

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

DISSERTATION

Einfluss von Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf
kognitive Leistungen und metabolische Prozesse bei
Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maxime Bee

aus Braunschweig

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Abstrakt	9
Abstract	10
1. Einleitung	12
1.1 Demenzielle Erkrankungen.....	12
1.2 Mild cognitive impairment.....	14
1.3 Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA).....	17
1.4 Aktuelle Studienlage.....	19
1.5 Bezug zur klinischen Studie und konkreter Fragestellung.....	20
2. Methoden.....	21
2.1 Studiendesign.....	21
2.1.1 Omega-3-Gruppe	23
2.1.2 Placebo-Gruppe	23
2.2 Präinterventionelles Prozedere und Rekrutierung	23
2.3 Durchgeführte Untersuchungen	27
2.3.1 Medizinische Untersuchung	28
2.3.2 Blutanalysen.....	29
2.3.3 Farbkodierte Dopplersonografie der Halsgefäße	30
2.3.4 Mini-Mental State Examination.....	31
2.3.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	32
2.3.6 Trail Making Test.....	32
2.3.7 Farb-Wort-Interferenz-Test (nach Stroop).....	33
2.3.8 Regensburger Wortflüssigkeitstest.....	34
2.3.9 Zahlenspannen Test	34
2.3.10 Fragebögen.....	35

2.4 Auswahl der Parameter.....	35
2.5 Statistische Datenauswertung	36
3. Ergebnisse.....	39
3.1 Voraussetzungen der statistischen Auswertung	39
3.2 Veränderungen des Omega-3 Index.....	41
3.3 Neuropsychologische Tests	42
3.4 Intima-Media-Dicke der Carotis und weitere vaskuläre Parameter	44
3.5 Blutparameter	45
3.5.1 Allgemeines Blutbild.....	45
3.5.2 Glukose- und Fettstoffwechsel.....	46
3.5.3 Inflammatorische Blutwerte	48
3.6 Lineare Korrelationen zwischen dem Omega-3 Index und Gedächtnisleistung, vaskulären Parametern und Blutwerten	51
4. Diskussion	55
4.1 Zentrale Ergebnisse	55
4.2 Kognitive Leistung.....	56
4.3 Vaskuläre Parameter	59
4.4 Glukose- und Fettstoffwechsel.....	59
4.5 Inflammatorische Blutwerte	60
4.6 Stärken und Limitationen der RCT	60
4.7 Bedeutung für die aktuelle Forschung und Ausblick in die Zukunft.....	63
4.7.1 Diagnostik des MCI	63
4.7.2 Therapieoptionen	64
5. Anhang	66
Literaturverzeichnis	69
Eidesstattliche Versicherung	79
Lebenslauf.....	80
Danksagung	82

Abkürzungsverzeichnis

ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
AKT	Alters-Konzentrations-Test
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA _{RM}	Varianzanalyse mit Messwiederholungen
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	brain derived neurotrophic factor
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	body mass index
bzw	beziehungsweise
CCM	Campus Charité Mitte
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CRP	C-reaktives Protein
DHA	Docosahexaensäure
Diff_Omega3	Differenz des Omega-Index zwischen beiden Messzeitpunkten
dl	Deziliter
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 1994
EPA	Eicosapentaensäure
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
et al.	und weitere
F	F-Test, ein globaler Test
g	Gramm
GDS	Global Deterioration Scale
ggf	gegebenenfalls
GGT	γ -Glutamyltransferase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	high density lipoprotein
HOMA	homeostasis model assessment
IGF	insulin-like growth factor
IGT	impaired glucose tolerance

IMD	Intima-Media-Dicke
INR	international normalized ratio
LDL	low density lipoprotein
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCI	mild cognitive impairment
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMSE	mini mental state examination
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
n	Kohortengröße
ng/l	Nanogramm pro Liter
nl	Nanoliter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nmol/l	Nanomol pro Liter
n.s.	nicht signifikant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
pmol/l	Pikomol pro Liter
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (englisch: randomized controlled trial)
rs	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
S-MCI	Studienteilnehmer des zweiten Studienzweiges mit sportlicher Aktivität
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
t	t-Wert bei abhängigen t-Tests, Anzahl von Standardfehler, die eine Differenz von Null entfernt sind
TMT	Trail-Making-Test
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TPZ	Thromboplastinzeit

VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
V-MCI	Studienteilnehmer des dritten Studienzweiges mit vaskulären Ereignis
WHO	World Health Organisation
WMS	Wechsler Memory Scale
μl	Mikroliter
μmol/l	Mikromol pro Liter
η ²	Angabe der Effektstärke einer Kovarianzanalyse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Demenz-erkrankungen bei >60-jährigen weltweit.....	14
Abbildung 2: Prävalenz verschiedener Demenzformen in Deutschland 2011	14
Abbildung 3: Subtypen des Mild cognitive impairment	16
Abbildung 4: Syntheseweg von DHA und EPA im menschlichen Organismus	18
Abbildung 5: Studiendesign aller Studienzweige der MCI-Studie	22
Abbildung 6: Rekrutierungsverfahren der Studie	25
Abbildung 7: Studienablauf mit Probandenzahlen (n).....	28
Abbildung 8: Veränderung des Omega-Index während des	41
Abbildung 9: Korrelation der Veränderung der Gedächtnisleistung und des Omega-3-Index als Gruppenvergleich.....	54
Abbildung 10: Korrelation der Veränderung der Aufmerksamkeitsfähigkeit und des Omega-3-Index.....	54
Abbildung 11: Korrelation der Veränderung der Exekutiven Funktion und des Omega-3-Index als Gruppenvergleich	54
Abbildung 12: Korrelation der Veränderung der Sensomotorischen Fähigkeit und des Omega-3-Index als Gruppenvergleich	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien	26
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika	40
Tabelle 3: Omega-3 Index	41
Tabelle 4: Ergebnisse des kognitiven Leistungsspektrums nach Studiengruppen...	43
Tabelle 5: Ergebnisse der Fragebögen nach Studiengruppen.....	43
Tabelle 6: Vaskuläre Faktoren nach Studiengruppen	44
Tabelle 7: Allgemeines Blutbild zu verschiedenen Messzeitpunkten nach Studiengruppen	47
Tabelle 8: Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Studiengruppen.....	48
Tabelle 9: Blutparameter inflammatorischer Prozesse zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Studiengruppen.....	49
Tabelle 10: Blutparameter mit Signifikanzniveau zwischen den Gruppen	49
Tabelle 11: Korrelation zwischen den Veränderungen des Omega-3-Index und der Neuropsychologischen Ergebnisse	52
Tabelle 12: Korrelation zwischen den Veränderungen des Omega-3-Index und der vaskulären Parameter.....	52
Tabelle 13: Korrelation zwischen den Veränderungen des Omega-3-Index und der Blutwerte.....	53
Tabelle 14: Neuropsychologische Testergebnisse	66
Tabelle 15: Spezifische Blutwerte	68

Abstrakt

Einleitung: Neurodegenerative Krankheiten wie die Alzheimer-Demenz und ihre Vorstufen, insbesondere der sog. leichten kognitiven Einschränkung (engl. Mild cognitive impairment) werden in der alternden Weltbevölkerung zu einer zunehmenden Herausforderung in medizinischer, sozialer und auch ökonomischer Hinsicht. Nicht nur die frühzeitige Diagnose dieser Erkrankung, sondern vor allem deren kurative Behandlung stellen die heutige Medizin vor erhebliche Probleme und sind Gegenstand aktueller Forschung. Vor diesem Hintergrund untersucht diese klinische Studie, die Inhalt dieser Dissertation ist, die Wirksamkeit einer sechsmonatigen Fischöl-Supplementation auf die Gedächtnisleistung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, sowie zusätzlich mögliche sekundäre Effekte bei Patienten mit MCI.

Methodik: In dieser Studie wurden 21 Personen in der MCI- und 22 Personen in der Kontroll-Gruppe eingeschlossen. Die betrachteten Parameter umfassten als wichtigstes Messinstrument die mittels neuropsychologischer Testergebnisse ermittelte kognitive Leistung, vaskuläre Beurteilungskriterien in Form von Blutwerten und der Intima-Media-Dicke (IMD), sowie einer Vielzahl an Blutwerten. Vergleiche der unterschiedlichen Messzeitpunkte innerhalb einer Interventionsgruppe erfolgten mittels abhängigen t-Test bzw. Wilcoxon-signed-rank-Test. Die Auswertung der Ergebnisse zwischen den Patientenkohorten wurde mit einer Varianzanalyse (ANOVA_{RM}) durchgeführt. Um eine bessere Vergleichbarkeit und Auswertung zu erzielen, wurden aus den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests Kombinationsvariablen erstellt. Lineare Korrelationen zwischen dem Anstieg des Omega-3-Index und weiterer Studienparameter wurde mittels der Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt.

Ergebnisse: Ausgangswerte der Baseline-Charakteristika beider Studiengruppen, insbesondere des Omega-3-Index, unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,05$). Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Omega-3-Index innerhalb der Fischöl-Gruppe im Zeitraum von 6 Monaten und im Vergleich zu der Placebo-Gruppe [$p = < 0,001$]. Hinsichtlich der neuropsychologischen und vaskulären Testergebnisse zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Bezüglich der Entzündungswerte waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten, lediglich der Tumornekrosefaktor- α zeigte im

Gruppenvergleich einen signifikanten Unterschied [$p=0,026$]. Weiterhin zeigten sich eine Erhöhung der Leberenzyme sowie eine des HDL-Cholesterins im Blutbild als signifikante Veränderungen.

