testung zu erkennen und gegebenenfalls als Kovariate in die statistische Analyse einfließen zu lassen.⁽⁸⁵⁾

2.3.3 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Testbatterie ist eine Zusammenstellung international anerkannter Tests, deren Validität und Reliabilität an großen Stichproben bestätigt wurde. Sie wurden als letzter Punkt des Untersuchungstages nach einer halbstündigen Frühstückspause durchgeführt. Der Ablauf war standardisiert und fand in reizarmer Umgebung statt.

Folgende Tests wurden dabei verwendet:

- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT);
- Alters-Konzentrations-Test (AKT);
- Zahlenspanne vorwärts und rückwärts;
- Trailmaking Test A und B (TMT-A, TMT-B);
- Farb-Wort-Interferenztest (FWIT);
- Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)¹.

Im Weiteren wird der VLMT näher beschrieben, dessen Ergebnisse die Gedächtnisleistung abbilden und somit das zentrale Thema dieser Arbeit darstellen.

2.3.3.1 Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest

Der Verbale Lern-und Merkfähigkeitstest (VLMT) überprüft das verbale deklarative episodische Gedächtnis. Mit diesem Test sollen die vier Bereiche Lernfähigkeit, verzögerter Abruf, Konsolidierung und Wiedererkennung gemessen werden. Jede dieser Fähigkeiten entspricht einer Etappe der Testung. Der VLMT besteht aus einer Lern- und einer Interferenzliste, welche jeweils 15 Wörter beinhalten. Diese sind voneinander semantisch unabhängig. Zusätzlich existiert eine Wiedererkennungsliste mit den Lernwörtern und weiteren 10 Wörtern, die diesen semantisch ähneln sowie 10 Wörtern, die ihnen phonetisch ähneln. Der VLMT ist in drei Parallelversionen verfügbar.

Der Test beginnt mit einer Lernphase, in der die Lernliste fünfmal in normierter Geschwindigkeit und gleichbleibender Betonung vorgelesen wird. Die Probandin weiß, dass sie nach jedem Durchgang gebeten wird, alle gemerkten Wörter zu wiederholen. Die Reihenfolge ist dabei bedeutungslos. Nach jeder Runde wird die Anzahl der von der Probandin gemerkten Wörter notiert. Anschließend werden die Ergebnisse der fünf Runden summiert. Das Ergebnis dieses Abschnitts wird als **Lernfähigkeit** der Probandin interpretiert und wird mit den Lernergebnissen der anderen Probandinnen verglichen.

Nach der Lernphase wird zur Ablenkung die Interferenzliste vorgelesen, wobei wieder gebeten wird, sich möglichst viele Worte zu merken und diese am Ende der Präsentation zu wiederholen. Es folgt ein vorher nicht angekündigter sechster Abruf der Lernliste. Als nächstes wird die Testung für 30 Minuten unterbrochen, wobei die Probandin mit anderen Aufgaben abgelenkt wird und nicht weiß, dass weitere Teile des Tests noch folgen werden. Nach der Unterbrechung wird erneut um das Wiederholen von möglichst vielen Wörtern aus der Lernliste gebeten. Diese Werte dienen der Bestimmung des **verzögerten Abrufes**. Dabei wird gemessen, an wie viele Worte sich die Probandin nach einer 30-minütigen Unterbrechung erinnern kann.

Die Differenz der Wortanzahl des fünften Durchganges der Lernphase und der Anzahl der erinnerten Wörter nach 30 Minuten wird als **Konsolidierungsfähigkeit** gewertet. Das ist die Anzahl der Worte, die in den 30 Minuten Unterbrechung vergessen worden sind. Hat die Probandin viele Worte vergessen, so hat sie einen hohen Punktwert. Je geringer der Wert ist, umso besser ist die Konsolidierungsfähigkeit.

Zuletzt wird die Wiedererkennungsliste verbal präsentiert, wobei die Probandin mit Ja-/Nein-Antworten bestimmen soll, ob das Wort Teil der Lernliste war. Von der Summe der richtig erkannten Wörter wird die Anzahl der fälschlicherweise von der Probandin benannten Elemente subtrahiert und ergibt somit den Wert der **Wiedererkennung**.

Bei der Durchführung des Tests wurde darauf geachtet, dass eine Probandin zu den verschiedenen Terminen immer mit einer anderen Version getestet wurde, um einen Übungs- und Lerneffekt zu vermeiden. Außerdem wurde die Reihenfolge der Versionen jeder Probandin zufällig zugeteilt, so dass Ergebnisunterschiede im Kollektiv aufgrund einer unterschiedlichen Schwierigkeit der Versionen vermieden wurden.⁽⁸⁶⁾

2.4 Intervention

2.4.1 Interventionsgruppe

Die Intervention bestand aus zwei Teilen: einer Gewichtsreduktionsphase, welche drei Monate dauert und zwischen Zeitpunkt BL und FU 1 stattfand sowie einer Gewichtserhaltungsphase von einem Monat, welche anschließend zwischen Zeitpunkt FU 1 und FU 2 stattfand.

Die Begleitung und Beratung wurden durch eine Ernährungsberaterin durchgeführt; sie traf sich regelmäßig mit den Probandinnen und leitete diese an. In der Phase der Gewichtsreduktion fanden wöchentliche Treffen in kleinen Gruppen mit drei bis zehn Personen statt. In den ersten zwei Monaten der Gewichtsreduktion wurden die Teilnehmerinnen instruiert, sich ausschließlich von der bereitgestellten Formuladiät Optifast® mit 800kcal/Tag zu ernähren. Die Formuladiät enthält alle wichtigen Vitamine und Spurenelemente, um eine Mangelernährung zu vermeiden. Im dritten Monat der Intervention wurden für die Probandinnen individuelle kalorienreduzierte Ernährungspläne erstellt, welche ca. 500 kcal unterhalb des gemessenen Grundumsatzes lagen. Zuletzt schloss sich eine Phase der Gewichtserhaltung an, in welcher sich die Probandinnen anhand ihres täglichen Energiebedarfs ernährten. In dieser Phase der Intervention fanden alle zwei Wochen Treffen statt.

2.4.2 Kontrollgruppe

Das Augenmerk der Betreuung der Kontrollgruppe lag auf der Erhaltung des initialen Gewichtes. Zu diesem Zweck fanden Treffen mit einer Ernährungsberaterin in kleinen

Gruppen statt. Die Treffen fanden in den ersten drei Monaten in den Wochen 0, 6 und 12 statt. Während der Treffen wurden die Probandinnen über eine gesunde Ernährungsweise anhand der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung informiert, jedoch ohne Anleitung zur Kalorienrestriktion. Der vierte Monat, also die Stabilisierungsphase, verlief analog zur Stabilisierungsphase der Interventionsgruppe.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit dem statistischen Programm „IBM SPSS 22,“ durchgeführt. Die Daten wurden in anonymisierter Form mit „Microsoft Excel 2013“ manuell erfasst.

Für diese Arbeit wurde ein statistisches Signifikanzniveau von $p \leq ,05$ gewählt. Werte, die diese Voraussetzung erfüllten, wurden als statistisch signifikant bezeichnet, wobei Werte mit einem $p \leq ,01$ zusätzlich als statistisch stark signifikant beschrieben wurden.

Die Gruppen wurden statistisch auf eventuelle Ausgangsunterschiede untersucht. Es wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt, um die Normalverteilung zu bestimmen. Ein $p \leq 0,05$ wurde als signifikant angesehen und die Annahme der Normalverteilung verworfen. In manchen Fällen wurde zusätzlich die Schiefe betrachtet, sowie die grafische Darstellung im Histogramm zu Rate gezogen. Die Gruppen wurden im unabhängigen t -Test mit oder ohne Annahme der gleichen Varianz miteinander verglichen.

Für die Analyse der Parameter im Verlauf wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen und Post-hoc-Test angewandt. Die Sphärität wurde mittels des Mauchly-Test untersucht. Ein $p \leq ,05$ wurde als signifikante Abweichung von der Sphärität interpretiert. Für jene Werte wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt. Die Daten wurden auf die Faktoren Zeit und Gruppe mit einander verglichen. Der Faktor Zeit bezog sich auf die drei Messzeitpunkte BL, FU1 und FU2 und der Faktor Gruppe auf die Zugehörigkeit zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe. Auch in diesem Fall wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ gewählt. Im Fall einzelner, nicht vorhandener Werte wurden diese innerhalb einer Kategorie listenweise ausgeschlossen. Das heißt, dass wenn ein Wert der Kategorie, z.B. PANAS P, einer Probandin X zu einem Zeitpunkt der Messung fehlte, keiner der anderen Werte des PANAS P der Probandin X, die an anderen Messzeitpunkten gemessen wurden, in die Analyse einging. Werte anderer Kategorien, wie z.B. der BDI oder der Bauchumfang, waren in diesem Beispielfall nicht betroffen und wurden somit bei der Analyse berücksichtigt.

Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (revidierte Deklaration von Helsinki, 1996) durchgeführt. Die Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin erfolgte am 21.09.2011. Alle Probandinnen² wurden zu Beginn der Studie ausführlich über Charakter und Ziele dieser Studie aufgeklärt. Die Einwilligung zur Teilnahme und pseudonymisierten Analyse der erhobenen Daten wurde mit einer schriftlichen Erklärung festgehalten .

² Um eine Differenzierung verschiedener Populationen zu ermöglichen, werden folgende Plurale in dieser Arbeit verwendet: Probandinnen: eine Population, die sich nur aus Frauen zusammensetzt, Probanden: ausschließlich männliche Teilnehmer, ProbandInnen: Frauen und Männer sind vertreten.

Ergebnisse

3.1 Baseline Parameter

Die Vergleichbarkeit der Gruppen sollte durch eine Analyse der Verteilung von diversen Ausgangswerten gewährleistet sein. Dabei wurde auf demographische, physiologische und psychologische Parameter eingegangen. Die Gruppen unterschieden sich in Hinsicht auf Alter und Bildungsjahre nicht signifikant voneinander. In anthropometrischer Hinsicht gab es keinen signifikanten Unterschied im Gewicht, Bauchumfang und BMI. Weiterhin gab es in den Gruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen den systolischen und diastolischen Blutdrücken.

Die Probandinnen erzielten in Fragebögen, die das Wohlbefinden und die Stimmung untersuchen, wie das Beck-Depression-Inventar, PANAS und STAIG, ähnlich verteilte Werte. Auch die Ergebnisse von Tests, die sich mit den kognitiven Fähigkeiten befassen, wie der Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test und der Mini-mental-Status, waren miteinander vergleichbar (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Die anthropometrischen und psychologischen Parameter nach Interventionsgruppen zum Zeitpunkt BL

	Interventions-Gruppe	<i>n</i>	Mittelwert ± Standardfehler	<i>p</i> ^a
Alter	CR	23	60,30 (±1,18)	,371
	Kontrolle	19	61,74 (±0,99)	
Bildungsjahre	CR	23	15,35 (±0,61)	,593
	Kontrolle	19	14,84 (±0,72)	
Gewicht	CR	23	92,52 (±2,18)	,400
	Kontrolle	19	95,15 (±2,19)	
Bauch- umfang	CR	22	113,66 (±2,25)	,987
	Kontrolle	18	113,61 (±1,80)	
BMI	CR	23	34,53 (±0,89)	,852
	Kontrolle	19	35,21 (±0,84)	
BDI	CR	23	6,78 (±0,97)	,946
	Kontrolle	18	6,68 (±1,08)	
PANAS P	CR	23	32,65 (±1,00)	,273
	Kontrolle	17	36,59 (±1,92)	
PANAS N	CR	23	11,91 (±0,59)	,332
	Kontrolle	17	10,88 (±0,35)	
STAIG X1	CR	23	32,78 (±1,29)	,174
	Kontrolle	17	30,06 (±1,72)	
STAIG X2	CR	23	34,74 (±1,83)	,173
	Kontrolle	17	31,41 (±2,20)	
MWT	CR	23	32,30 (±0,45)	,405
	Kontrolle	19	31,74 (±0,50)	
MMST	CR	23	29,26 (±0,19)	,716
	Kontrolle	19	29,16 (±0,21)	

^aUnabhängige t-Tests mit bzw. ohne Annahme der gleichen Varianz wurden durchgeführt, um statistisch signifikante Gruppenunterschiede festzustellen.