Schlussfolgerung: Trotz eines Anstiegs des Omega-3-Index in der Zielgruppe zeigten sich im Hinblick auf die kognitiven Parameter zwischen der Placebo- und Fischöl-Gruppe keine signifikanten Unterschiede. Dies könnte zum einen dadurch begründet sein, dass ein überdurchschnittlich großer Anteil der rekrutierten Patienten bereits eine zu weit fortgeschrittene Einschränkung der Gedächtnisleistung im Rahmen der MCI-Erkrankung aufwies, oder zum anderen durch eine zu geringe Konzentration der substituierten Omega-3-Fettsäuren. Zusammen mit einer zu geringen Fallzahl der zum Zeitpunkt der Dissertationserstellung untersuchten Patienten sowie des zu kurzen Beobachtungszeitraums bleibt die Aussagekraft dieser Studie beschränkt. Um einen therapeutischen Nutzen für die Anwendung von Fischöl Präparaten nachweisen zu können müssen weitere RCTs mit größeren Patientenkohorten und über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.

Abstract

Introduction: Neurodegenerative disease like Alzheimer's disease and its primary stage 'Mild cognitive impairment' will become an increasing medical, social and economical challenge in a constant aging population. Not only an early diagnosis of this disease but also the curative treatment creates an obstacle for modern medicine and is subject of ongoing research. Due to these circumstances the clinical trial, which is content of this dissertation, investigates the impact on cognitive function and possible secondary effects in patients with MCI after receiving a six month long fish oil supplementation compared to a control-group.

Methods: In this clinical trial 21 participants with MCI and 22 healthy participants were included. The primary outcome were cognitive performance, determined by neuropsychological-test-scores, vascular assessment criteria in form of blood tests, Intima-media-thickness and multiplicity blood results. Comparisons between the

assessed time points were performed with paired-t-test or Wilcoxon-signed-rank-test. The evaluation of the results among both patient cohorts was realized with an analysis of variance (ANOVA_{RM}). To gain a better comparability and evaluation of the neuropsychological test results grouping variables were created. Linear correlations between the increase of the omega-3-index and other parameters were performed using Spearman's-rank-correlation.

Results: Initial values of the baseline-characteristics in both cohorts, in particular the omega-3-index, did not differ significantly ($p > 0,05$). The results show a significant increase of the omega-3-index in the fish-oil-group after six month compared to the placebo-group [$p = < 0,001$]. With regard to the neuropsychological and vascular test results, no significant differences could be shown. Concerning the inflammatory parameters only the TNF α showed a significant difference [$p = 0,026$]. Furthermore there was a significant rise of liver enzymes as well as of the high-density lipoproteins in the blood tests.

Conclusion: Despite the increase of the omega-3-index in the target-group there was no significant change in cognition parameters between both groups. This might be due to (1) a progressed state of MCI hampering the therapeutic effect of the fish oil substitution or (2) an ineffective dose of substituted omega-3-acids. The low sample size and the short intervention period remain as limitations for the scientific value of this clinical trial. To verify a measurable therapeutic benefit of fish oil there is a need for further randomized trials with larger cohorts and longer intervention periods.

1. Einleitung

Ziel dieser klinischen Studie war den Einfluss von einer sechsmonatigen Fischölsupplementierung auf die Gedächtnisleistung von Patienten mit MCI (mild cognitive impairment) zu bestimmen. Des Weiteren wurden eine Reihe anthropometrischer und vaskulärer Parametern, sowie repräsentative Blutwerte des Lipid-, Entzündungs- und Insulinglukosestoffwechsel erhoben um die zugrunde liegenden Mechanismen genauer untersuchen zu können.

1.1 Demenzielle Erkrankungen

Die durchschnittliche Lebenserwartung der Menschen weltweit steigt stetig und liegt vor allem in den westlichen Industrieländern derzeit bereits bei >80 Jahren [1]. Dies ist zum einen Folge einer sich immer weiter verbessernden medizinischen und pharmakologischen Versorgung und zum anderen durch eine immer weiter abnehmende Kindersterblichkeit zu erklären [1]. Aus medizinischer Sicht hat dieser Prozess jedoch eine Fülle von Aufgaben und Problemen zur Folge, da altersbedingte Gesundheitsprobleme wie Krebs-, Herz-Kreislauf-, neurologische und orthopädische Erkrankungen mit dem zunehmenden Durchschnittsalter der Bevölkerung eines Landes steigen. Diese Entwicklung wird zusehends zu einem globalen Problem in medizinischer, ökonomischer und demografischer Hinsicht, denn nicht nur nimmt der Anteil der über sechzigjährigen in den Industriestaaten zu, es zeichnet sich auch eine rasant steigende Prävalenz dieser altersabhängigen Krankheiten in den Entwicklungsländern durch die Verbesserung der Lebensbedingungen ab [2]. In Bezug auf die neurologischen Erkrankungen, zu denen die hier problematisierte Krankheitsgruppe zählt, beträgt die Zahl der an Alzheimer oder einer anderen Form der Demenz erkrankten Personen 35,6 Millionen weltweit, wovon 57,7% in Entwicklungsländern leben. Diese Zahl soll sich Schätzungen zufolge alle 20 Jahre nahezu verdoppeln, sodass man im Jahr 2050 mit 115,4 Millionen Betroffenen weltweit rechnen müsste [2], [3] (siehe *Abbildung 1*). Demenz ist ein Überbegriff für Pathologien bei denen Neurone im menschlichen Gehirn zugrunde gehen oder in ihrer Funktion

eingeschränkt sind was zu einer Vielzahl an Störungen der kognitiven Leistungsbereiche führen kann. Um die Kriterien eine Demenz nach der DSM-IV-Klassifikation zu erfüllen muss die Gedächtnisleistung deutlich eingeschränkt sein sowie auch mindestens einer der folgenden Bereiche betroffen sein: 1. Flüssiges Sprachvermögen oder Sprach- und Textverständnis, 2. Fähigkeit Objekte zu identifizieren oder zu erkennen, 3. Ausführung motorischer Aufgaben oder 4. die Fähigkeit des abstrakten Denkens oder komplexe Aufgaben zu lösen [4]. Die Ausprägung der Symptome muss weiterhin stark genug sein um die Patienten in ihren Alltagsaktivitäten einzuschränken. *Abbildung 2* veranschaulicht die Unterteilung der Demenz in verschiedenen Subtypen, wobei die Ursachen der Entstehung der Symptome sehr unterschiedlich sein können und von Blutungen und Infarkten bis zu zerebralen Infektionen oder Proteinablagerungen in Form von Plaques, wie bei der Alzheimer-Demenz, reichen [4]. Die in *Abbildung 2* ebenfalls dargestellte Prävalenz zeigt, dass die Alzheimer Demenz die häufigste Unterform und Ursache einer Demenz ist. Bis heute existiert jedoch keine kurative Therapie einer manifesten Demenz. Die eingesetzten Medikamente wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren und NMDA-Rezeptor-Antagonisten wirken nachgewiesenermaßen lediglich symptomlindernd [5]. Durch diesen Umstand und die weltweit steigende Prävalenz ist die Erforschung von Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankung von großem Interesse. Es existieren zwar vielversprechende Ergebnisse die neue medikamentöse Wirkungsansätze verfolgen, wie Protein-Kinase-Inhibitoren [5] oder β -Amyloid Antikörper [6], allerdings befinden sich diese Wirkstoffe größtenteils noch in der Testphase [7]. Es wurde zudem bei vielen der klinischen Untersuchungen die Feststellung gemacht, dass bei einer manifesten Demenz mit bereits bestehenden pathologischen zerebralen Veränderungen eine medikamentöse Intervention und Symptomverbesserung deutlich schwieriger zu erzielen ist als frühzeitige Maßnahmen in der präklinischen Phase, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder die vielfältigen Risikofaktoren wie, familiäre Vorbelastung, kardiovaskuläre Erkrankungen, MCI, Bildungsstand, das soziale Umfeld oder Apolipoprotein E4-Träger-Status [4] verbessern bzw. vermindern [8], [9], [10], zu ergreifen.