3.2 Intervention

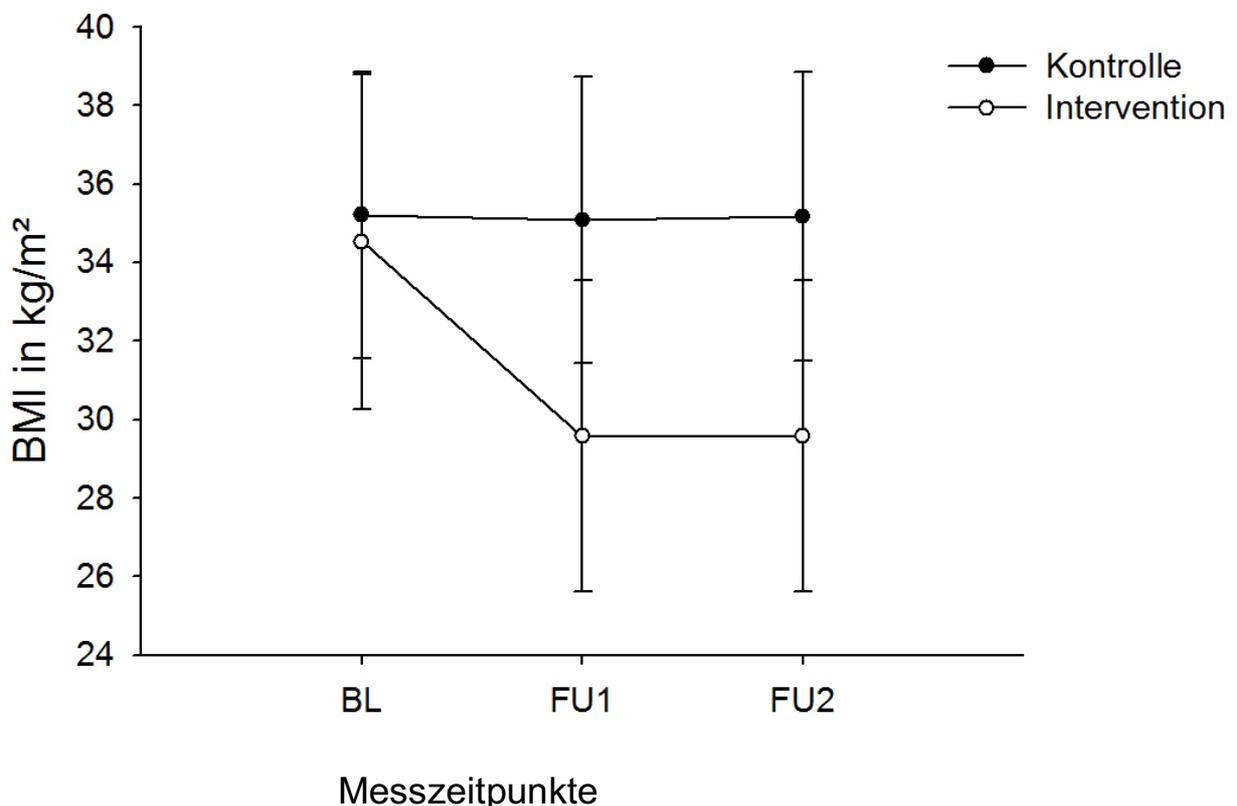
3.2.1 BMI

Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Post-hoc-Analyse durchgeführt, um die Entwicklung des BMI in den Gruppen über die Zeit zu betrachten. Es wurde ein stark signifikanter Effekt des Faktors Zeit festgestellt, $F(1,374; 54,957)=242,610$, $p=,000$ und eine stark signifikante Interaktion der Faktoren Zeit und Gruppe Gruppe, $F(1,374; 54,957)=228,674$, $p=,000$. Es gab einen stark signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $F(1,40)=10,772$, $p=,002$. Unterschieden sich die Gruppen bei der BL nicht signifikant voneinander, so war die durchschnittliche Differenz bei der FU1 $5,506 \text{ kg/m}^2$ ($p=,000$) und bei der FU2 $5,595 \text{ kg/m}^2$ (vergleiche

Tabelle 4 , BMI, Bauchumfang, Interventions- und Kontrollgruppe, Zeitverlauf).

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse des BMIs der Kontrollgruppe konnte beobachtet werden, dass es in der Gruppe keine signifikante Veränderung über die Zeit gab, $F(2,36)=0,283$, $p=,755$ (vgl. Abbildung 3: BMI, Interventions- und Kontrollgruppe, Veränderung über die Messzeitpunkte, Mittelwert \pm Standardfehler).

Abbildung 3: BMI, Interventions- und Kontrollgruppe, Veränderung über die Messzeitpunkte, Mittelwert \pm Standardfehler



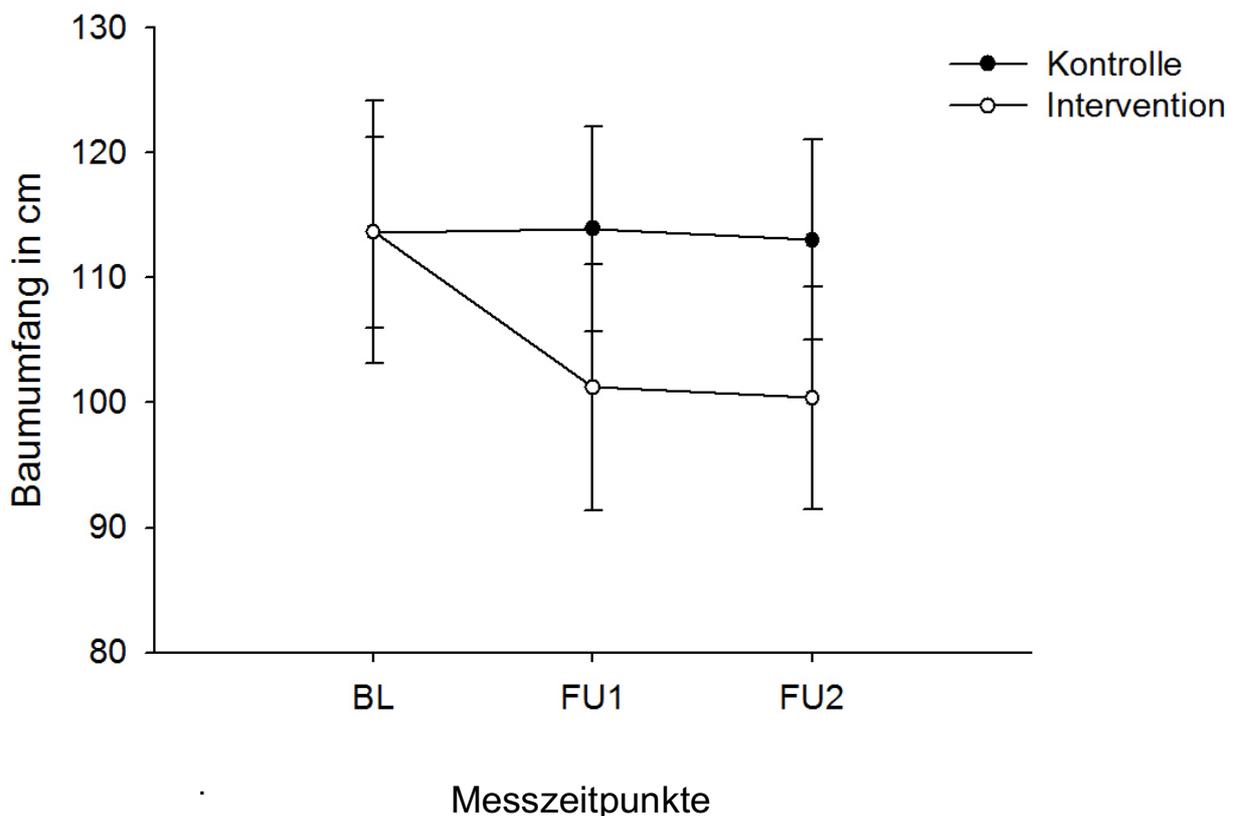
3.2.2 Bauchumfang

Der Bauchumfang der Probandinnen wurde zu allen drei Testzeitpunkten gemessen. Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen stark signifikanten Effekt der Zeit, $F(2, 76)=42,171$, $p=,000$, einen stark signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $F(1, 38)=10,706$, $p=,002$, und eine stark signifikante Interaktion der Gruppen mit der Zeit, $F(2, 76)=44,447$, $p=,000$.

Bei Betrachtung der Post-hoc-Analyse gab es einen stark signifikanten Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Bauchumfang der Gruppen zum zweiten und zum dritten Messzeitpunkt, $p_{FU1}=,000$, $p_{FU2}=,000$. Die Interventionsgruppe hatte zum Zeitpunkt FU1 einen durchschnittlich $13,42 \pm 2,92$ cm kleineren Bauchumfang als die Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt FU2 war der durchschnittliche Bauchumfang der Interventionsgruppe $13,27 \pm 2,73$ cm kleiner im Vergleich mit der Kontrollgruppe (vgl.

Tabelle 4 und Abbildung 4: Bauchumfang, Interventions- und Kontrollgruppe, Veränderung über die Messzeitpunkte, Mittelwert \pm Standardfehler).

Abbildung 4: Bauchumfang, Interventions- und Kontrollgruppe, Veränderung über die Messzeitpunkte, Mittelwert \pm Standardfehler



3.2.3 Blutdruck

Der systolische und diastolische Blutdruck (RR syst. und RR dia.) wurden zu allen drei Untersuchungszeitpunkten in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) gemessen. In einer zweifaktorliellen Varianzanalyse mit Messwiederholung wurden beide Werte in den unterschiedlichen Gruppen über die Zeit betrachtet.

Bei dem systolischen Blutdruck gab es keinen signifikanten Effekt der Zeit, $F(2, 80)=1,772$, $p=,177$ und keinen signifikanten Gruppenunterschied, $F(1, 40)=0,038$, $p=,846$. Es kam zu keiner signifikanten Interaktion der Gruppen mit der Zeit, $F(2, 80)=0,194$, $p=,824$. In der Post-hoc-Analyse gab es zu keinem der Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied.

Die Analyse des diastolischen Blutdrucks ergab keine signifikante Veränderung der Blutdruckwerte über die Zeit, $F(2, 80)=2,532$, $p=,086$ und keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $F(1, 40)=0,057$, $p=,812$. Es gab keine signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Gruppen, $F(2, 80)=0,467$, $p=,629$. In der Post-hoc-Analyse sah man zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten des diastolischen Blutdrucks (vgl.

Tabelle 4 und Abbildung 4: Bauchumfang, Interventions- und Kontrollgruppe,).

Tabelle 4 , BMI, Bauchumfang, Interventions- und Kontrollgruppe, Zeitverlauf

<i>Zeitpunkt</i>	<i>Kalorienrestriktion</i> M ± SD	<i>Kontrolle</i> M ± SD	<i>Differenz</i> M ± SE	<i>p^a</i>
<i>BMI</i> (<i>kg/m²</i>)	<i>n=23</i>	<i>n=19</i>		
BL	34,54 ± 4,26	35,21 ± 3,65	0,678 ± 1,239	,587
FU1	29,58 ± 3,96	35,09 ± 3,66	5,506 ± 1,187	,000
FU2	29,58 ± 3,97	35,17 ± 3,69	5,595 ± 1,192	,000
<i>Bauchumfang</i> (<i>cm</i>)	<i>n=22</i>	<i>n=18</i>		
BL	113,66 ± 10,54	113,61 ± 7,62	0,05 ± 2,97	,987
FU1	100,91 ± 9,93	114,33 ± 8,18	13,42 ± 2,92	,000
FU2	100,07 ± 8,95	113,33 ± 8,12	13,27 ± 2,73	,000

<i>RR syst.</i> (mmHg)	<i>n</i> =23	<i>n</i> =19		
BL	134,91 ± 14,97	132,87 ± 17,13	2,05 ± 4,95	,682
FU1	128,96 ± 12,71	129,84 ± 16,35	0,89 ± 4,48	,844
FU2	131,78 ± 13,59	130,71 ± 14,870	1,07 ± 4,66	,819
<i>RR diast</i> (mmHg)	<i>n</i> =23	<i>n</i> =19		
BL	89,65 ± 8,45	86,63 ± 12,08	3,02 ± 3,18	,347
FU1	83,95 ± 10,68	84,79 ± 17,05	0,83 ± 4,31	,848
FU2	83,39 ± 10,48	83,74 ± 9,71	0,35 ± 3,14	,913

^aEs wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung und Post-hoc-Analyse verwendet, in der Post-hoc Analyse wurden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten dargestellt.

3.3 Stimmung

Es wurden Daten erhoben, um die Stimmungslage der Probandinnen zu erfassen. Die Daten wurden zu den drei Untersuchungszeitpunkten bestimmt und ermöglichen eine Beobachtung der Stimmungsentwicklung über die Zeit. Die verwendeten Tests sind die positive und negative Affektskala (PANAS P und PANAS N) und die State und Trait Angstskala (STAIG X1, X2). Hinzu kommt die Beck-Depressions-Skala, die einen Hinweis auf eine depressive Geistesverfassung gibt. Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen und Post-hoc-Analyse durchgeführt, um den Einfluss der Zeit auf die Gruppen zu ermitteln.

3.3.1 PANAS P

Es wurden die Daten von 23 Probandinnen der Kontrollgruppe und von 18 Probandinnen der Interventionsgruppe erhoben. Es wurde weder ein Effekt der Zeit festgestellt, $F(2, 78)=7,40$, $p=,480$ noch ein Effekt der Gruppe, $F(1,39)=0,293$, $p=,592$. Es wurde eine stark signifikante Interaktion der Faktoren Zeit und Gruppe beobachtet, $F(2,78)=7,63$, $p=,001$. Zu den Zeitpunkten BL und FU1 wurden in der Post-hoc-Analyse numerische, aber nicht signifikante Unterschiede der im PANAS P erzielten Scores be-

obachtet (siehe Tabelle 5: PANAS P, PANAS N, STAI X1 und STAI X2 nach Interventionsgruppe und Messzeitpunkt).

3.3.2 PANAS N

Es standen die Daten von 23 Probandinnen der Kontrollgruppe und von 18 Probandinnen der Interventionsgruppe zur Verfügung. Es konnte kein signifikanter Effekt der Zeit festgestellt werden, $F(1,328; 61,775)=0,677$ $p=,454$ und kein signifikanter Gruppenunterschied, $F(1,39)=2,403$, $p=,129$. Es kam zu keiner signifikanten Interaktion der Gruppen und der Zeit, $F(1,328; 51,775)=0,275$, $p=,669$. Bei der Betrachtung der Post-hoc-Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen an den verschiedenen Messzeitpunkte (siehe Tabelle 5: PANAS P, PANAS N, STAI X1 und STAI X2 nach Interventionsgruppe und Messzeitpunkt).

3.3.3 STAI

Für die Analyse des STAI X1 Wertes standen die Werte von 23 Probandinnen der Interventionsgruppe und 18 Probandinnen der Kontrollgruppe zur Verfügung. Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung und Post-hoc-Analyse wurde bei den Scores des STAI X1 kein signifikanter Effekt der Zeit festgestellt werden, $F(1,635; 63,756)=0,529$, $p=,853$, außerdem wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, $F(1,39)=0,611$, $p=,439$ und keine signifikante Interaktion der Zeit mit den Gruppen beobachtet, $F(1,635; 63,756)=0,529$, $p=,556$).

Die gleiche statistische Methode wurde auch für die Auswertung der Scores des STAI X2 angewandt, dabei standen 23 die Werte von 23 Probandinnen der Interventionsgruppe und 16 Werte von Probandinnen der Kontrollwerte zur Verfügung. Es wurde weder ein signifikanter Effekt der Zeit, $F(2, 74)=,125$, $p=,125$, noch für die Gruppe festgestellt. Allerdings gab es eine stark signifikante Interaktion der Zeit mit den Gruppen, $F(2,74)=7,517$, $p=,001$.

Bei näherer Betrachtung der Messzeitpunkte in der Post-hoc-Analyse (Tabelle 5: PANAS P, PANAS N, STAI X1 und STAI X2 nach Interventionsgruppe und Messzeitpunkt konnten auch zu den einzelnen Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 5: PANAS P, PANAS N, STAI X1 und STAI X2 nach Interventionsgruppe und Messzeitpunkt

	<i>Kalorienrestriktion</i>	<i>Kontrolle</i>	<i>Differenz</i>	<i>p^a</i>
	M ± SD	M ± SD	M ± SE	
<i>PANAS P</i>	<i>n=23</i>	<i>n=18</i>		
BL	32,65±4,83	36,17±7,90	3,52 ± 2,00	,087
FU1	35,13±6,98	32,21±8,18	3,81 ± 2,22	,086
FU2	35,09±7,34	33,26±7,82	2,59 ± 2,30	,268
<i>PANAS N</i>	<i>n=23</i>	<i>n=18</i>		
BL	11,91±2,81	10,83±1,43	1,08 ± 0,73	,146
FU1	11,13±1,46	10,72±1,18	0,41 ± 0,42	,340
FU2	12,30±5,79	10,95±1,34	1,30 ± 1,34	,357
<i>STAI X1</i>	<i>n=23</i>	<i>n=18</i>		
BL	32,78±6,19	29,94±6,90	2,84 ± 2,05	,174
FU1	31,87±6,98	31,47±7,30	0,96 ± 2,21	,933
FU2	32,17±11,72	29,95±7,45	1,58 ± 3,15	,599
<i>STAI X2</i>	<i>n=23</i>	<i>n=16</i>		
BL	34,74±8,80	30,83±9,54	4,49 ± 2,96	,138
FU1	31,78±7,15	32,25 ± 10,08	0,47 ± 2,75	,886
FU2	29,87±8,41	31,69 ± 10,20	1,82 ± 2,99	,546

^aEs wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung und Post-hoc-Analyse verwendet, um eine Veränderung über die Zeit festzustellen.

3.4 Gedächtnis

Es wurde der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) an allen drei Zeitpunkten durchgeführt, um einen Einblick in die Gedächtnisfunktion der Probandinnen zu bekommen. Dabei wurden vier Domänen analysiert: die Lernfähigkeit, der verzögerte Abruf, die Konsolidierung und ein Score, der sich aus der Anzahl der richtig wiedererkannten Wörter und der Anzahl der irrtümlich für zugehörig befundenen Wörter zusammensetzt.

3.4.1 Lernfähigkeit

Die Lernfähigkeit wurde durch einen Summenscore von Wörtern ermittelt, die in mehreren Durchgängen erlernt wurden. Im Weiteren wird dieser Score als VLMT Summe bezeichnet. Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Post-hoc-Analyse durchgeführt. Diese ergab einen stark signifikanten Effekt der Zeit, $F(1,748; 69,932)=35,812$, $p=,000$ und keinen signifikanten Effekt zwischen den Gruppen, $F(1, 40)=3,191$, $p=,082$. Im Weiteren zeigte sie keine signifikante Interaktion der Interventionsgruppen mit der Zeit, $F(1,748; 69,932)=,836$, $p=,424$. In der Post-hoc-Analyse gab es zwischen den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt der BL, wobei die Interventionsgruppe mit $53,09 \pm 7,33$ Punkten im Durchschnitt einen höheren Wert erzielte, als die Kontrollgruppe mit durchschnittlich $47,95 \pm 8,77$ Punkten. Zu keinem weiteren Zeitpunkt gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 6: VLMT Summe, Verzögerter Abruf Konsolidierung, Wiedererkennung, Interventionsgruppen über die Zeit.)

3.4.2 Verzögerter Abruf

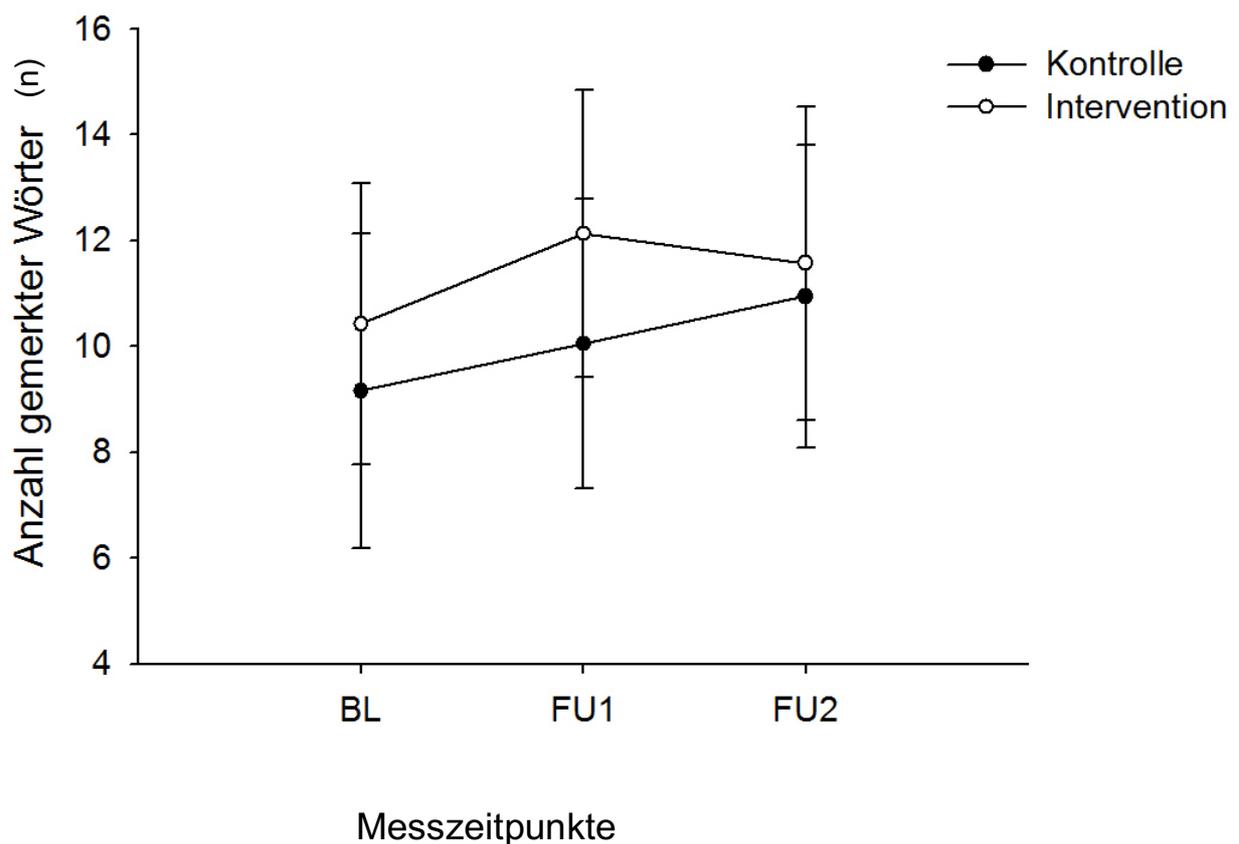
Der verzögerte Abruf wird als Anzahl der Wörter wiedergegeben, an die sich die Probandinnen nach einer Pause von 30 Minuten erinnern konnten. Dabei bedeutet ein hoher Wert, dass sich die Probandin an mehr Wörter erinnern konnte.

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen gab es einen stark signifikanten Einfluss der Zeit, $F(2, 80)=7,342$, $p=,001$ und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $F(1, 40)= 3,315$, $p=,076$. Es konnte keine signifikante Interaktion der Gruppen mit der Zeit festgestellt werden, $F(2, 80)=1,535$, $p=,222$. Bei der Post-hoc-Analyse wurde ein signifikanter Unterschied der erreichten Punktezahl zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt FU1 festgestellt, $p=,018$. Die Interventionsgruppe

erreichte durchschnittlich $2,08 \pm 0,84$ mehr Punkte als die Kontrollgruppe (siehe Tabelle 6)

. Beide Gruppen haben zum letzten Messzeitpunkt, FU2 höhere Werte als zum Zeitpunkt der Baseline (siehe Tabelle 6). Es kann beobachtet werden, dass in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt FU1 durchschnittlich höhere Werte erzielt wurden als zur BL, deren Durchschnitt zum Zeitpunkt FU2 wieder niedriger wurde und dennoch höher blieb als bei der BL. In der Kontrollgruppe kam es zu einer stetigen Zunahme des durchschnittlichen Scores (vgl. Abbildung 5, Veränderung über die Messzeitpunkte).

Abbildung 5, Verzögerter Abruf, Veränderung über die Messzeitpunkte, Mittelwert \pm Standardfehler



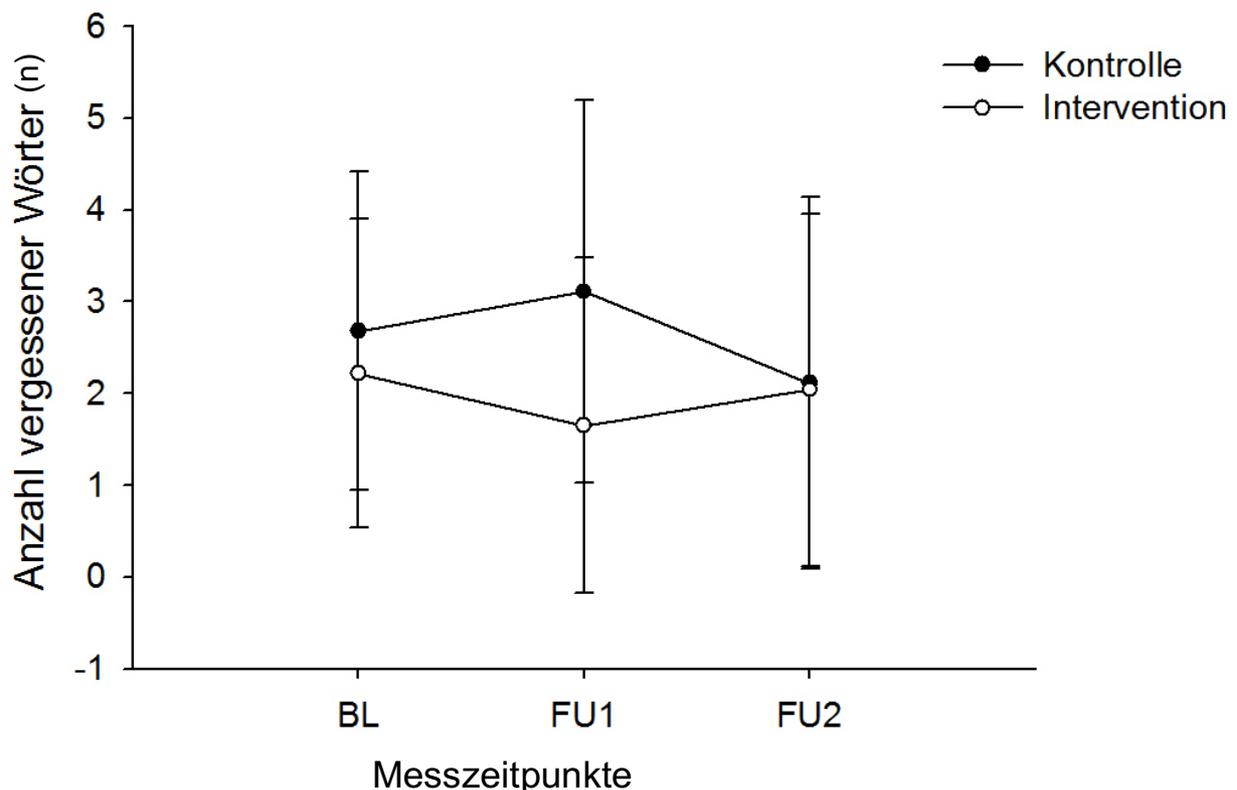
3.4.3 Konsolidierung

Die Konsolidierung wird durch die Anzahl der vergessenen Wörter dargestellt. Zu diesem Zweck wird die Differenz zwischen den im verzögerten Abruf erinnerten Wörtern

und dem letzten Wert der Lerndurchgänge gebildet. Ein hoher Wert bedeutet, dass viele Wörter vergessen wurden.

Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Effekt der Zeit, $F(2, 80)=0,599$, $p=,552$ und keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen $F(1, 40)=2,726$, $p=,107$. Es wurde keine signifikante Interaktion zwischen der Zeit und den Gruppen festgestellt, $F(2, 80)=1,921$, $p=,153$. Die Post-hoc-Analyse zeigte zum zweiten Messzeitpunkt, FU1, einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $F=5,819$, $p=,021$. Die Interventionsgruppe vergaß $1,45 \pm 0,60$ Wörter weniger als die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt FU1 (siehe Tabelle 6). Bei weiterer Betrachtung des zeitlichen Verlaufs kann man sehen, dass die Interventionsgruppe zum zweiten Zeitpunkt durchschnittlich weniger Wörter vergaß und zum dritten Zeitpunkt, FU2, wiederum mehr. Währenddessen erzielte die Kontrollgruppe beim zweiten Termin, FU1, einen höheren durchschnittlichen Wert, der sich bei der FU2 wieder reduzierte (vgl. Abbildung 6: Konsolidierung, Interventionsgruppen Veränderung über die Messzeitpunkte).

Abbildung 6: Konsolidierung, Interventionsgruppen Veränderung über die Messzeitpunkte, Mittelwert \pm Standardfehler



3.4.4 Wiedererkennung

Der Score der Wiedererkennung wird durch die Subtraktion der fälschlicherweise als richtig benannten Wörter von der Summe der richtig erkannten Wörter gebildet.

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Einfluss der Zeit, $F(1,597; 63,892)=1,050$, $p=,342$. Es gab einen Unterschied zwischen den Gruppen, der an der Grenze der Signifikanz lag, $F(1, 40)=3,953$, $p=,054$. Es kam zu keiner signifikanten Interaktion der Gruppe mit der Zeit, $F(1,597; 63,892)=1,120$, $p=,322$.

Bei der Post-hoc-Analyse wurde ein hoch signifikanter Unterschied der erreichten Punktezahl zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt FU1 festgestellt, $p=,008$. Die Interventionsgruppe erreichte durchschnittlich 2,42 Punkte mehr als die Kontrollgruppe. Beide Gruppen haben zum letzten Messzeitpunkt, FU2 höhere Werte, als zum Zeitpunkt der Baseline (siehe Tabelle 6). Es kann beobachtet werden, dass von der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt FU1 durchschnittlich höhere Werte erzielt wurden, als zur BL, deren Durchschnitt zum Zeitpunkt FU2 wieder niedriger wurde. In der Kontrollgruppe kam es zu einer stetigen Zunahme des durchschnittlichen Scores (vgl.

Abbildung 7: Wiedererkennung, Interventionsgruppen über die Zeit).

Abbildung 7: Wiedererkennung, Interventionsgruppen über die Zeit. Mittelwert \pm Standardfehler

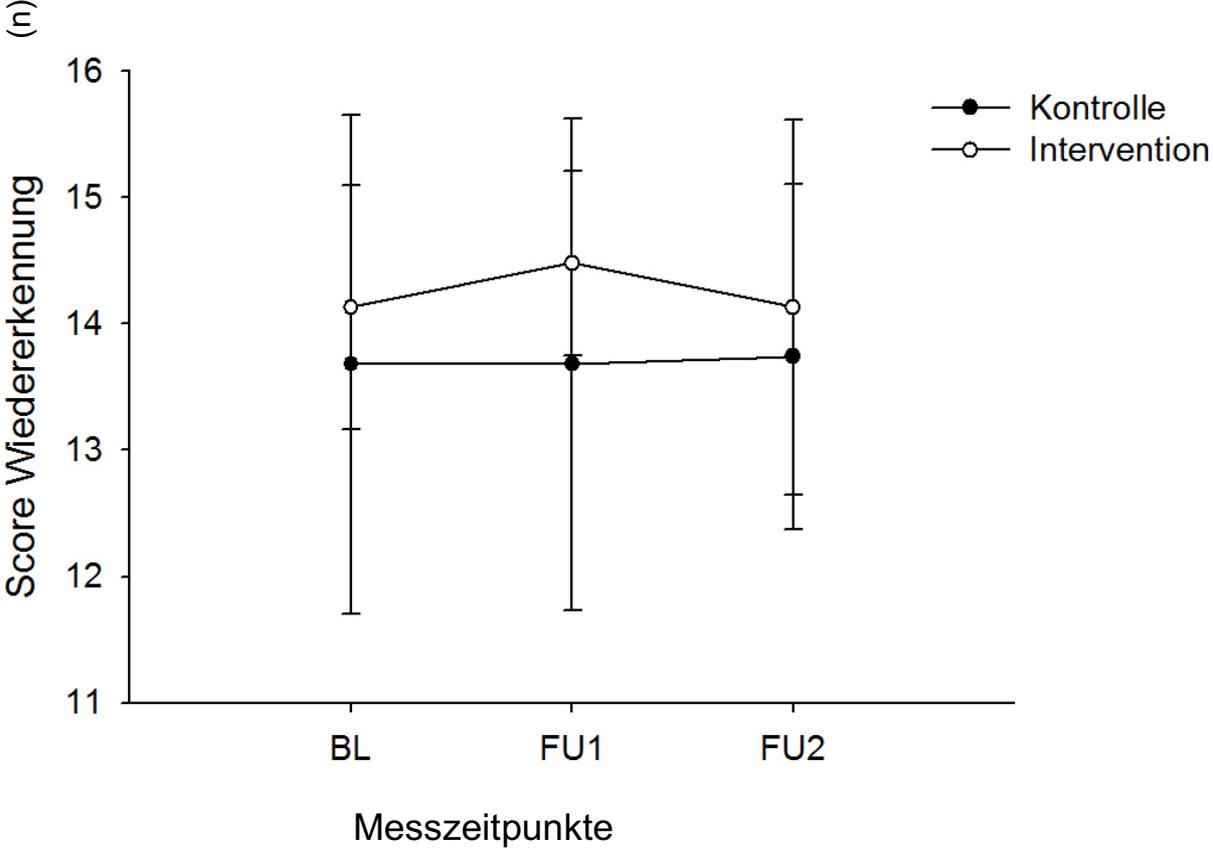


Tabelle 6: VLMT Summe, Verzögerter Abruf Konsolidierung, Wiedererkennung, Interventionsgruppen über die Zeit.

Gedächtnis- domäne	Zeit- punkt	CR	KG	Differenz MW± SE	p^a
		MW± SD <i>n</i> =23	MW± SD <i>n</i> =19		
VLMT Summe	BL	53,09 ± 7,33	47,95 ± 8,77	5,14 ± 2,48	,045*
	FU1	59,17 ± 7,94	55,89 ± 6,45	3,28 ± 2,26	,155
	FU2	55,74 ± 8,28	55,89 ± 6,62	2,84 ± 2,35	,233
Verzögerter Abruf, Wörter	BL	10,43 ± 2,66	9,16 ± 2,97	1,28 ± 0,87	,149
	FU1	12,13 ± 2,70	10,05 ± 2,74	2,08 ± 0,84	,018*
	FU2	11,57 ± 2,97	10,95 ± 2,86	0,62 ± 0,91	,499
Konsolidierung, Wörter	BL	2,22 ± 1,68	2,68 ± 1,73	0,47 ± 0,53	,382
	FU1	1,65 ± 1,82	3,11 ± 2,08	1,45 ± 0,60	,021*
	FU2	2,04 ± 1,92	2,11 ± 2,025	0,06 ± 0,61	,920
Wieder- erkennung, Wörter	BL	12,22 ± 2,89	11,11 ± 3,40	1,11 ± 1,07	,302
	FU1	13,74 ± 1,54	11,32 ± 3,80	2,42 ± 0,87	,008**
	FU2	12,39 ± 2,84	11,68 ± 3,86	,707 ± 1,04	,498

^aEs wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung und Post-hoc-Analyse verwendet, um eine Veränderung über die Zeit festzustellen.

Diskussion

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie ist – soweit ersichtlich – die erste Studie, die sich mit der Gegenüberstellung von Gewichtsabnahme durch eine negative Energiebilanz und einem reduzierten stabilen Körpergewicht in Hinblick auf das Gedächtnis bei gesunden, älteren und adipösen Probandinnen beschäftigt. Ziel der durchgeführten Studie war es, zu klären, ob die Intervention zu einer Verbesserung in den untersuchten Gedächtnisdomänen führt. Weiterhin wurde beobachtet, ob sich eine etwaige Verbesserung über einen Zeitraum der Gewichtserhaltung bewahrt. Außer den Scores des Gedächtnisses wurden auch psychologische Parameter analysiert, um den Einfluss eines veränderten BMIs auf die Stimmung zu betrachten. Der Blutdruck wurde als physiologischer Parameter ausgewertet, um Einblick in die Entwicklung des kardiovaskulären Risikos im Zusammenhang mit der Gewichtsreduktion zu bekommen.

4.1 Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion und Einfluss auf das Gedächtnis

Die in Abschnitt 3.4 vorgestellten Werte zeigen neu aufgetretene und zum Zeitpunkt der Baseline noch nicht vorhandene, signifikant bessere Ergebnisse der Gedächtnisleistung der Interventionsgruppe. Die Interventionsgruppe schnitt im Vergleich mit der Kontrollgruppe nach erfolgreicher Intervention, also einer mindestens 10%-igen Reduktion des BMIs durch Kalorienrestriktion, in drei der vier untersuchten Gedächtnisdomänen signifikant besser ab. Es wird darauf hingewiesen, dass der durchschnittliche BMI der Interventionsgruppe zum Messzeitpunkt nach der Intervention (FU 1) $29,58 \pm 3,96 \text{ kg/m}^2$ betrug und damit laut WHO an der Grenze zwischen Übergewicht und Adipositas liegt, womit er nicht in den Bereich des gesunden, empfohlenen BMI fällt.(31)

Es gibt zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen Adipositas und Gedächtnisleistung bzw. Demenzrisiko untersuchen. Die meisten dieser Studien beziehen sich auf den BMI (38, 63), einige jedoch untersuchen den Einfluss von stammbetontem, viszeralem Fettgewebe auf das Gedächtnis.(36, 87) Eine Möglichkeit der Messung von viszeralem Fettgewebe ist die Messung des Bauchumfangs und dessen Veränderung bei einer Gewichtsreduktion.(87) In unserer Studie kam es neben der signifikanten Reduktion des BMIs auch zu einer signifikanten Abnahme des Bauchumfangs. Dies

spricht indirekt für eine Reduktion von viszeralem Fettgewebe.

Der positive Einfluss einer Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis und andere kognitive Fähigkeiten konnten bereits in Tierstudien beobachtet werden. So wurde in Interventionsstudien an Nagetieren beobachtet, dass Tiere, die kalorienreduziert ernährt wurden, in kognitiven Tests durchschnittlich besser abschnitten als ihre ad libitum gefütterte Kontrollgruppe.(62, 88) Weiterführend wurden mögliche zugrundeliegende Mechanismen untersucht. So konnte in einer Interventionsstudie an Nagern bei Lee et al. (2000) bereits beobachtet werden, dass Ratten, die einer Kalorienrestriktion über drei Monate unterzogen waren, sowohl eine höhere Rate der Neurogenese als auch eine damit korrelierende Konzentration des neurotrophen Faktors BDNF im Hippokampus hatten als ihre ad libitum gefütterte Kontrollgruppe.(57) Der Hippokampus ist eine für das Gedächtnis essentielle Struktur und ist in das Überführen von Informationen aus dem Kurz- in das Langzeitgedächtnis involviert.(13) Erhöhte protektive Faktoren in diesem Teil des Gehirns, so wie sie von Lee et al. beobachtet wurden, betreffen somit das Gedächtnis und stellen einen Zusammenhang zwischen Kalorienrestriktion und Gedächtnisleistung her. Interessanterweise handelt es sich bei der Interventionsstudie von Lee et al. um eine zeitlich begrenzte Kalorienrestriktion und nicht um eine lebenslange Kalorienrestriktion (88), ähnlich wie in unserer Studie. Im Vergleich dazu untersucht die Studie von Pitsikas et. al. den Einsatz einer lebenslangen Kalorienrestriktion bei Ratten und beobachtet eine Reduktion des kognitiven Alterns (siehe Abschnitt 1.3.2).(62) Dies könnte ableitend auch von einer präventiven Funktion der Kalorienrestriktion zeugen. Im Hinblick darauf ist die Untersuchung der erhöhten Expression neurotroper Faktoren unter CR von Lee et al. wegweisend (57), da sie Hinweise auf die Induktion neuromodulierender Prozesse durch die Kalorienrestriktion gibt und einen rein präventiven Effekt durch Vermeidung von Übergewicht unwahrscheinlich macht.