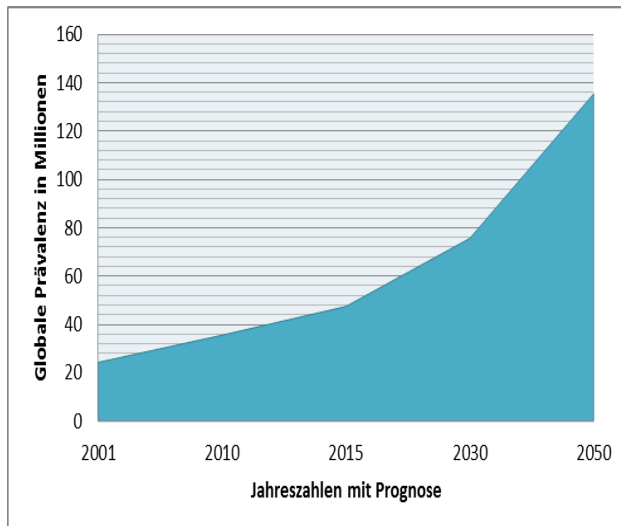


Abbildung 1: Prävalenz der Demenzerkrankungen bei >60-jährigen weltweit

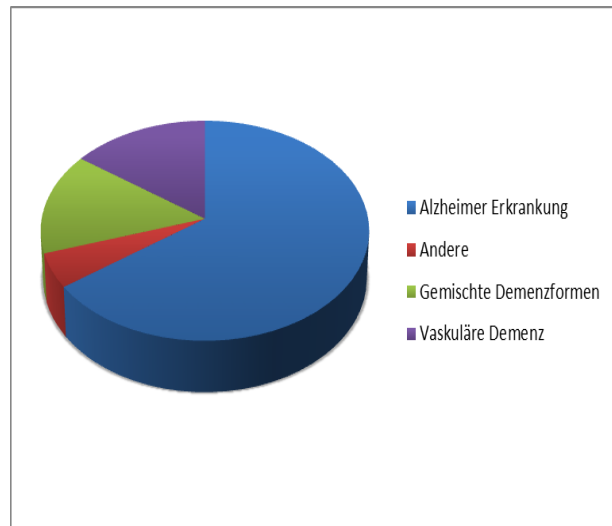


Abbildung 2: Prävalenz verschiedener Demenzformen in Deutschland 2011 [10]

1.2 Mild cognitive impairment

Nach dem heutigen Verständnis ist das in dieser Dissertation behandelte Mild cognitive impairment (MCI) demnach eine Vorstufe der Alzheimer Demenz [11] bzw. ein nachgewiesener Risikofaktor für ebendiese [12]. Erstmalig beschrieben wurde das Mild cognitive impairment in Assoziation mit der "Global Deterioration Scale" (GDS) in der es die dritte Stufe darstellte, wobei die 4. Stufe bereits eine milde Form der Demenz bildet [13]. Der Begriff des Mild cognitive impairment wurde jedoch auch maßgeblich von Ronald C. Petersen geprägt, der bereits 1997 in einer Veröffentlichung eine Probandenkohorte beschrieb die durch die Mayo-Kriterien (siehe *Abbildung 3*) definierte Symptome zeigte und ein hohes Risiko aufwies an einer Alzheimer Demenz zu erkranken [14]. MCI muss deutlich von anderen Ursachen, die zu kognitiven Einschränkungen führen können, abgegrenzt werden, wie z.B. Schädel-Hirn-Traumata, metabolische Erkrankungen oder Substanzmissbrauch. Ist keine der aufgeführten klinischen Ursachen für die verminderte Gedächtnisleistung verantwortlich, ist es dennoch klinisch anspruchsvoll die Diagnose eines Mild cognitive impairment als eine Art Übergangszustand zwischen dem physiologischen Alterungsprozess und dem Beginn einer manifesten Demenz mit kaum vorhandenen fest definierten klinischen Kriterien zu stellen [11], [15]. Die weiterhin gängigen Mayo-Kriterien, an denen sich auch die hier vorgestellte Studie orientiert, besagen, dass Patienten mit MCI zum einen eine subjektive Verschlechterung ihrer kognitiven Fähigkeiten wahrnehmen müssen, die

über den physiologischen kognitiven Abbau im Alter hinaus geht, jedoch ohne in der Ausübung ihrer Alltagstätigkeiten eingeschränkt zu sein und ohne, dass die Diagnose einer Demenz gestellt werden könnte [14]. Um diese kognitive Leistungsminderung verifizieren und klassifizieren zu können, ist bis heute eine komplexe Komposition aus klinisch zu erfassenden neurologischen und neuropsychologischen Testergebnissen, zerebraler Bildgebung, eventuell richtungsweisenden Blutparametern wie der brain derived neurotrophic factor (BDNF) und charakteristischen Vorerkrankungen nötig [16]. Es existiert jedoch bis heute kein klar definierter Algorithmus zur Diagnosestellung von MCI. Die angewandten Untersuchungsmethoden sind denen der Alzheimer-Demenz-Diagnostik sehr ähnlich [17] und sprechen dem Urteilsvermögen des untersuchenden Arztes ein hohes Maß an Bedeutung zu [15]. Auch wenn die eigentliche Diagnosestellung sich also größtenteils aus weichen Faktoren zusammensetzt gibt es dennoch eine Unterteilung von verschiedenen MCI-Formen (siehe *Abbildung 2*). Je nachdem ob die Gedächtnisleistung und bzw. oder andere Bereiche der kognitiven Leistung betroffen sind unterscheidet man zwischen amnestisch oder nicht-amnestischem MCI, sowie single- oder multiple-domain [15]. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit amnestischem single-domain MCI eingeschlossen.

Da die demenziellen Erkrankungen und somit auch das Mild cognitive impairment, eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme der heutigen Zeit und der Zukunft darstellen und die aktuell bestehenden medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten in Form der Antidementiva nur zu einer kurzfristigen Symptomverbesserung führen, kommt der aktuellen medizinischen Forschung bezüglich alternativer Behandlungsoptionen eine hohe Bedeutung zu. Es existieren bis heute keine klinisch nachgewiesenen Wirkstoffe, die einen krankheitsmodifizierenden Effekt aufweisen oder die Entwicklung einer degenerativen Demenz verhindern oder deutlich verlangsamen können [18], [19]. Wie bereits beschrieben liegt der Ansatz einer der vielversprechendsten Behandlungsüberlegungen in einer möglichst frühen Diagnose und Intervention [20]. Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung die Risikofaktoren für die Entstehung von kognitiven Leistungsstörungen und die pathologischen Prozesse dieses Krankheitsbildes zu kennen und zu verstehen. Risikofaktoren für die Entwicklung eines MCI und daraus folgend einer Demenz sind vielfältig und bis heute noch nicht ausreichend erforscht. Es gibt Studien wie von Serge Gauthier et al. [21], die die bereits bekannten Faktoren die das Auftreten eines MCI begünstigen zusammenfassen. Dort werden unter anderem ein zentral-cholinerges

Defizit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Läsionen der weißen Substanz, extrazelluläre Amyloid-Ablagerungen - insbesondere im Temporallappen - und der Apolipoprotein-E4-Träger-Status als wahrscheinliche Auslöser genannt. Ebenfalls nicht-modifizierbare Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht, Abstammung und Bildungsstand [22]. Eine Einnahme von Acetylcholinesterase-Inhibitoren, dessen Einsatz einen gängigen Therapieansatz der Alzheimer-Demenz darstellt, hat bei Patienten mit MCI in Meta-Analysen allerdings keinen nachweisbaren Effekt gezeigt [19]. Doch es existieren durchaus auch modifizierbare Risikofaktoren, wie vaskuläre Risikofaktoren [23], [24], körperliche Aktivität [25], [26], der Ernährungszustand [27], soziale Interaktion [28] und Depressionen oder andere psychiatrische Komorbiditäten [29]. Hinweis auf die Effektivität der Änderung dieser Lifestyle-Faktoren bieten nicht nur die aufgeführten Studien, sondern auch demographische und epidemiologische Indizien, die auf Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen bezüglich der Prävalenz von MCI hindeuten. Bezüglich des Ernährungsstatus, insbesondere in den Industrieländern, gab es schon verschiedenste Interventionsansätze, die von Kalorienrestriktion [30], über Ginko-Extrakt [31] und Resveratrol-Einnahmen [32] bis zu der hier untersuchten Fischöl-Supplementierung reichen.

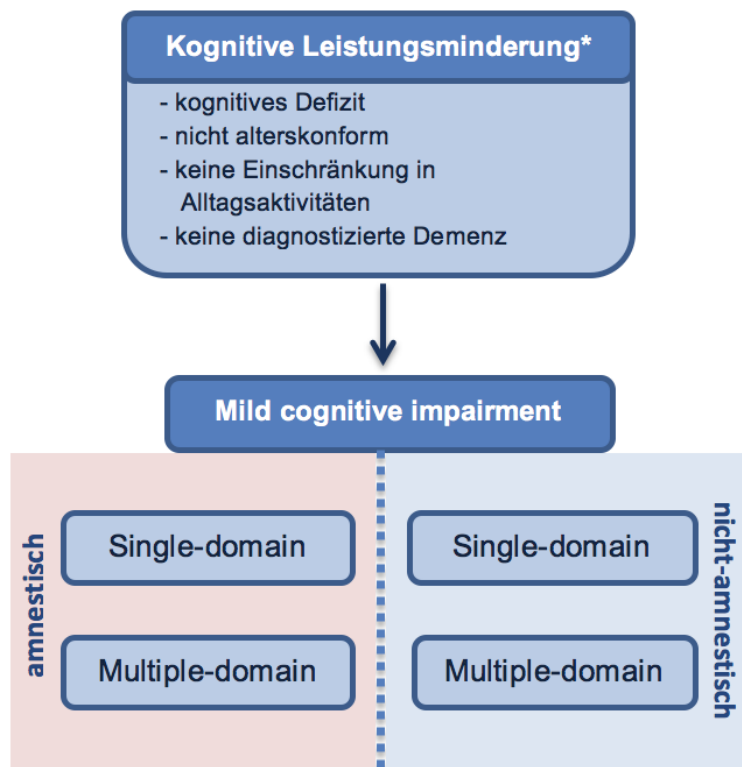


Abbildung 3: Subtypen des Mild cognitive impairment
* Mayo-Kriterien

1.3 Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA)

Docosahexaensäure (DHA, 22:6n-3) und Eicosapentaensäure (EPA, 20:5n-3) gehören zu den langkettigen mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (n-3- oder ω -3-Fettsäuren) und sind hauptsächlich in fettem Meeresfisch, wie Makrelen oder Lachs, und Meeresalgen zu finden [33], [34]. Der menschliche Körper kann diese mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere DHA, nur unzureichend über enzymatische Prozesse selbst synthetisieren, demnach handelt es sich um semi-essentielle Nahrungsbestandteile [35]. In den Industrieländern hat der Konsum dieser Fettsäuren stark abgenommen und bildet nun eine Dysbalance zur Einnahme von ungesättigten Omega-6-Fettsäuren [27]. Die in dieser Studie verwendeten Omega-3-Fettsäuren waren bereits Gegenstand vieler Studien und es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass sie einen komplexen und bis jetzt noch nicht gänzlich erforschten Einfluss auf den menschlichen Organismus haben.