Damit im Einklang stehende Ergebnisse konnten auch in Studien an Menschen beobachtet werden, so auch in der in Abschnitt 1.4 erwähnten Interventionsstudie von A.V. Witte et al. In jener Studie erzielten übergewichtige ProbandInnen nach einer dreimonatigen Kalorienrestriktion und Gewichtsreduktion höhere Scores in neuropsychologischen Tests, welche das Gedächtnis untersuchten.(63)

In einer weiteren Studie, die auf eine Subpopulation des hier untersuchten Patientenkollektivs basiert und auf einer Kooperation mit der Autorin basiert, wurde eine Volumenzunahme der für das Gedächtnis und die lexikalisch-semantische Verarbeitung essenti-

ellen Strukturen, nämlich des Gyrus frontalis inferior sowie des Hippokampus beobachtet.⁽⁸⁹⁾ Dies wird als strukturelle Korrelation zu der in dieser Arbeit beschriebenen verbesserten Gedächtnisleistung nach erfolgter Kalorienrestriktion interpretiert.⁽⁹⁰⁾ Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse unterstützen im Zusammenhang mit der Datelage anderer Studien die Hypothese, dass eine Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führt. Die genauen Mechanismen des hier beobachteten Phänomens sind jedoch weiterhin nicht eindeutig geklärt.

Ein Ansatz zur Erklärung des Zusammenhanges zwischen CR und kognitiver Leistung ist die in Abschnitt 1.3.2.1 beschriebene Hormesis-Theorie. Übertragen auf die in dieser Arbeit behandelte Interventionsstudie würde dies bedeuten, dass die kurzweilige drastische Kalorienrestriktion einen Stressor für den gesamten Organismus und insbesondere für das Gehirn darstellt und zu einer Aktivierung von Zell-protectiven Mechanismen führt. Studien an Menschen konnten demzufolge erhöhte Konzentrationen neurotroper Faktoren sowie eine Aktivierung zellprotectiver Mechanismen mit Kalorienrestriktion in Verbindung bringen.^(57, 65, 67, 73, 78)

Diesen Ergebnissen gegenüber stehen Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer verbesserten Insulinsensitivität und einer besseren Gedächtnisleistung in Verbindung bringen, wie in Abschnitt 1.3.2.2 näher erklärt wurde. So wurden Korrelationen zwischen einer verminderten Insulinsensitivität, die mit chronischen Hyperglykämien einhergehen, und verminderter Gedächtnisleistung sowie Atrophie des Hippocampus in Verbindung beobachtet.^(80, 81, 91) Eine verminderte Insulinsensitivität ist sowohl mit hohem Lebensalter, erhöhter Energiezufuhr als auch mit Übergewicht und speziell mit viszeralem Fettgewebe assoziiert.^(73, 78) Umgekehrt konnten Studien an Tieren Zusammenhänge zwischen erniedrigter Energiezufuhr und gesteigerter Insulinsensitivität zeigen.^(92, 93) In einer Interventionsstudie beim Menschen von Heilbronn et al. aus dem Jahre 2005 wurde außerdem die Auswirkung von intermittierendem Fasten auf die Insulinsensitivität bei gesunden Erwachsenen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine 21-Tägige Kalorienrestriktion in Form von intermittierendem Fasten zu einer Gewichtsreduktion und erhöhter Insulinsensitivität führte.⁽⁹⁴⁾ In einer Studie am Menschen von Witte et al. (siehe 1.4) wurde beobachtet, dass Individuen nach einer Phase der Kalorienrestriktion nicht nur eine verbesserte kognitive Performance aufwiesen, sondern auch eine erhöhte Insulinsensitivität.⁽⁶³⁾

Diese beiden Ansätze zur Erklärung der Wirkungsweise einer Kalorienrestriktion in Hinblick auf die Gedächtnisleistung werfen die Frage auf, ob der beobachtete Effekt eher auf das reduzierte Körpergewicht an sich oder, im Einklang mit der Hormesis-Theorie, auf eine als Stressor fungierende negative Energiebilanz zurückzuführen ist. Denn bisher beschäftigt sich keine der zuvor beschriebenen Studien mit der Zeit nach Beendigung der Kalorienrestriktion. Dies wirft weitere Fragen auf: Bleiben die positiven Effekte einer Kalorienrestriktion nach Beendigung dieser weiter erhalten, wenn die untersuchten Personen oder Tiere kein Gewicht zunehmen?

4.2 Einfluss einer negativen Energiebilanz und katabolen Stoffwechsellage auf das Gedächtnis

Um diese Fragestellung zu klären, wurde der Phase der Kalorienrestriktion eine einmonatige Phase der isokalorischen Ernährung und Gewichtsstabilisierung angeschlossen. Wie in Abschnitt 3.4 beschrieben, kann man sehen, dass die signifikanten Unterschiede der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests, die man zum Zeitpunkt FU 1 beobachten konnte, nach der einmonatigen Phase der Gewichtserhaltung nicht mehr bestanden. Erreichte die Interventionsgruppe zum Zeitpunkt FU 1 noch signifikant höhere Ergebnisse in drei der vier untersuchten Gedächtnisdomänen, so waren nach der gewichtsstabilen Phase keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar. Da die verbesserte Gedächtnisleistung zeitlich nur in der Phase der CR zu beobachten ist, unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass die verbesserte Gedächtnisleistung auf eine kalorienreduzierte Ernährung und dem damit verbundenen katabolen Stoffwechsel zurückzuführen ist.

Auch in der Vorgängerstudie bei Menschen von Witte et al. wurden Probanden untersucht, die eine kurzweilige Kalorienrestriktion hatten. Die Messungen fanden sofort nach der Intervention statt.⁽⁶³⁾ Im Vergleich dazu führte unsere Studie eine weitere Messung ein Monat der Gewichtsstabilität durch, um eine Beständigkeit der verbesserten Gedächtnisleistung zu untersuchen, die sich als nichtbeständig erwies. Beide Studien zeigen allerdings, dass auch eine zeitlich begrenzte Kalorienrestriktion im fortgeschrittenen Lebensalter zu einer Leistungszunahme des Gedächtnisses führen kann.

Im Einklang hiermit steht die Hormesis-Theorie. Wirkte eine Kalorienrestriktion als Stressor und wurden somit zellprotektive Mechanismen gefördert, liegt die Vermutung nahe, dass nach Beseitigung des Stressors auch eine Reduktion in der Förderung zellprotektiver Mechanismen erfolgt. In Studien konnte dabei beobachtet werden, dass eine CR zu einer erhöhten Produktion von Hitzeschockprotein 70 (58), einer Herabregulation toxisch wirkender Glukokortikoidrezeptoren (66) sowie zu einer erhöhten Expression neurotroper Faktoren (67, 68) führte. In der Studie von Prehn et. al, die den Einfluss einer CR auf das hippokampale Volumen untersuchte, wurde beobachtet, dass I) eine CR zu einer Zunahme des hippokampalen Volumens führte sowie zu einer Zunahme der Insulinsensitivität, und II) dass nach einer Phase der isokalorischen Ernährung beide Effekte wieder verschwanden.(90) Hierbei ist anzumerken, dass in Studien die Insulinresistenz mit erhöhtem viszeralem Fettgewebe in Verbindung gebracht wird (77) und somit die Insulinsensitivität eher mit der Auswirkung einer geringeren Körpergewicht auf das Gedächtnis in Verbindung gebracht wird. In einer Studie von Whitmer et al. konnten Zusammenhänge zwischen einer geminderten Insulintoleranz und dem erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Demenz beobachtet werden.(34) In unserer Studie war der durchschnittliche Bauchumfang, der ein indirekter Marker für viszerales Fettgewebe ist (87), in der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten nach der Gewichtsreduktion FU1 und FU2 nicht signifikant unterschiedlich. Dem gegenüber steht eine Verschlechterung der nach Kalorienrestriktion verbesserten Gedächtnisscores. Was bedeutet, dass sich trotz des verringerten Bauchumfanges und somit indirekt gemessenen viszeralen Fettgewebes, die Gedächtnisleistung nach Beendigung der Kalorienrestriktion wieder verschlechterte. Dies unterstützt die Hypothese, dass eine verbesserte Gedächtnisleistung auf eine negative Energiebilanz und nicht auf einen niedrigeren BMI oder einen kleineren Bauchumfang zurückzuführen ist.

Weitergehend wurde der Einfluss einer kurzweiligen Kalorienrestriktion auf den Blutdruck untersucht, der ein Indikator für das kardiovaskuläre Risiko ist. Keine der durch uns durchgeführten Analysen gibt Hinweise auf eine Veränderung des systolischen oder diastolischen Blutdruckes. Die Kalorienrestriktion beeinflusst diesen in der durchgeführten Studie nicht. Neben dem Übergewicht ist der Blutdruck ein wichtiger Indikator für das kardiovaskuläre Risiko. Kardiovaskuläre Erkrankungen werden in einer Studie von Kivipelto et al. mit der Entwicklung von Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht.(35) Das kardiovaskuläre Risikoprofil ist ein eher stabiler Zustand. Menschen mit

einem hohen Gewicht haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken.⁽³⁾ Unsere Studie gibt keinen Hinweis darauf, dass der positive Einfluss der Kalorienrestriktion in der Minderung des kardiovaskulären Risikos liegt. Allerdings gibt es noch andere wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren, die in dieser Arbeit nicht untersucht werden, zum Beispiel die Cholesterinwerte.

Auf der anderen Seite steht allerdings die Frage, in welchen BMI-Bereichen die Gewichtsabnahme liegt. Denn die Probandinnen haben nach der Gewichtsreduktion einen durchschnittlichen BMI von $29,58 \pm 3,97 \text{ kg/m}^2$. Dieser Wert liegt laut WHO an der Grenze zwischen einem übergewichtigen und einem adipösen Ernährungszustand.⁽³¹⁾ Es stellt sich daher die weitere Frage, ob eine stärkere Gewichtsreduktion auch über die Phase einer Gewichtsstabilisierung hinaus zu besseren Scores in neuropsychologischen Tests führen würde. Gibt es vielleicht neben dem Effekt der katabolen Stoffwechsellage auch einen Effekt der veränderten Körperzusammensetzung, der in unserer Studie nicht erfasst wurde? Ein Unterschied von $5,595 \pm 1,192 \text{ kg/m}^2$ kann in einem adipösen Gewichtsbereich eventuell zu klein sein, um einen Effekt auf das Gedächtnis zu haben.

Eine ähnliche Überlegung äußerten auch Espeland et al. (2014) ⁽⁹⁵⁾, die den Langzeiteffekt von Gewichtsreduktion durch Verhaltensmodifikation auf die kognitive Funktion an Personen mittleren Alters mit Diabetes Mellitus Typ 2 untersuchten. Die Teilnehmer dieser Studie waren bis auf Diabetes Mellitus Typ 2 gesund. Die randomisierte Kontrollstudie untersuchte 978 Probanden über neun Jahre. Die Teilnehmer konnten per Zufall einer der zwei Gruppen zugeteilt werden – einer Kontrollgruppe oder der Interventionsgruppe. Die Intervention bestand aus Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität. Das Ziel der Intervention war ein 10%-er Gewichtsverlust im ersten Jahr und eine stabile Gewichtserhaltung in den darauffolgenden Jahren. Die Teilnehmer wurden nach acht bis neun Jahren untersucht und neuropsychologisch getestet. Die gemessenen kognitiven Variablen waren globale Kognition, Wortflüssigkeit, verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktion, Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie ein zusammenfassender Wert, der alle genannten Domänen berücksichtigte. Weder in den einzelnen Domänen, noch beim zusammenfassenden Score erkannte diese Studie einen signifikanten Unterschied in der kognitiven Leistung zwischen den Gruppen. Allerdings fand man eine signifikante positive Zunahme des allgemeinen kognitiven Scores bei Personen, die bei ihrem Einschluss in die Studie mit ihrem BMI zwischen 25

und 30 kg/m² lagen, somit übergewichtig, aber nicht adipös waren. Die Ähnlichkeit der Ergebnisse der beiden Studien besteht in dem fehlenden langanhaltenden Effekt der Kalorienrestriktion bei Adipösen Probanden. Es wurde in Espelands Studie beobachtet, dass Personen, deren Gewicht näher an einem gesunden BMI war, in kognitiver Hinsicht mehr von einer Lebensumstellung und einer damit verbundenen Gewichtsreduktion profitierten, als adipöse Personen. Deshalb stellt sich die Frage, ob es bei adipösen Personen durch eine stärkere Gewichtsabnahme auch zu einer länger anhaltenden Verbesserung des Gedächtnisses kommen würde.