Einige Studien weisen durch in-vitro-Experimente, aber vor allem am Mausmodell eine niedrigere Inzidenz von kardiovaskulären Krankheiten [36] unter anderem bedingt durch den inhibierenden Effekt auf die Makrophagen-vermittelte Entzündungsreaktion [37] nach. Ein besonders wichtiger Prozess, nicht nur in der neuronalen Entwicklung während der Embryonalphase [27], sondern auch im natürlichen Alterungsprozess, stellt die BDNF-vermittelte zerebrale Neuroplastizität dar, die durch hohe DHA-Spiegel positiv beeinflusst werden kann, wodurch ein protektiver Effekt gegenüber neurodegenerativen Krankheiten bestehen könnte [38]. Aktuellere Studien zeigen sogar im Tierversuch einen krankheitsverlauf-verlangsamenden Prozess bei Alzheimer Demenz durch verminderte Ablagerung von β -Amyloid und die positive Beeinflussung der zerebralen Hämodynamik [39], [40]. Es existieren jedoch bereits auch zahlreiche klinische Studien die unter anderem aufzeigen, dass eine Fischöl-Supplementierung den Triglyceridgehalt im Blut senkt [41], [42], einen antiinflammatorischen Effekt besitzt [43] und das kardiovaskuläre Risiko senkt [44]. Eine essentielle Aufgabe vor allem von DHA, aber auch EPA, ist jedoch als Bestandteil der neuronalen Zellmembranen, wo sie andere, gesättigte Fettsäuren innerhalb der Phospholipide ersetzen und somit die Eigenschaften und Fluidität der Zellmembranen verändern [45], als auch die Funktion der dort lokalisierten Ionenkanäle beeinflussen [41]. Besonders hoch ist die Konzentration an DHA und EPA in den zerebralen Astrozyten wo sie beispielsweise aus

α -Linolensäure gebildet werden und DHA einen Anteil von 10-20% an den Gesamtfettsäuren des Gehirns darstellt [46].

Zusammenfassend lässt sich die Studienlage jedoch hinsichtlich des Effektes der Omega-3-Fettsäuren auf die kognitive Leistung und die neurodegenerativen Krankheiten nicht eindeutig bewerten. Es gibt viele Hinweise auf eine neuro-protektive Wirkung von DHA und EPA, jedoch weniger bei bereits an Alzheimer-Demenz erkrankten Personen, sondern vielmehr als Präventionsmaßnahme [47]. Einen hohen Stellenwert erhalten Versuche und Studien mit diesen Substanzen vor allem auch, da für die primären Demenzen, vor allem aber für die Alzheimer-Demenz noch keine kurativen Medikamente existieren [48]. Nach dem aktuellen Forschungsstand scheinen beide hier eingesetzte Substanzen, DHA und EPA, jedoch teilweise divergierende Effekte auf den menschlichen Körper zu haben. Während bei kardio- und vaskuloprotektiven Wirkmechanismen oft EPA als wirksamere Substanz hervorgehoben wird [49], scheint DHA bei den zerebralen Prozessen auf Zellebene die entscheidende Rolle zu spielen [50], [51].

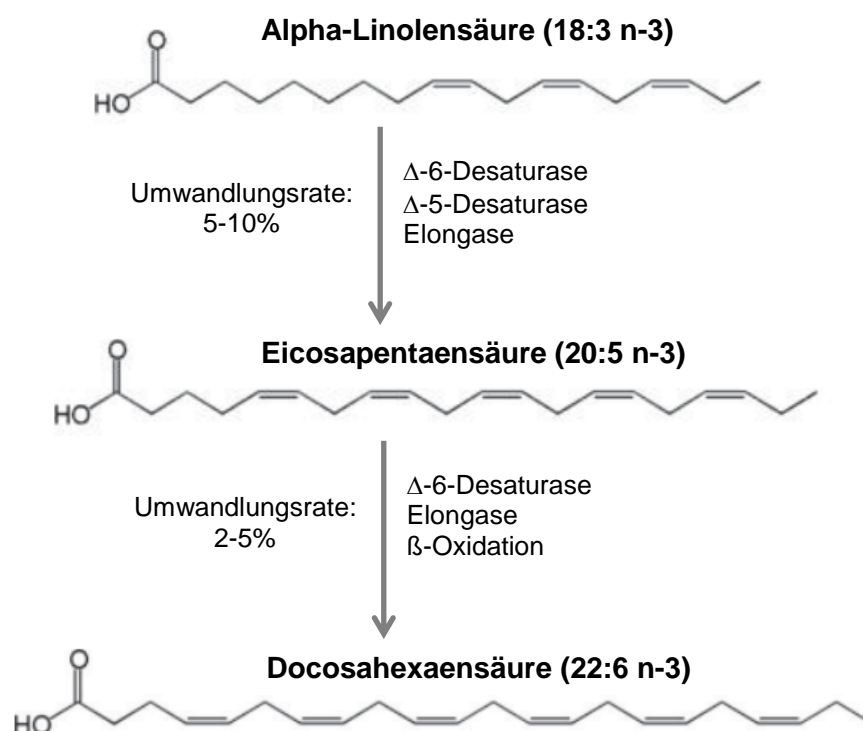


Abbildung 4: Syntheseweg von DHA und EPA im menschlichen Organismus [54]

Dennoch wird in vielen Studien ein synergistischer Effekt der Fettsäuren propagiert [41], [45] und zudem entspricht die in dieser Studie verwendete Kombination der beiden mehrfach ungesättigten Fettsäuren ungefähr der Zusammensetzung wie sie in vielen fetten Seefisch-Spezies zu finden ist [34]. Der Nachweis der beiden n-3-Fettsäuren innerhalb der Erythrozytenmembran, in Form des Omega-3-Index, dient hier unter anderem als Indikator für eine erfolgreiche Resorbierung und Metabolisierung der verabreichten Kapseln. Die Bestimmung erfolgte mittels Gaschromatografie aus den gesammelten und zentrifugierten Erythrozytenproben [52].

1.4 Aktuelle Studienlage

Die bisherige Studienlage bezüglich eines Zusammenhanges von der Supplementierung bzw. dem vermehrtem Konsum mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren und dem kognitiven Leistungsvermögen wird kontrovers diskutiert. Es existiert eine große Anzahl an, auf epidemiologischen Beobachtungen basierenden, Veröffentlichungen, die deutlich machen, dass der Konsum von Fischöl das Risiko der Entwicklung einer eingeschränkten Gedächtnisleistung bei gesunden Erwachsenen herabsetzt, sowie auch das Risiko der Entwicklung einer Demenz vermindert [53], [54], [55]. Die Substanz scheint in Interventionsstudien besonders bei einer milden Ausprägung der Gedächtniseinschränkung wie bei MCI-Patienten Verbesserungen zu erzielen im Gegensatz zu Patienten die bereits an einer Alzheimer Demenz erkrankt sind [56], [57], [58].

Es geht jedoch nicht nur um ein reines Defizit von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren und die daraus resultierende Einnahme dieser als Nahrungsergänzung, sondern auch um das seit Jahrzehnten bestehende Verhältnis bzw. das Missverhältnis von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren hinsichtlich der Ernährung in Industrieländern und den daraus Entstehenden Folgen auf zerebrale Prozesse wie die Beschaffenheit der neuronalen Membranen [45] und die damit verbundene kognitive Leistung und Entwicklung neurodegenerativer Krankheiten [59].

Ein Großteil der Veröffentlichungen, die sich mit diesem Thema auseinander setzten berichten jedoch von keinen signifikant messbaren Effekten einer Fischöl-Substitution

auf die Gedächtnisleistung bei Patienten mit MCI [26], Alzheimer Demenz [60], oder auch bei gesunden älteren Patienten [52], [61]. Es wird demnach noch ein langer Prozess sein bis der genaue Pathomechanismus bei der Entstehung von diesen neurodegenerativen Erkrankungen geklärt ist, ausreichend Frühsymptome erforscht und definiert wurden und mögliche präventive und kurative Wirkstoffe gefunden wurden.

1.5 Bezug zur klinischen Studie und konkreter Fragestellung

Die hier beschriebene und ausgewertete Studie wurde innerhalb der Arbeitsgruppe "Kognitive Neurologie" unter Prof. Dr. med. Agnes Flöel in der Abteilung der Neurologie des Universitätsmedizin Charité Berlin durchgeführt.

Aus der oben beschriebenen aktuellen Studienlage geht demnach hervor, dass der Zusammenhang zwischen einer Omega-3-Supplementierung und verbesserter Kognition noch nicht abschließend geklärt ist. Die Ergebnisse einer Vielzahl von Veröffentlichungen machen deutlich, wie wichtig eine frühe Diagnose pathologischer, kognitiver Leistungsminderungen ist, die über den physiologischen Alterungsprozess hinaus reichen. Studienteilnehmer, die die Kriterien eines Mild cognitive impairment erfüllen, stellen somit eine ideale Kohorte da, um sogenannte Lifestyle-Änderungen in den frühen Stadien der zerebralen Veränderungen zu untersuchen. Das Studiendesign hebt sich bezüglich der Rahmenbedingungen von bereits bestehenden Studien durch die Tatsache ab, dass bei den Patienten sowohl bei der Baseline- als auch bei der Follow-Up-Untersuchung eine große Anzahl an Untersuchungen und diagnostischen Methoden durchgeführt wurden. Dies bietet die Chance neue mögliche Einflüsse der Fischöl-Substitution zu entdecken bzw. bereits bekannte Zusammenhänge und Ergebnisse zu bestätigen und mit der aktuellen Studienlage vergleichen zu können. Die Betrachtung verschiedenster Stoffwechselprozesse im Körper mittels zahlreicher Blutparameter, des vaskulären Status und der kognitiven Leistung mit Hilfe einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie ermöglicht eine differenzierte Untersuchung der Wirkung der mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren nicht nur auf die Gedächtnisleistung sondern auf den gesamten menschlichen Organismus.

Die konkrete Fragestellung, mit der sich diese Arbeit nach dem Modell des „proof of principle“ auseinandersetzt, lautet demnach ob diätische Maßnahmen - in Form einer

Fischöl-Substitution - sich positiv auf die Gedächtnisleistung und weitere systemische Prozesse von Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen auswirken können.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Die unter der Leitung von Prof. Dr. med. Agnes Flöel durchgeführte klinische Studie mit dem Titel "Verbesserung von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen durch diätetischen Maßnahmen und in Kombination mit Sport sowie kognitivem Training" umfasst drei große Studienzweige. Zum einen beinhaltet dies eine Gruppe von Patienten die sich lediglich diätische Maßnahmen unterzogen, zum anderen sind zusätzlich eine sportliche Intervention sowie wöchentliche kognitive Gruppenübungen mit eingeschlossen und für den dritten Zweig der Studie wurden Patienten rekrutiert, welche im Vorfeld einen zerebralen Infarkt erlitten hatten. Alle Studienzweige wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Gliederung der klinischen Studie ist in *Abbildung 5* veranschaulicht.

In dieser Arbeit wird ausschließlich eine Auswahl der Ergebnisse von zwei der Gruppen des diätischen Interventionsbereiches betrachtet. Im Folgenden werden demnach die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit sechsmonatiger Einnahme von Omega-3-Fettsäuren mit denen der Placebo-Gruppe verglichen und ausgewertet.

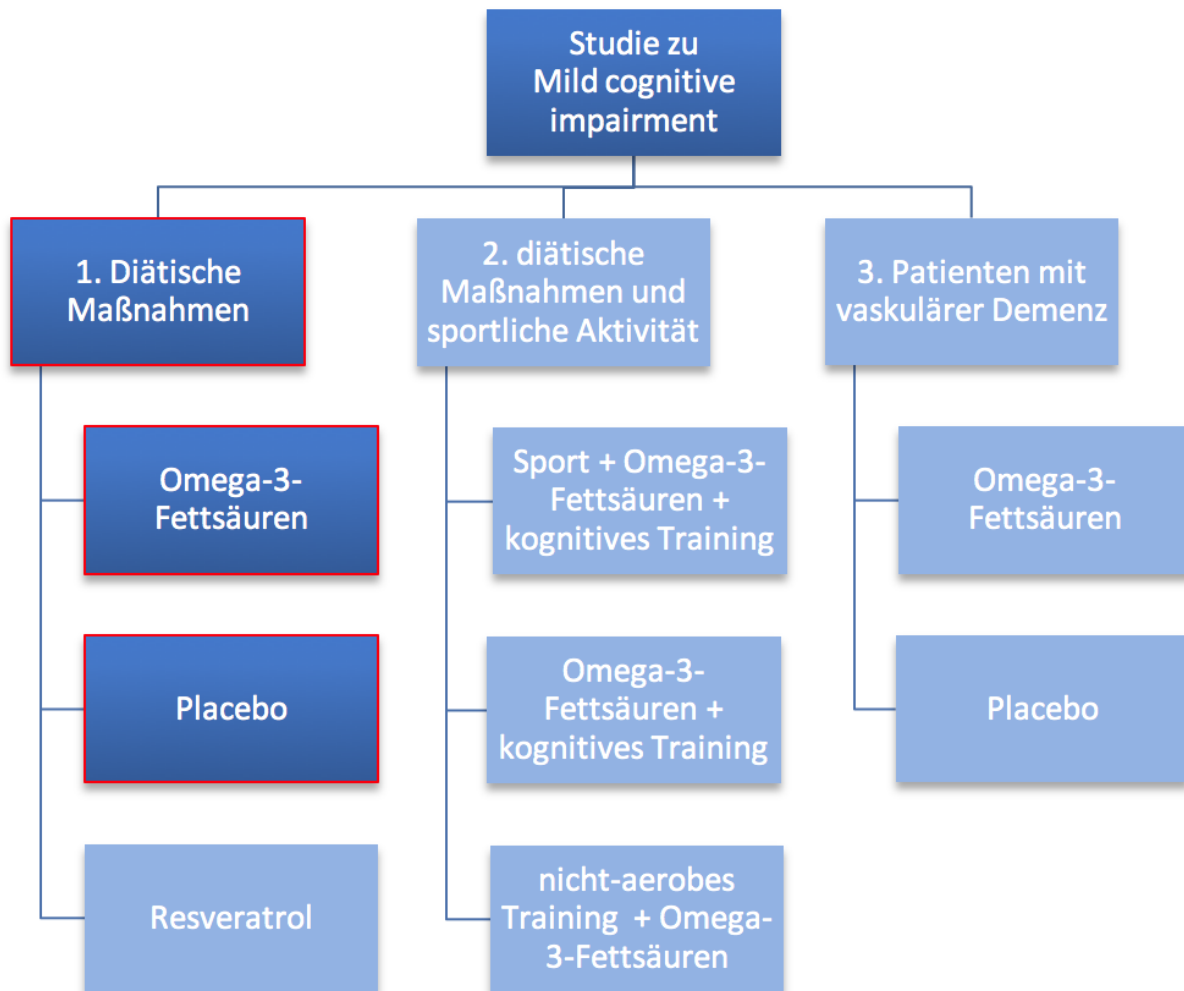


Abbildung 5: Studiendesign aller Studiengzweige der MCI-Studie
farbiges Hervorheben der Relevanten Studiengruppen

Die Kapselherstellung erfolgte nach den besonderen Anforderungen des angefertigten Studienprotokolls und unter Abstimmung mit dem Deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung über "ViaVitamine" welche Teil der Apotheken Marketing Partner AG in Oberhausen ist. Die Zuteilung der Patienten in die drei Gruppen des ersten Studiengzweiges erfolgte doppelverblindet und randomisiert. Alle Studienteilnehmer unterschrieben vor Interventionsbeginn eine Einverständniserklärung, nachdem sie ausführlich über die Art und den Verlauf der Studie informiert worden sind und erhielten am Ende der Studie eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

2.1.1 Omega-3-Gruppe

Eine der drei Gruppen des ersten Interventionszweiges erhielt für einen Zeitraum von 26 Wochen 2200 mg Omega-3-Fettsäuren, genauer 880 mg Docosahexansäure (DHA) und 1320 mg Eicosapentaensäure (EPA) in Form von magensäurefesten Kapseln, die zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden sollten. Um die Verblindung der Patienten nicht zu gefährden erhielten die Kapseln mit den drei unterschiedlichen Inhaltsstoffen eine einheitliche Farbabdeckung mittels der Farbstoffe Eisenoxidrot, Eisenoxidschwarz und Titandioxid, sowie eine magensäurefeste Ummantelung um fischiges Aufstoßen, welches bei Studienteilnehmer in vorangegangenen Studien beobachtet werden konnte, zu vermeiden. Weiterhin wurde den Kapseln jeweils 15 mg α -Tocopherol (Vitamin E) in einer Tagesdosis von 60 mg als supplementär und synergetisch wirkendes Antioxidans beigefügt um vor Lipidperoxidation zu schützen [62].

2.1.2 Placebo-Gruppe

Der Kontrollgruppe, ebenfalls mittels computergesteuerter Randomisierung gebildet, wurden bei der Eingangsuntersuchung 400 Kapseln für die ersten drei Monate zur täglichen Einnahme ausgehändigt, identisch zu den anderen beiden Interventionsgruppen. Die Kapseln der Placebo-Gruppe enthielten jedoch lediglich 1015 mg Olivenöl pro Kapsel, welches eine Tagesmenge von 4060 mg Olivenöl ergab. Der Untersuchungsablauf der drei Interventionsgruppen gestaltete sich bis zum Abschluss der Studie identisch.