Eine Metaanalyse von Siervo et al. aus dem Jahre 2011 beschäftigte sich auch mit der Frage des Gewichtsverlustes und der kognitiven Funktion.⁽⁹⁶⁾ Es wurden Daten von 12 Studien auf diese Fragestellung hin analysiert. Die Kriterien für die Studienauswahl waren: statistisch signifikante Gewichtsreduktion von mindestens 2 kg, kognitive Testung vor und nach der Gewichtsreduktion. Ausgeschlossen wurden Studien, in welchen (i) eine Demenzdiagnose nichtobjektivierbaren neuropsychologischen Tests entsprach, (ii) es zu unbeabsichtigten Gewichtsabnahmen kam, (iii) das Gewicht unter extremen Bedingungen verloren wurde, (iv) der Effekt einer veränderten Nährstoffzusammensetzung mit geringen Gewichtsveränderungen verbunden war. Die statistischen Analysen zeigten überwiegend einen positiven Einfluss der Gewichtsreduktion auf die Gedächtnisleistung. Interessanterweise konnten stärkere Effekte bei adipösen ProbandInnen als bei übergewichtigen ProbandInnen beobachtet werden.

Dies steht nun den vorangehend erwähnten Ergebnissen ⁽⁹⁵⁾ gegenüber, welche einen positiven Langzeiteffekt nur bei übergewichtigen ProbandInnen beobachtete. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Studien liegt im zeitlichen Verlauf. Während sich die Studie von Espeland et al. auf ein Zeitintervall von mehreren Jahren konzentriert, wurden in die Metaanalyse von Siervo et al. Studien einbezogen, die einen kürzeren Interventionszeitraum hatten und direkt nach einer erfolgten Gewichtsreduktion die Gedächtnisleistung ermittelten. Ähnlich zu Siervo et al. wurde in der Studie von A.V. Witte die Insulinsensitivität nach einer kurzzeitigen Kalorienrestriktion untersucht.⁽⁶³⁾ Des Weiteren wurde in der Studie von Prehn et al. eine Zunahme der Insulinsensitivität nach CR und eine Abnahme dieser nach einer Phase der isokalorischen Ernährung beschrieben.⁽⁹⁰⁾ Es ist demzufolge durchaus möglich, dass der positive Einfluss einer CR auf das Gedächtnis neben der Induktion neurotropher Faktoren und zellprotektiver Mechanismen auch einer Verbesserung der Insulinsensitivität zu sehen ist. Denn obwohl es ein Zusammenhang zwischen viszeralem Fettgewebe und

Insulinresistenz zu geben scheint (78), konnte auch ein kurzzeitiger Effekt der CR beobachtet werden (45, 79), der nach Beendigung einer CR wieder sistierte analog zu der beobachteten Verbesserung der Gedächtnisleistung. (90) Auch hierbei ist hervorzuheben, dass in unserer Studie, sowie in der Studie von Witte et al. als auch Prehn et al. nach Beendigung der Intervention kein normhafter BMI erreicht wurde. (63, 90) Insofern widersprechen die Ergebnisse nicht zwingend anderen Querschnittstudien, welche die Insulinsensitivität als Mediator des positiven Einflusses einer CR sehen. Insofern scheint die verbesserte Insulinsensitivität nicht als Repräsentant der Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofiles zu stehen, sondern über andere Mechanismen, die weiter erforscht werden sollten, die Gedächtnisleistung zu beeinflussen.

Schließlich ist zu sagen, dass die in dieser Arbeit beschriebene Studie an zwei Punkten den Einfluss der Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion untersucht: einmal nach der Abnahme und das zweite Mal nach einer Phase der Gewichtsstabilität. In diesem Fall unterstützen sich die Ergebnisse dieser Studie mit der Metaanalyse von Siervo et al. und Espeland et al. das die Gewichtsreduktion einen kurzzeitigen Einfluss auf das Gedächtnis und keinen langanhaltenden Effekt bei weiterhin adipösen Frauen hat und steht im Einklang mit anderen Untersuchungen welche diesen Effekt auf eine Zunahme neuroprotektiver Mechanismen, sowie eine Verbesserung der Insulinsensitivität zurückführen. (Quelle)

Unsere Studie im Zusammenhang mit anderen in der Literatur beschriebenen Untersuchungen unterstützt somit die Hypothesen, dass

- eine Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung bei älteren und übergewichtigen Frauen führt, und
- ein solcher positiver Effekt auf eine negative Energiebilanz und einen damit verbundenen katabolen Stoffwechsel zurückzuführen ist.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

4.3.1 Probandenauswahl

Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte über Zeitungsannoncen, welche ein möglichst breites Spektrum im Großraum Berlin erreichen sollten. Probandinnen für die Kontroll- und Interventionsgruppe wurden auf die gleiche Art rekrutiert. Um geeignete

Kandidatinnen zu finden wurden ein Telefonscreening sowie mehrere persönliche Befragungen und Untersuchungen vor Randomisierung und Zuteilung zu den Gruppen durchgeführt. Dabei wurde auf Ein- und Ausschlusskriterien geachtet. Anhand der statistischen Analyse der Baseline-Parameter in Abschnitt 3.1 kann man erkennen, dass die demografischen Daten in den randomisierten Interventionsgruppen gleichmäßig verteilt waren, sowie dass es keine signifikanten Ausgangsunterschiede des psychischen Befindens gab. Demnach wurde eine homogene Studienpopulation untersucht; beide Gruppen stammen aus derselben Population. Davon soll abgegrenzt werden, dass in der durchgeführten Studie eine sehr spezifizierte Population untersucht wurde. Die Personen waren alle älter, weiblich, adipös, ansonsten gesund. Weitere Untersuchungen an größeren und vielfältigeren Populationen werden benötigt, um die Ergebnisse zu replizieren und um eine Gesetzmäßigkeit ableiten zu können.

4.3.2 Kovariaten

Um einen Überblick über mögliche Störfaktoren zu bekommen, welche Einfluss auf den Test-Outcome haben und zu einer verfälschten Interpretation der Ergebnisse führen könnten, wurden bestimmte Stimmungsparameter erhoben. Zudem wurden vor Beginn der Studie Demenz, Depression und andere psychische Erkrankungen ausgeschlossen. Auch wurden Frauen mit somatischen Erkrankungen (wie z.B. eine medikamentös behandelte Hypothyreose) aus der Studie ausgeschlossen, um das Auftreten einer medikamentös induzierten hyperthyreotischen Stoffwechsellage durch fehlende Gewichtsadaption einer medikamentösen Behandlung, welche sich auf die Test-Performance auswirken könnte, zu vermeiden. Daneben wurden auch Parameter wie der Blutdruck zu den drei Untersuchungszeitpunkten gemessen, um gegebenenfalls seinen Einfluss auf die Testperformance zu erkennen.⁽⁹⁷⁾ Diese Parameter waren in den drei Gruppen entweder gar nicht oder in ähnlicher Ausprägung vorhanden. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den einzelnen Testzeitpunkten, sodass der Einfluss der Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis transparent bleibt.

4.3.2.1 Stimmungsparameter

Die zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen zeigt eine signifikante Interaktion der Zeit mit der Gruppe beim PANAS P-Test. Das heißt, dass sich die Gruppen im Hinblick auf Begeisterung und Aktivität unterschiedlich voneinander entwickeln.

Wenn man die Post-hoc-Analyse betrachtet, kann man beobachten, dass die durchschnittlichen Werte der Interventionsgruppe zum zweiten Zeitpunkt höher als zum ersten sind und dass sie nach Gewichtsstabilität ähnlich bleiben. Währenddessen tendieren die Probandinnen der Kontrollgruppe dazu, immer niedrigere Scores im PANAS P-Test anzugeben. Die positive Veränderung des Levels der Aktivität, Begeisterung und freudigen Erregung scheint bei der Interventionsgruppe über die Phase der Kalorienrestriktion stabil zu bleiben.

Zu bedenken bleibt, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant sind. Diese Ergebnisse geben uns einen Hinweis auf den positiven Einfluss der Kalorienrestriktion und des reduzierten Gewichtes auf die Stimmungslage und die Aktivität. Es werden allerdings weitere Untersuchungen benötigt, um diese Annahme zu konkretisieren.

4.3.3 Messung der Gedächtnisfunktion: Neuropsychologische Testung

Für die Untersuchung der Gedächtnisleistung und ihrer Domänen wurden Tests verwendet, welche international anerkannt sind und deren Validität und Reliabilität an großen Stichproben bestätigt wurde (vgl. Abschnitt 2.3.3). Um einen Erinnerungseffekt zu vermeiden wurden zu den verschiedenen Testzeitpunkten unterschiedliche Versionen des VLMT-Tests verwendet, welche aus unterschiedlichen Wortlisten bestanden. Keine Probandin wiederholte den Test mit der gleichen Wortliste. Es standen drei Testversionen zur Verfügung. Die Zuweisung einer Testversion wurde randomisiert; es gab demzufolge unterschiedliche Reihenfolgen, in der die Probandinnen die Testversionen zu bearbeiten hatten. Dadurch wurde verhindert, dass eventuelle geringgradige Unterschiede in der Testschwierigkeit Einfluss auf die durchschnittlichen Ergebnisse einer Interventionsgruppe hatten. Zusätzlich wurden die Tests an einer Interventions- und Kontrollgruppe durchgeführt, um dadurch einen Trainingseffekt zu filtern, indem die Ergebnisse der Gruppen miteinander verglichen wurden.

Bei der Untersuchung der Wiedererkennung lagen die durchschnittlichen Ergebnisse bei $12,22 \pm 2,89$ Punkten in der Interventionsgruppe und $11,11 \pm 3,40$ in der Kontrollgruppe. Der maximal erreichbare Punktwert liegt bei 15 Punkten. Bei einem durchschnittliche Wert von ca. 12 Punkten gibt es nicht mehr viel Möglichkeit, sich zu verbessern und es kommt zu einem sogenannten Deckeneffekt.⁽⁹⁸⁾ Da es allerdings keinen

signifikanten Unterschied zwischen den Ausgangswerten gab, beträfe dieser Deckeneffekt sowohl die Kontrollgruppe, als auch die Interventionsgruppe.

Die Durchführung der Tests unterlag einem standardisierten Ablauf, um einen Einfluss der Testdurchführung auf die Testergebnisse zu vermeiden. Die Tests wurden von vier verschiedenen Testern durchgeführt, die sich an den strengen Testablauf hielten.

4.3.4 Nicht erhobene Parameter

Um eine genauere Analyse der strukturellen und funktionellen Veränderungen zu ermöglichen, wäre eine bildgebende Untersuchung der in die kognitive Funktion involvierten Strukturen anzustreben. Eine Studie von Jernigan et al. zeigte eine deutliche altersabhängige Atrophie des Hippocampus.⁽¹²⁾ Der Hippocampus ist eine zentrale Struktur für die Konsolidierung.⁽¹³⁾ Untersuchungen des Hippocampus im Zusammenhang mit einer Kalorienrestriktionen könnten einen Zusammenhang zwischen der neuropsychologisch getesteten Verbesserung bestimmter Gedächtnisparameter und strukturellen Veränderungen herstellen. Des Weiteren wurden weder Entzündungsparameter, noch die Aktivität neurotropher Wachstumsfaktoren gemessen. Eine Analyse dieser Parameter könnte die Hypothese unterstützen, dass die gedächtnisverbessernde Wirkung der Kalorienrestriktion, darin liegt, dass sie als Stressor neuroprotektive Mechanismen induziert.

4.3.5 Intervention und Compliance

Eine erfolgreiche Intervention wurde als 10%-er Gewichtsverlust der Probandinnen in der Interventionsgruppe und als maximale Gewichtsveränderung von 5 kg in der Kontrollgruppe definiert. Demzufolge schieden Probandinnen mit einer geringeren Gewichtsreduktion bzw. einer starken Gewichtsveränderung aus der Wertung der Studie aus. Dies förderte den Einschluss von adhärenenten Teilnehmerinnen, die über ein genügendes Maß an Motivation verfügten, um eine Kalorienrestriktion durchzuführen. Es stellt sich die Frage, ob ein solcher Persönlichkeitstypus eher dazu neigt, höhere Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung zu erzielen. Des Weiteren gab es Unterschiede im persönlichen Kontakt mit den Probandinnen während der Intervention. Trafen sich die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe wöchentlich, so fanden bei der Kontrollgruppe während der ersten Interventionsphase nur drei Treffen mit der Ernährungsberaterin statt. Dies könnte zu einem Placeboeffekt führen, wonach die stärkere

Zuwendung der Ernährungsberaterin einen positiven Einfluss auf die Stimmung und somit auf das Gedächtnis nähme. Es wurden psychologische Tests durchgeführt, die sowohl die momentane als auch die generelle Stimmungslage der Probandinnen zu den verschiedenen Zeitpunkten der Intervention erfassten. Zu keinem der Zeitpunkte konnten statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Unsere Studie zeigt einen deutlichen Effekt einer Kalorienrestriktion und der damit verbundenen Gewichtsreduktion auf das Gedächtnis. Dieser Effekt bleibt über eine Phase des stabilen Gewichtverhaltens nicht erhalten, woraus die Schlussfolgerung gezogen wird, dass der beschriebene Benefit an der katabolen Stoffwechsellage und nicht am reduzierten Körpergewicht liegt. Außerdem können keine Veränderungen des systolischen oder diastolischen Blutdruckes beobachtet werden – auch im Übertragenen wird keine Reduktion des kardiovaskulären Risikos vernommen.

Die Frage nach den physiologischen Hintergründen einer solchen Verbesserung ist noch nicht beantwortet, allerdings können aus unserer Studie richtungsweisende Folgerungen gezogen werden, welche einen Anhaltspunkt für weitergehende Untersuchungen darstellen. Es werden weitere Studien an größeren und breiteren Probandenkollektiven benötigt, um unsere Ergebnisse zu reproduzieren und eine Gesetzmäßigkeit festzustellen. Die Hypothese sollte auch an Männern und Kollektiven anderer Altersgruppen getestet werden. Untersuchungen, welche sich mit der Expression von Genen neurotropher Faktoren und der Bestimmung von Entzündungsparametern befassen, könnten die Hypothese der Kalorienrestriktion als Stressor, der neuroprotektiven Mechanismen induziert, weiter untermauern.

Neben den physiologischen Parametern gibt es Hinweise auf einen positiven Einfluss des veränderten Körpergewichtes auf psychologische Parameter wie Aktivität und Begeisterung. Diese könnten in weiteren Studien, welche mehr auf die Psyche und das geistige Wohlbefinden ausgerichtet sind, untersucht werden. Weiter bleibt die Frage offen, ob eine größere Gewichtsreduktion, die als Ziel einen normwertigen BMI hat, auch zu langanhaltenden Verbesserungen des Gedächtnisses führen kann. Die Beantwortung dieser Frage bleibt Gegenstand künftiger Forschung.

4.4.1 Kalorienrestriktion als mögliche Prävention

Offen bleibt die Überlegung nach einem weiterführenden Nutzen, der sich auf das Gedächtnis auswirkenden katabolen Stoffwechsels.

Gibt es in der Kalorienrestriktion einen Weg, einer chronisch degenerativen Erkrankung ohne Heilungsmöglichkeiten vorzubeugen? Studien zeigen, dass strukturelle und kognitive Veränderungen einer Demenz schon um Jahre vorausgehen können.⁽²²⁾ Unsere Studie zeigt keinen lang anhaltenden Effekt einer kurzweiligen Kalorienrestriktion und einer damit verbundenen Gewichtsreduktion auf das Gedächtnis.

Neben der weiteren Erforschung der Hintergründe, sollten Strategien entwickelt werden, um den Benefit eines katabolen Stoffwechsels zur Prävention des altersinduzierten kognitiven Abbaus zu nutzen. Eine Möglichkeit wäre es allerdings, Individuen einer intermittierenden Kalorienrestriktion zu unterziehen.

4.4.1.1 Intermittierendes Fasten

Eine Möglichkeit den kurzweiligen Effekt einer Kalorienrestriktion im Rahmen einer Prävention für den altersbedingten kognitiven Abbau zu nutzen, bietet das intermittierende Fasten. Mehrere Studien an Nagern konnten einen vorteilhaften Effekt einer intermittierenden Kalorienrestriktion zeigen.⁽⁹⁹⁾

Dies ist insofern wegweisend, da eine lebenslange Kalorienrestriktion bei Menschen nicht praktikabel scheint. In einer Studie von Singh et al. wurden Ratten im mittleren Lebensalter einer intermittierenden Kalorienrestriktion unterzogen und mit gleichaltrigen Ratten einer ad-libitum-Diät verglichen. In der Interventionsgruppe konnte eine Minderung des kognitiven Abbaus, weniger altersinduzierten Schäden durch ROS (siehe Kapitel 1.3.1.2) beobachtet werden sowie eine vermehrte Expression neurotropher Faktoren.⁽¹⁰⁰⁾

Hierbei muss ausdrücklich die Frage nach Durchführbarkeit des Intermittierenden Fastens oder alternativ immer wieder kehrender kurzweiligen Kalorienrestriktionen beim Menschen hingewiesen werden.

Es ist zu zweifelhaft, ob Personen eine adäquate Compliance zu einer solchen immer wiederkehrende drastische Ernährungsumstellung zeigen würden. Des Weiteren kann ein Gewichtsverlust zu einer Abnahme von Muskelmasse führen, welche bei erneuter Gewichtszunahme nicht adäquat ersetzt wird.⁽¹⁰¹⁾ Eine immer wiederkehrende Gewichtsreduktion und Gewichtszunahme könnten somit zu einer veränderten Körperzu-

sammensetzung und somit zu einem erniedrigten muskulären Anteil und einem erhöhten Fettanteil des Körpers führen. Gerade bei älteren Personen über 70 Jahren wurde ein zunehmender Muskelschwund beobachtet, auch ohne Gewichtsreduktion. Daneben ist eine Gewichtsabnahme bei Personen über 70 Jahren mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. (102) Zudem ist Gewichtsverlust bei Personen mit MCI und Morbus Alzheimer mit einem Vorschreiten der Erkrankung assoziiert. (103) Eine solche Intervention käme dem zufolge nur bei Gesunden bis zum 60 Lebensjahr in Frage.

4.4.1.2 Einsatz von CR-Mimetikern

Neben der intermittierenden Kalorienrestriktion gibt es Untersuchungen, die sich mit der Wirkung von CR-Mimetikern befassen. CR-Mimetika sind Stoffe, welche bei Einnahme die mögliche Wirkung einer Kalorienrestriktion induzieren können. Möglicher Mechanismus ist die Induktion der Autophagozytose.(104) Einer dieser möglichen CR-Mimetika ist das Polyphenol Resveratrol, ein Stoff der in besonders hoher Konzentration in der Schale roter Weintrauben vorliegt.(105) In einer doppelblinden Interventionsstudie von Witte et al. konnte beobachtet werden, dass die 26-wöchige Einnahme von Resveratrol bei einer Gruppe von übergewichtigen älteren ProbandInnen zu einer Verbesserung der Gedächtnisfunktion im Vergleich zur mit Placebo behandelten Kontrollgruppe führte.(106) Vielleicht bietet der Einsatz von CR-Mimetikern einen im Vergleich zum intermittierendem Fasten mit weniger Nachteilen behaftete Möglichkeit, kognitivem Abbau im Alter vorzubeugen.

Abschließend ist festzustellen, dass im Hinblick auf den bis jetzt unaufhaltsam fortschreitenden Charakter demenzieller Erkrankungen und altersbedingter Degeneration sowohl des Gehirnes als auch des gesamten Organismus die Kalorienrestriktion neue Möglichkeiten der Prävention sowie Ansätze für Therapie bietet.

Literaturverzeichnis

- 1 Population structure and ageing. Luxembourg: Eurostat, Guide. ERSR, 2016. (Accessed 2016-08-22 at [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing - Past and future population ageing trends in the EU.](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing_-_Past_and_future_population_ageing_trends_in_the_EU))
- 2 Böhm K, Dr. Mardorf S, Nöthen M, Schelhase T and Bundesamt S. Gesundheit und Krankheit im Alter. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bonn, Deutschland, RK Institut, 2009. (978-3-89606-196-6: 978-3-89606-196-6.)
- 3 Fargo KB, L., 2014 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's & Dementia 2014; 10: pp. e47-e92.
- 4 Krankheitskosten auf Grund von Demenz. Wiesbaden, Bundesamt S, 2008. (Accessed 2014-12-11 at.)
- 5 Murphy SL, Xu J and Kochanek KD, Deaths: final data for 2010, National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 2013; 61: pp. 1-117.
- 6 Zimbardo PG and Gerrig RJ, Was ist Gedächtnis? In:PG Zimbardo and RJ Gerrig. Psychologie 18. Deutschland,2008: 232-235.
- 7 Nadel L and Hardt O, Update on memory systems and processes, Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2011; 36: pp. 251-273.
- 8 Fabiani M, It was the best of times, it was the worst of times: a psychophysiolgist's view of cognitive aging, Psychophysiology 2012; 49: pp. 283-304.
- 9 Baltes PB, Staudinger UM and Lindenberger U, Lifespan psychology: theory and application to intellectual functioning, Annual review of psychology 1999; 50: pp. 471-507.
- 10 Drag LL and Bieliauskas LA, Contemporary review 2009: cognitive aging, Journal of geriatric psychiatry and neurology 2010; 23: pp. 75-93.
- 11 Whiting WLt and Smith AD, Differential age-related processing limitations in recall and recognition tasks, Psychology and aging 1997; 12: pp. 216-224.

- 12 Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J and Hesselink JR, Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum, *Neurobiology of aging* 2001; 22: pp. 581-594.
- 13 Bartsch T and Wulff P, *The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability*, Neuroscience 2015.
- 14 Squire LR, Zola-Morgan J and Clark RE, Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective, *Nature reviews. Neuroscience* 2007; 8: pp. 872-883.
- 15 Park DC and Reuter-Lorenz P, The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding, *Annual review of psychology* 2009; 60: pp. 173-196.
- 16 Yankner BA, Lu T and Loerch P, The aging brain, *Annual review of pathology* 2008; 3: pp. 41-66.
- 17 Khan ZU, Martin-Montanez E, Navarro-Lobato I and Muly EC, Memory deficits in aging and neurological diseases, *Progress in molecular biology and translational science* 2014; 122: pp. 1-29.
- 18 Lu T, Pan Y, Kao SY, Li C, Kohane I, Chan J and Yankner BA, Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain, *Nature* 2004; 429: pp. 883-891.
- 19 Legakis JE, Koepke JI, Jedeszko C, Barlaszkar F, Terlecky LJ, Edwards HJ, Walton PA and Terlecky SR, Peroxisome senescence in human fibroblasts, *Molecular biology of the cell* 2002; 13: pp. 4243-4255.
- 20 Brunk UT and Terman A, The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging, *European Journal of Biochemistry* 2002; 269: pp. 1996-2002.
- 21 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuND and (DGN) DGfN, S3-Leitlinie "Demenzen", *1.3.1 Syndromdefinition Demenz*, Bonn (2009).
- 22 Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, Fagan AM, Shah AR, Alvarez S, Arbelaez A, Giraldo M, Acosta-Baena N, Sperling RA, Dickerson B, Stern CE, Tirado V, Munoz C, Reiman RA, Huentelman MJ, Alexander GE, Langbaum JBS, Kosik KS, Tariot PN and Lopera F, Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study, *The Lancet Neurology* 2012; 11: pp. 1048-1056.
- 23 Twamley EW, Ropacki SA and Bondi MW, Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease, *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2006; 12: pp. 707-735.

24 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B and Phelps CH, 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, *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011; 7: pp. 270-279.

25 Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL and DeKosky ST, Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 2001; 56: pp. 1133-1142.

26 Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Foley EJ, Glatt SL, Green RC, Jones R, Karlinsky H, Kukull WA, Kurz A, Larson EB, Martelli K, Sadovnick AD, Volicer L, Waring SC, Growdon JH and Farrer LA, Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old?, *Neurology* 1996; 46: pp. 641-650.

27 Kukull WA, Higdon R, Bowen JD and et al., Dementia and alzheimer disease incidence: A prospective cohort study, *Archives of Neurology* 2002; 59: pp. 1737-1746.

28 Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes de Leon CF, Morris MC, Schneider JA and Evans DA, Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons, *Neurology* 2002; 59: pp. 1910-1914.

29 Barulli D and Stern Y, Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve, *Trends in cognitive sciences* 2013; 17: pp. 502-509.

30 Bundesamt S, Pressemitteilung vom 5. November 2014 – 386/14, 2014.

31 Global Database on Body Mass Index. WHO, 1995. (Accessed 2015-09-02 at http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.)

32 Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G and Dietz WH, The disease burden associated with overweight and obesity, *Jama* 1999; 282: pp. 1523-1529.

33 Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B and Fratiglioni L, Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: A population-based twin study, *Neurology* 2011; 76: pp. 1568-1574.

- 34 Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP and Yaffe K, Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later, *Neurology* 2008; 71: pp. 1057-1064.
- 35 Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H and Nissinen A, Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease, *Arch Neurol* 2005; 62: pp. 1556-1560.
- 36 Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, Schupf N and Mayeux R, Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease, *Alzheimer disease and associated disorders* 2012; 26: pp. 101-105.
- 37 Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, Jr. and Luchsinger JA, Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study, *Arch Neurol* 2009; 66: pp. 336-342.
- 38 Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, Leow AD, Toga AW and Thompson PM, Brain structure and obesity, *Human brain mapping* 2010; 31: pp. 353-364.
- 39 Fusco S and Pani G, Brain response to calorie restriction, *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2013; 70: pp. 3157-3170.
- 40 Fontana L, Partridge L and Longo VD, Extending healthy life span--from yeast to humans, *Science* 2010; 328: pp. 321-326.
- 41 Zhao G, Guo S, Somel M and Khaitovich P, Evolution of Human Longevity Uncoupled from Caloric Restriction Mechanisms, *PLoS ONE* 2014; 9: p. e84117.
- 42 Holloszy JO, Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation, *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 1997; 82: pp. 399-403.
- 43 McCay CM, Crowell MF and Maynard LA, The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935, *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 1989; 5: pp. 155-171; discussion 172.
- 44 Lane MA, Ingram DK and Roth GS, Beyond the rodent model: Calorie restriction in rhesus monkeys, *Age* 1997; 20: pp. 45-56.
- 45 Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW and Weindruch R, Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys, *Science* 2009; 325: pp. 201-204.