2.2 Präinterventionelles Prozedere und Rekrutierung

Der Beginn der Studie und somit auch der Probandenrekrutierung ereignete sich im Juni 2010. Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte nach dem Studienprotokoll und den darin definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe *Tabelle 1*). Einer der Hauptfaktoren nach denen die Patienten selektiert wurden, war die kognitive Leistung.

Für den Fall, dass die Patienten nicht mit einer direkten Überweisung von der Gedächtnissprechstunde der Neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Charité oder einem unserer Kooperationspartner wie der Gedächtnisambulanz am Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge zu uns kamen, wurde mit Hilfe einer Testbatterie im Rahmen einer Voruntersuchung die kognitive Leistung verifiziert. Die CERAD-Plus Test Batterie (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) wurde von unserer Arbeitsgruppe als neuropsychologischer Test zur präinterventionellen Evaluierung der Studienbewerber ausgewählt. Diese beinhaltet neben der ursprünglichen Aufgabenkomposition zusätzlich den Trail Making Test und den Test zur Phonematischen Flüssigkeit. Die CERAD-Testbatterie [63] umfasst wissenschaftlich validierte Aufgaben, wie den Mini-Mental Status und den Boston Naming Test, zusätzlich zur Wiedergabe von einer Wortliste und dem Zeichnen von Figuren. Der Test ist nicht nur ein Erkennungshilfsmittel für Patienten mit manifester Alzheimer Erkrankung, sondern auch für Vorstufen dieser, also Patienten mit MCI geeignet [64]. Wie in den Einschlusskriterien aufgeführt, durften unsere Studienteilnehmer maximal zwei Standartabweichungen unter den für die Altersgruppe und den Bildungsstand in einer komplexen Normierungsformel definierten Werten liegen. Die Durchführung des CERAD-Tests kam innerhalb unserer Studie vor allem bei Patienten, welche über das Telefonscreening rekrutiert wurden, zum Einsatz. Die *Abbildung 6* verbildlicht das Rekrutierungsverfahren mit den entsprechenden Probandenzahlen. Wurde bei Patienten ein kognitives Leistungsdefizit festgestellt, war es von entscheidender Bedeutung, dass es sich primär um eine amnestische Gedächtnisstörung handelte und sonstige Einschränkungen - wie beispielsweise Aphasie und Apraxie - in keinem ausgeprägten Maße vorlagen und die Patienten somit nicht die DSM-IV-Kriterien einer manifesten Demenz erfüllten. Des Weiteren war es wichtig, eine genauere Differenzierung bei der Patientenselektion vorzunehmen, da an der geplanten Studie möglichst nur Patienten mit single-domain MCI teilnehmen sollten, im Gegensatz zu Patienten, die zusätzlich unter Störungen der Sprache, exekutiven Funktion oder visuell-räumlichen Wahrnehmung litten. Die Kombination aus mehreren dieser Einschränkungen bezeichnet man als multi-domain MCI [15]. Eine primär organische Ursache, wie vaskuläre Veränderungen des Gehirns und in der Vergangenheit stattgefundenene Schlaganfälle, mussten im Rekrutierungsverfahren ebenfalls ausgeschlossen werden. Viel Wert wurde zudem auf mögliche systemische Erkrankungen, sowie diätische Maßnahmen der Studienteilnehmer gelegt. Der Konsum

von Nahrungsergänzungen oder Nahrungsmittel, die eine hohe Konzentration an Omega-3-Fettsäuren und Vitamin E aufweisen, waren ein Ausschlusskriterium bzw. mussten mindestens 2 Monate vor Studienbeginn abgesetzt werden. Die Studienteilnehmer erhielten zudem den Hinweis, während der Interventionsdauer keine markanten Ernährungsumstellungen vorzunehmen. Ein weiteres essentielles Kriterium war Deutsch als Muttersprache, da sonst die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen nicht vergleichbar und auszuwerten gewesen wären und die Rechtshändigkeit, die insbesondere bei der Auswertung der zerebralen Bildgebung eine wichtige Rolle spielte.

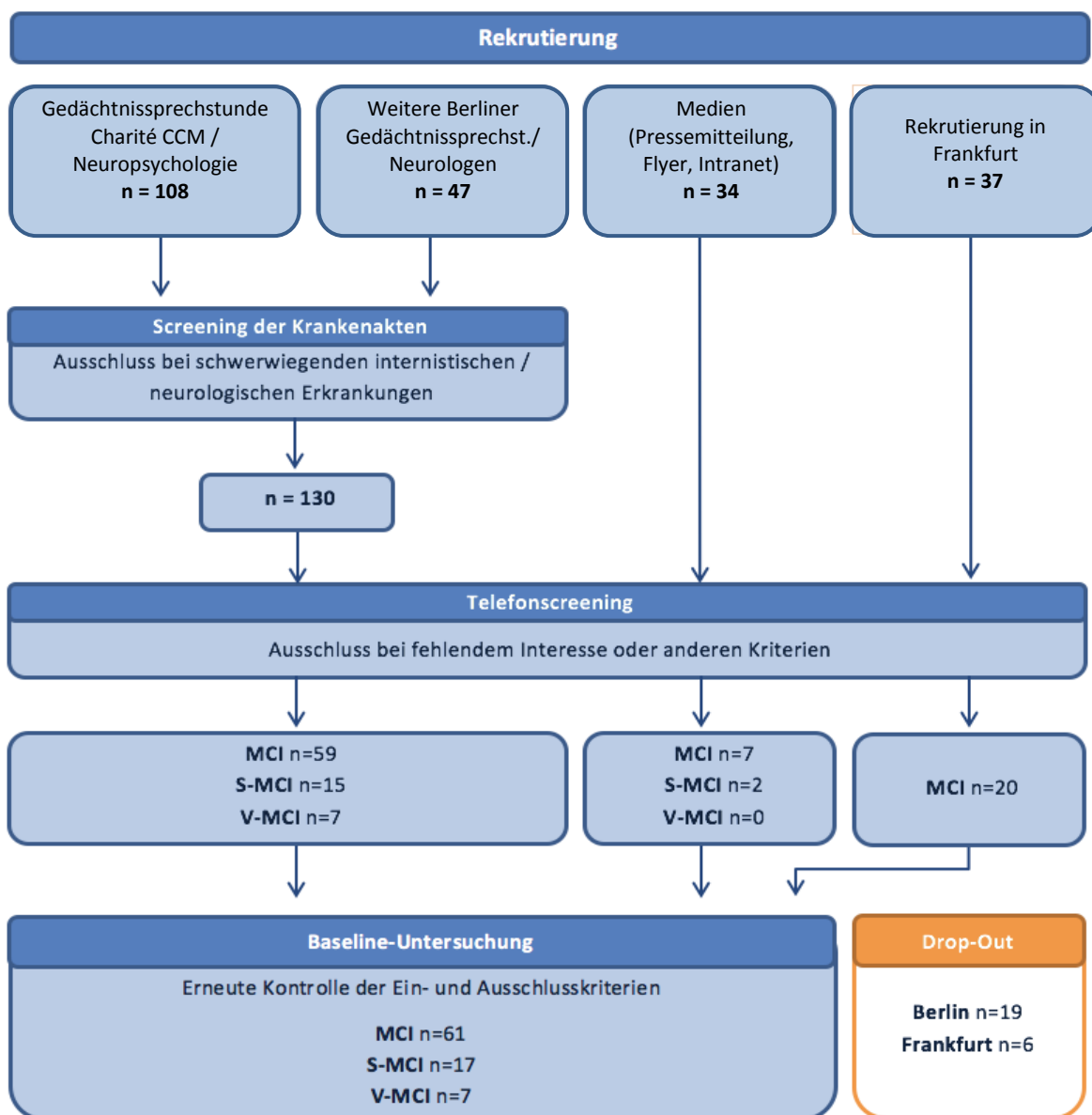


Abbildung 6: Rekrutierungsverfahren der Studie
n= Anzahl der der Patienten, S-MCI= 2. Studienzweig mit sportlicher Aktivität, V-MCI= 3.
Studienzweig für Patienten mit vaskulärer Demenz