- 46 Signer RA and Morrison SJ, Mechanisms that regulate stem cell aging and life span, *Cell stem cell* 2013; 12: pp. 152-165.
- 47 Niccoli T and Partridge L, Ageing as a risk factor for disease, *Current biology* : CB 2012; 22: pp. R741-752.
- 48 Li L and Clevers H, Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals, *Science* 2010; 327: pp. 542-545.
- 49 Nakada D, Levi BP and Morrison SJ, Integrating physiological regulation with stem cell and tissue homeostasis, *Neuron* 2011; 70: pp. 703-718.
- 50 Cheung TH and Rando TA, Molecular regulation of stem cell quiescence, *Nature reviews. Molecular cell biology* 2013; 14: pp. 329-340.
- 51 Mazzocchi G, Tevy MF, Borghesan M, Delle Vergini MR and Vinciguerra M, Caloric restriction and aging stem cells: the stick and the carrot?, *Experimental gerontology* 2014; 50: pp. 137-148.
- 52 Ertl RP, Chen J, Astle CM, Duffy TM and Harrison DE, Effects of dietary restriction on hematopoietic stem-cell aging are genetically regulated, *Blood* 2008; 111: pp. 1709-1716.
- 53 Clevers H, The Paneth cell, caloric restriction, and intestinal integrity, *The New England journal of medicine* 2012; 367: pp. 1560-1561.
- 54 Cerletti M, Jang YC, Finley LW, Haigis MC and Wagers AJ, Short-term calorie restriction enhances skeletal muscle stem cell function, *Cell stem cell* 2012; 10: pp. 515-519.
- 55 Zhao C, Deng W and Gage FH, Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis, *Cell* 2008; 132: pp. 645-660.
- 56 Park J-H, Glass Z, Sayed K, Michurina TV, Lazutkin A, Mineyeva O, Velmeshev D, Ward WF, Richardson A and Enikolopov G, Calorie Restriction Alleviates Age-Related Decrease in Neural Progenitor Cell Division in the Aging Brain, *The European journal of neuroscience* 2013; 37: pp. 1987-1993.
- 57 Lee J, Duan W, Long JM, Ingram DK and Mattson MP, Dietary restriction increases the number of newly generated neural cells, and induces BDNF expression, in the dentate gyrus of rats, *Journal of molecular neuroscience* : MN 2000; 15: pp. 99-108.
- 58 Masoro EJ, Hormesis and the Antiaging Action of Dietary Restriction, *Experimental gerontology* 1998; 33: pp. 61-66.

- 59 Harman D, Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, *Journal of gerontology* 1956; 11: pp. 298-300.
- 60 Cadenas E and Davies KJA, Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging¹, *Free Radical Biology and Medicine* 2000; 29: pp. 222-230.
- 61 Ehrenfried JA, Evers BM, Chu KU, Townsend CM, Jr. and Thompson JC, Caloric restriction increases the expression of heat shock protein in the gut, *Annals of surgery* 1996; 223: pp. 592-597; discussion 597-599.
- 62 Pitsikas N and Algeri S, Deterioration of spatial and nonspatial reference and working memory in aged rats: Protective effect of life-long calorie restriction, *Neurobiology of aging* 1992; 13: pp. 369-373.
- 63 Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S and Floel A, Caloric restriction improves memory in elderly humans, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: pp. 1255-1260.
- 64 Martin B, Mattson MP and Maudsley S, Caloric restriction and intermittent fasting: Two potential diets for successful brain aging, *Ageing Research Reviews* 2006; 5: pp. 332-353.
- 65 Lee J, Bruce-Keller AJ, Kruman Y, Chan SL and Mattson MP, 2-Deoxy-D-glucose protects hippocampal neurons against excitotoxic and oxidative injury: evidence for the involvement of stress proteins, *Journal of neuroscience research* 1999; 57: pp. 48-61.
- 66 Lee J, Herman JP and Mattson MP, Dietary Restriction Selectively Decreases Glucocorticoid Receptor Expression in the Hippocampus and Cerebral Cortex of Rats, *Experimental Neurology* 2000; 166: pp. 435-441.
- 67 Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA, Grondin R, Roth GS, Mattison J, Lane MA, Carson RE, Cohen RM, Mouton PR, Quigley C, Mattson MP and Ingram DK, Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101: pp. 18171-18176.
- 68 Mattson MP, Hormesis defined, *Ageing Res Rev* 2008; 7: pp. 1-7.
- 69 Amiel SA, Nutrition of the brain: macronutrient supply, *The Proceedings of the Nutrition Society* 1994; 53: pp. 401-405.
- 70 Stranahan AM and Mattson MP, Impact of energy intake and expenditure on neuronal plasticity, *Neuromolecular medicine* 2008; 10: pp. 209-218.

- 71 McNay EC, Fries TM and Gold PE, Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during a spatial task, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97: pp. 2881-2885.
- 72 Klinker R and Bauer C, *Endokrines System In:K Voigt. Lehrbuch der Physiologie 5. Stuttgart, Deutschland,2005: 509-559.*
- 73 Chang AM and Halter JB, Aging and insulin secretion, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2003; 284: pp. E7-E12.
- 74 DeFronzo RA, Glucose Intolerance and Aging: Evidence for Tissue Insensitivity to Insulin, *Diabetes* 1979; 28: pp. 1095-1101.
- 75 Fink RI, Kolterman OG, Griffin J and Olefsky JM, Mechanisms of insulin resistance in aging, *The Journal of clinical investigation* 1983; 71: pp. 1523-1535.
- 76 Jackson RA, Hawa MI, Roshania RD, Sim BM, DiSilvio L and Jaspan JB, Influence of aging on hepatic and peripheral glucose metabolism in humans, *Diabetes* 1988; 37: pp. 119-129.
- 77 Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, Chen W and Rossetti L, Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat, *The Journal of clinical investigation* 1998; 101: pp. 1353-1361.
- 78 Peiris AN, Struve MF, Mueller RA, Lee MB and Kissebah AH, Glucose Metabolism in Obesity: Influence of Body Fat Distribution, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1988; 67: pp. 760-767.
- 79 Johnson ML, Distelmaier K, Lanza IR, Irving BA, Robinson MM, Konopka AR, Shulman GI and Nair KS, Mechanism by Which Caloric Restriction Improves Insulin Sensitivity in Sedentary Obese Adults, *Diabetes* 2016; 65: pp. 74-84.
- 80 Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Wolf PA, Seshadri S and DeCarli C, Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults, *Neurology* 2015; 84: pp. 2329-2337.
- 81 Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D and Flöel A, Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure, *Neurology* 2013; 81: pp. 1746-1752.
- 82 Kramer JH, Mungas D, Reed BR, Wetzel ME, Burnett MM, Miller BL, Weiner MW and Chui HC, Longitudinal MRI and Cognitive Change in Healthy Elderly, *Neuropsychology* 2007; 21: pp. 412-418.

- 83 Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res* 1975; 12: pp. 189-198.
- 84 Beck AT and Steer RA, Beck-Depressions-Inventar : BDI, In: Huber.2., überarb. Aufl. Place:Published,1995:Test.
- 85 Laux L, Editor, *Das State-Trait-Angstinventar : STAI ; theoretische Grundlagen und Handanweisung*, Beltz Test, Weinheim (1981).
- 86 Helmstaedter CA, Lendt M and Lux S, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest : VLMT, In: Beltz Test.2001:Test.
- 87 Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, Östling S, Guo X, Zandi P, Mielke MM, Bengtsson C and Skoog I, Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden, *Neurology* 2009; 73: pp. 1559-1566.
- 88 Komatsu T, Chiba T, Yamaza H, Yamashita K, Shimada A, Hoshiyama Y, Henmi T, Ohtani H, Higami Y, de Cabo R, Ingram DK and Shimokawa I, Manipulation of caloric content but not diet composition, attenuates the deficit in learning and memory of senescence-accelerated mouse strain P8, *Experimental gerontology* 2008; 43: pp. 339-346.
- 89 Markowitsch HJ, Neuroanatomie und Störungen des Gedächtnisses In:HO Karnath HO, and Thier P. In: Neuropsychologie, 1st ed. Deutschland: Tübingen, 2003: 468-482.
- 90 Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, Szela AM, Fabian S, Grittner U, Spranger J and Floel A, Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function, *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 2016.
- 91 Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD and Larson EB, Glucose levels and risk of dementia, *The New England journal of medicine* 2013; 369: pp. 540-548.
- 92 Sierra Rojas JX, Garcia-San Frutos M, Horrillo D, Lauzurica N, Oliveros E, Carrascosa JM, Fernandez-Agullo T and Ros M, Differential Development of Inflammation and Insulin Resistance in Different Adipose Tissue Depots Along Aging in Wistar Rats: Effects of Caloric Restriction, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: pp. 310-322.

- 93 Escriva F, Gavete ML, Fermin Y, Perez C, Gallardo N, Alvarez C, Andres A, Ros M and Carrascosa JM, Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity, *The Journal of endocrinology* 2007; 194: pp. 131-141.
- 94 Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD and Ravussin E, Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism, *The American journal of clinical nutrition* 2005; 81: pp. 69-73.
- 95 Espeland MA, Rapp SR, Bray GA, Houston DK, Johnson KC, Kitabchi AE, Hergenroeder AL, Williamson J, Jakicic JM, van Dorsten B and Kritchevsky SB, Long-term impact of behavioral weight loss intervention on cognitive function, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: pp. 1101-1108.
- 96 Siervo M, Arnold R, Wells JC, Tagliabue A, Colantuoni A, Albanese E, Brayne C and Stephan BC, Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis, *Obes Rev* 2011; 12: pp. 968-983.
- 97 Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Bruchmann M, Duning T, Dziewas R, Berger K and Ringelstein EB, High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance, *Hypertension* 2008; 51: pp. 663-668.
- 98 Bortz J and Döring N, *Messtheoretische Probleme bei Ratingskalen* Forschungsmethoden und Evaluation : für Human und Sozialwissenschaftler 4., überarbeitete Auflage. Berlin; Heidelberg, 2006: 181-183.
- 99 Vasconcelos AR, Kinoshita PF, Yshii LM, Marques Orellana AM, Bohmer AE, de Sa Lima L, Alves R, Andreotti DZ, Marcourakis T, Scavone C and Kawamoto EM, Effects of intermittent fasting on age-related changes on Na,K-ATPase activity and oxidative status induced by lipopolysaccharide in rat hippocampus, *Neurobiology of aging* 2015; 36: pp. 1914-1923.
- 100 Singh R, Manchanda S, Kaur T, Kumar S, Lakhanpal D, Lakhman SS and Kaur G, Middle age onset short-term intermittent fasting dietary restriction prevents brain function impairments in male Wistar rats, *Biogerontology* 2015; 16: pp. 775-788.
- 101 Chmelo EA, Beavers DP, Lyles MF, Marsh AP, Nicklas BJ and Beavers KM, Legacy effects of short-term intentional weight loss on total body and thigh composition in overweight and obese older adults, *Nutrition & diabetes* 2016; 6: p. e203.

102 Miller SL and Wolfe RR, The danger of weight loss in the elderly, *The Journal of Nutrition Health and Aging* 2008; 12: pp. 487-491.

103 Cova I, Clerici F, Rossi A, Cucumo V, Ghiretti R, Maggiore L, Pomati S, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C and Caracciolo B, Weight Loss Predicts Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease, *PLoS ONE* 2016; 11: p. e0151710.

104 Marino G, Pietrocola F, Madeo F and Kroemer G, Caloric restriction mimetics: natural/physiological pharmacological autophagy inducers, *Autophagy* 2014; 10: pp. 1879-1882.

105 Nikolai S, Pallauf K, Huebbe P and Rimbach G, Energy restriction and potential energy restriction mimetics, *Nutrition research reviews* 2015; 28: pp. 100-120.

106 Witte AV, Kerti L, Margulies DS and Floel A, Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2014; 34: pp. 7862-7870.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna-Maria Szela, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer Kalorienrestriktion auf das Gedächtnis gesunder, älterer, adipöser Frauen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anna-Maria Szela hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: K. Prehn, R. Jumpertz von Schwartzberg, K. Mai, U. Zeitz, A.V. Witte, D. Hampel, A.M. Szela, S. Fabian, U. Grittner, J. Spranger and A. Floel, Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function, Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991) 2016.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Durchführung der Studie – Rekrutierung, Versuchsdurchführung und Probandenbetreuung; Mitarbeit an der Statistischen Analyse

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Curriculum Vitae

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

Publikationsliste

[1] K. Prehn, R. Jumpertz von Schwartzberg, K. Mai, U. Zeitz, A.V. Witte, D. Hampel, A.M. Szela, S. Fabian, U. Grittner, J. Spranger and A. Floel, Caloric Restriction in Older Adults-Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function, *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991) 2016.

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Elżbieta und Waldemar Szela, die mich auf dem langen Weg des Studiums und der Promotion immer liebevoll unterstützt haben.

Ein weiterer Dank gilt Oscar Szerkus: für die Ausdauer, Ruhe und Geduld, womit er mir stets zur Seite stand und mich immer wieder aufgemuntert hat.