Tabelle 1: Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Stammdaten	<ul style="list-style-type: none"> 50 – 80 Jahre Muttersprache: deutsch BMI 25 – 35 Rechtshänder 	
Lebensumstände	<ul style="list-style-type: none"> - gesunde, ausgewogene Ernährung 	<ul style="list-style-type: none"> - vorangegangene Nahrungssubstitution oder diätische Maßnahmen in Form von vermehrter Omega-3-Fettsäuren- oder Vitamin-E-Aufnahme in den letzten 3 Monaten - Konsum von Drogen oder Nikotin (>10 Zigaretten/Tag), sowie übermäßigem Alkoholkonsum (>50g pro Tag) - parallele Teilnahme an anderen Studien zu Ernährungsumstellung und Gedächtnisfunktion - Schwangerschaft
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Mnestisches Mild Cognitive Impairment - ggf. in Kombination mit anderen kognitiven Einschränkungen - Ergebnis im MMSE >18 und <26 - keine Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten - bei sensitiver neurologischer Testung (CERAD) ca. 1-1,5 bis max. 2 Standard-abweichungen unter der Norm - Diagnosestellung, nicht älter als 2 Jahre durch die Gedächtnissprechstunde der Charité oder durch eine Überweisung eines Neurologen 	<ul style="list-style-type: none"> - Malignom innerhalb der letzten 5 Jahre - DSM-IV-manifeste Demenz - nicht behandelte schwere Stoffwechselstörungen, Diabetes mellitus gehört nicht dazu - Vitamin B12 und Folsäuremangel-Patienten - schwere unbehandelte Hypertonie (dauerhaft syst. RR> 140)oder schwere Arteriosklerose - Einschränkungen in Leber- und Nierenfunktion - schwere Atemwegserkrankungen - psychiatrische und neurologische Erkrankungen - Klaustrophobie, metallische Implantate oder Tätowierungen (für MRT-Messung) - Erstdiagnose zerebrale Pathologien bei der MRT-Untersuchung
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> - Antihypertensiva (<i>Amlodipin besilat, RamiLich, Carmen, Blopress, Captopril, Capto Comp</i>) - Antiarrhythmika (<i>Cordarex</i>) - Antikoagulationen (<i>Pradaxa, Falithrom</i>) - Cholesterinsenker (<i>Simvastatin</i>) - Antidepressiva (<i>Fluoxetine</i>) - Protonenpumpenhemmer (<i>Omepr</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - sonstige Antidepressiva oder Antidementiva - Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer - Antihistaminika, Anticholinergika oder andere Präparate die die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen

2.3 Durchgeführte Untersuchungen

In dem Zeitraum vom Juni 2010 bis Dezember 2013 erfolgte die Datenerhebung mittels klinischer Eingangs- und Follow-Up-Untersuchungen durch mehrere geschulte Mitarbeiter der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. A. Flöel und in dem Zeitraum vom August 2012 bis Januar 2013 durch mich in anfänglicher Zusammenarbeit mit Dipl. Biologin Angela Winkler. Weitere Tätigkeiten die meinem Zuständigkeitsbereich zufielen waren Probandenrekrutierung, Dateneingabe und -auswertung, kontinuierliche Weiterbildung im Rahmen regelmäßiger Zusammenkünfte der Arbeitsgruppe der Experimentellen Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin und ab Oktober 2012 bis Ende des Jahres zudem die gesamte organisatorische Leitung des hier behandelten Studienzweiges. Während der Laufzeit der Studie und darüber hinaus bestand eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe Altersmedizin mit Schwerpunkt Psychogeriatric und klinische Gerontologie des Institutes für Allgemeinmedizin in Frankfurt unter der Leitung von Prof. Dr. J. Pantel und Dr. V. Tesky, die ebenfalls einen Teil zu der Datenerhebung und -auswertung beitrugen. Demnach stammt ein Teil der hier verwendeten Daten aus der Patientenkohorte des Frankfurter Kooperationspartners. Die *Abbildung 7* veranschaulicht die durchgeführten Untersuchungen und Tests in ihrer zeitlichen Abfolge. Bei der Baseline-Untersuchung unterzogen sich die Patienten einer standardisierten medizinischen Untersuchung, einer Körperfettmessung mittels Bioelektrische Impedanzanalyse (B.I.A. 2000-M, Pöcking, Germany), einer Neuropsychologischen Testbatterie, der Dopplersonografie der Halsgefäße und einem strukturellen MRT des Gehirns in dem Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN). Dieser erste Messzeitpunkt, der sich in zwei separate Termine teilte, wurde ebenfalls zur Kapselausgabe für 3 Monate genutzt. Eine erneute Kapselausgabe wurde als Zwischenkontrolle und zum Austausch von Fragebögen genutzt. Bei der Follow-Up-Untersuchung wurden alle oben beschriebenen Untersuchungen erneut durchgeführt und es fand eine finale Auszählung der zurück gegebenen Kapseln als Compliance-Kontrolle statt. Die Studienteilnehmer erhielten bei Abschluss der Studie eine Auswertung der Testergebnisse und auf Wunsch die Möglichkeit an einer Ernährungsberatung teilzunehmen.

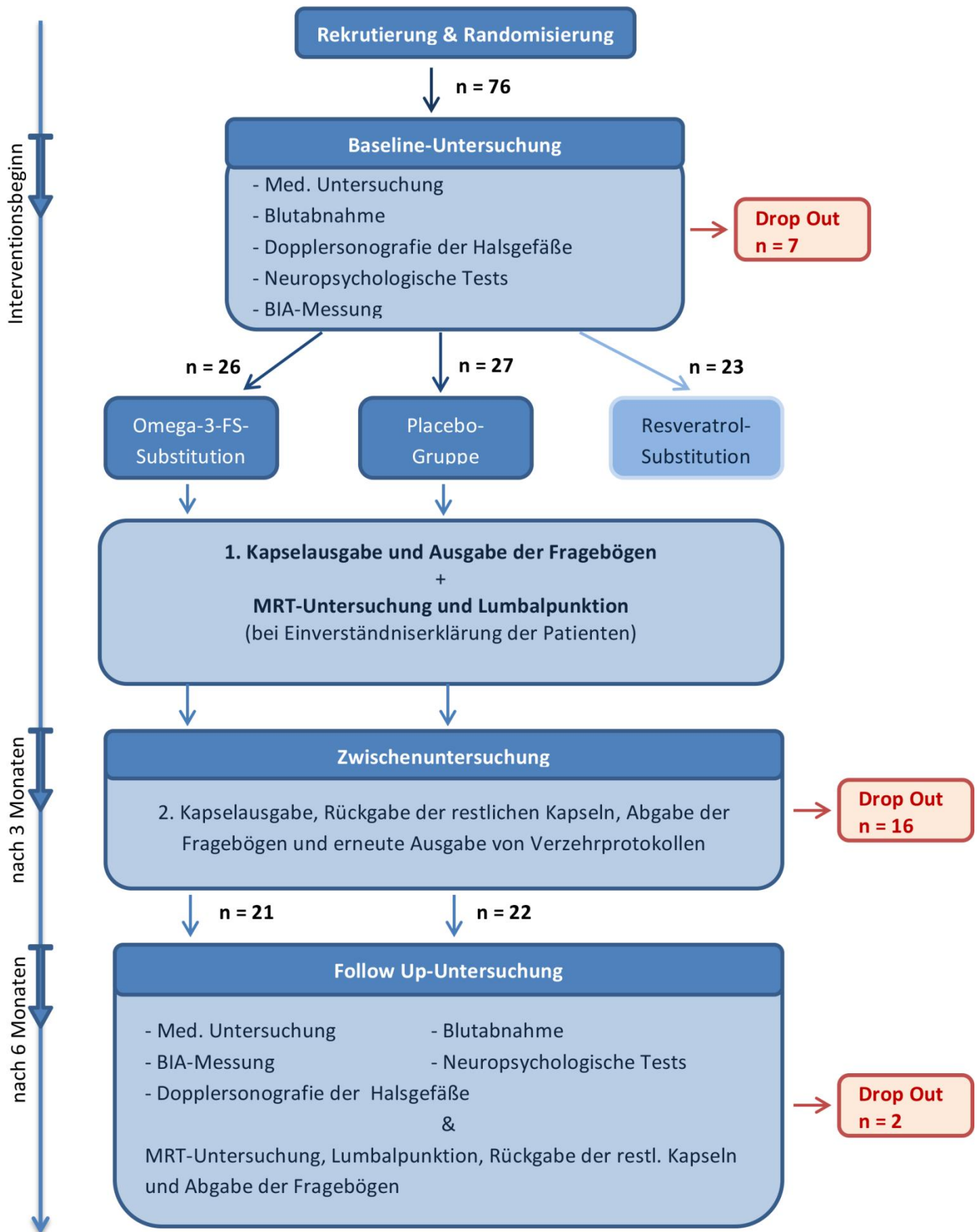


Abbildung 7: Studienablauf mit Probandenzahlen (n)

MMSE = Mini Mental State Examination

CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

2.3.1 Medizinische Untersuchung

Die medizinische Untersuchung ereignete sich, wie in *Abbildung 7* ersichtlich, sowohl bei Studienbeginn als auch bei der Follow-Up-Untersuchung ein halbes Jahr später. Durchgeführt wurde die Untersuchung größtenteils von mir, sowie teilweise von weiteren, die Studie mitbetreuenden Medizinstudenten. Neben einer orientierend internistischen Untersuchung bei der zudem einige medizinische Parameter wie Blutdruck, Puls, Gewicht, Bauchumfang und Größe erhoben wurden, unterzogen sich die Patienten noch einer ausführlichen neurologischen Untersuchung bei der unter anderem die Funktion der Hirnnerven und die periphere Sensomotorik getestet wurden. Der Blutdruck wurde sowohl während der Baseline- als auch bei der Follow-Up-Untersuchung zu zwei Zeitpunkten gemessen, woraus sich dann ein Mittelwert für den systolischen und diastolischen Blutdruck ergab, der in allen folgenden Analysen verwendet wurde. Ein weiterer Teil dieses ersten Abschnittes bestand in einer ausführlichen Anamnese zu Medikation, Vorerkrankungen, Ernährung und Lebensstil und Bildungsdauer. Ein wesentlicher Aspekt in der Medikamentenanamnese war die erneute Sicherstellung, dass die Studienteilnehmer keine blutverdünnenden Mittel einnehmen, da diese in ihrer Wirkung durch die tägliche Supplementation von Omega-3-Fettsäuren verstärkt werden können.

2.3.2 Blutanalysen

Gleich zu Beginn der Eingangsuntersuchung wurde den, zu diesem Zeitpunkt noch nüchternen Patienten venös Blut abgenommen, welches noch am selben Tag in das Institut für Medizinische Diagnostik Berlin, Deutschland geliefert wurde, um neben dem kleinen Blutbild, Nieren- und Leberfunktionswerten auch Cholesterin-, Insulin-, und Glucose-Werte, sowie high-to-low density lipoprotein ratio (HDL-to-LDL) bestimmen zu können. Vitamin B12- und Folsäure-Werte wurden ebenfalls erhoben. Das Labor wurde als Referenzlabor für die gesamte Studie bestimmt, weshalb auch die Proben des Kooperationspartners aus Frankfurt dort ausgewertet worden sind. Der andere Teil der Blutproben wurde innerhalb von 30 Minuten in einem angrenzenden Labor der Arbeitsgruppe von dem Untersucher der Baseline-Untersuchung selbst weiter verarbeitet. Es wurden sowohl Vollblut, als auch abzentrifugierte Erythrozyten und

thrombozytenarmes Plasma bei -80 Grad Celsius eingefroren und vorläufig aufbewahrt. Diese Proben wurden im weiteren Verlauf der Studie bei ausreichender Probandenanzahl zu der Bestimmung einer Reihe von Interleukinen, Leptin und BDNF, einem zerebralen Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Neurotrophine herangezogen. Diese speziell bestimmten Werte sollten uns weiteren Aufschluss über die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren und eventuelle Veränderungen und Irregularitäten bei Patienten mit MCI geben. Die Bestimmung des Homocystein-Wertes war ein weiterer wichtiger Schritt in der Untersuchung des Einflusses von den n-3-Fettsäuren auf den menschlichen Organismus, da eine Erhöhung dieses Parameters einen schädigenden Effekt auf das Gefäßendothel haben soll [65]. Ein wichtiger Kontrollparameter für die Compliance der Patienten war die Bestimmung des Omega-3-Index [66] aus den Erythrozyten-Proben durch die Omegamatrix GmbH in Martinsried, Deutschland. Dort wurde die Beschaffenheit der Erythrozytenmembran und der dort enthaltenen Anteil an EPA und DHA im Bezug zu den Gesamt-Fettsäuren der Membran unter Verwendung eines Gaschromatographen (HP 5890 Series II with Autosampler) ausgewertet, wie bereits in vielen anderen Studien beschrieben [67]. Der Omega-3-Index diente zum einen dazu gleiche Ausgangsbedingungen zwischen den beiden Gruppen sicherzustellen und zum anderen fungierte er im Vergleich mit den Follow-Up-Werten als ein Marker für die Compliance der Patienten innerhalb der Fischöl-Gruppe. Zusätzliche Parameter die der Compliance-Kontrolle beider Gruppen dienten, waren ein Fragebogen am Ende der Studie zur Kapseleinnahme, sowie das Zählen und Dokumentieren der zurück gegebenen Kapseln.

2.3.3 Farbkodierte Dopplersonografie der Halsgefäße

Mittels des oben genannten Verfahrens untersuchten wir sowohl bei der Baseline- als auch bei der Follow-Up-Untersuchung die Halsschlagadern der Patienten und erfassten zusätzlich die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis beidseitig unter Verwendung der B-Mode Einstellung des Sonografie-Gerätes (Esaote Mylab25Gold, Köln, Deutschland). Der Anhaltspunkt zur Abmessung der IMD war ca. 1 cm proximal der Karotisbifurkation wo dann bei einem möglichst optimalen zweidimensionalem Standbild unter Verwendung einer halb-automatischen Echtzeit-Messfunktion der Abstand zwischen der Lumen-Intima-Grenze und der Media-Adventitia-Grenze

gemessen wurde, wie bereits in anderen Studien beschrieben und angewandt [68]. Die IMD ist ein valider Marker für subklinische Arteriosklerose und zukünftige vaskuläre Ereignisse [69] und korreliert mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypertension und Diabetes mellitus [70]. Die aktuelle Studienlage deutet zudem verstärkt darauf hin, dass eine Assoziation zu kognitiven Einschränkungen bei den Betroffenen besteht [71], [72], [73] auch unabhängig von den anderen kardiovaskulären Risikofaktoren [74]. Einige Studien gehen soweit die IMD neben anderen Parametern wie dem Plaque-Index und zerebrale hämodynamische Veränderungen eine prädiktive Funktion zuzusprechen [75]. Um einen Mittelwert zu ermitteln, wurden auf jeder Seite drei Messungen in der Einheit μm vorgenommen.

2.3.4 Mini-Mental State Examination

Der erste Test der Neuropsychologischen Testbatterie, wie in *Abbildung 7* dargestellt, war der MMSE. Der MMSE wurde ursprünglich als Screening-Verfahren entwickelt, um Gedächtnisstörungen nachzuweisen. Der Test gliedert sich in zwei Teile von denen der erste Teil aus einer rein verbalen Befragung besteht bei der Orientierung, Merkfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit getestet werden. Der zweite Teil besteht aus der Überprüfung der Ausführung und des Verstehens von Anweisungen und Aufgaben [76]. Die Patienten haben für jede der Testteile nur einen Versuch, die Anweisungen dürfen jedoch in identischem Wortlaut ein zweites Mal wiederholt werden. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden, wobei Patienten mit MCI normalerweise mit ihrem Ergebnis im Schnitt und je nach Studie bei ca. 19 Punkten liegen [76]. Bei Durchführung dieses Testes wie auch bei allen folgenden Teilen der neuropsychologischen Untersuchung war es entscheidend, dass möglichst wenig verschiedene Untersucher in der Durchführung der Studie involviert waren und diese möglichst identische Untersuchungsbedingungen schaffen sollten, indem vordefinierte Formulierungen und Arbeitsanweisungen verwendet wurden [76]. Das Ergebnis des MMSE wurde ebenfalls als Aus- bzw. Einschlusskriterium für unsere Studie verwendet (siehe *Tabelle 1*).

2.3.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ist eine deutsche Version von Rey's "Auditory Verbal Learning Test" (AVLT; Rey 1964) und dient der Überprüfung des verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, sowie nach einer Phase der Distraction, des Langzeitgedächtnisses und der Wiedererkennung [77]. Dem Patienten wird eine Liste von 15 unabhängigen Wörtern vorgelesen, welche er direkt im Anschluss möglichst vollständig wiedergeben soll. Dieses Prozedere wird fünfmal, in einer sogenannten Lernphase, wiederholt. Nach dem fünften Durchgang wird dem Studienteilnehmer eine Interferenzliste mit 15 neuen unabhängigen Wörtern, die genauso gemerkt und direkt im Anschluss wiedergegeben werden sollen, vorgetragen. Im Anschluss muss der Patient die ursprüngliche Wortliste ohne vorheriges Vorlesen erneut abrufen, sowie auch nach einer anschließenden dreißig-minütigen Pause, die mit anderen Aktivitäten gefüllt ist. Dies dient dem verzögerten Abruf und überprüft somit eine weitere Funktion des Gedächtnisses. Insgesamt muss der Studienteilnehmer die Liste also siebenmal wiedergeben. Am Ende der Übung erfolgt der Wiedererkennungstest, bei dem eine Wortliste bestehend aus 45 Wörtern vorgelesen wird, welche sowohl die 15 Wörter der Lernliste, die 15 Wörter der Interferenzliste und auch 15 komplett unbekannte Wörter enthält. Der Patient muss nun die 15 Wörter der Ursprungliste wiedererkennen und benennen. Der VLMT ist durch die beschriebene Untersuchungsstruktur ein valider Test zur Einschätzung und Komparabilität des Kurz- und Langzeitgedächtnisses [78].

2.3.6 Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT) bietet die Möglichkeit zerebrale Dysfunktionen, besonders des Frontallappens und der exekutiven Funktion zu beurteilen [79], indem die visuelle Aufmerksamkeit und die motorische Umsetzung in einer immer komplexer werdenden Aufgabenstellung überprüft wird. Der Test entstammt der Testbatterie von Halstead-Reitan [80] und dient schon seit Jahrzehnten als schnelle und einfache Screening-Methode, um neuropsychologische Veränderungen bezüglich der genannten zerebralen Funktionen aufzuzeigen [81]. Der Test dient zudem durch Überprüfung der Exekutiven Funktion, wie auch einige Teilaufgaben des MMSE zur Differenzierung eines single-

domain MCI von einem multi-domain-MCI [15]. Der TMT besteht aus zwei aufeinander aufbauenden und im Schwierigkeitsgrad ansteigenden Aufgabenteilen, Teil A und Teil B. Der erste Teil der Aufgabe besteht in dem Verbinden von den Zahlen 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge, die willkürlich auf dem Blatt verteilt abgedruckt sind. Im zweiten Teil sind neben den Zahlen 1 bis 13 auch Buchstaben des Alphabetes von A bis L auf dem Blatt verteilt abgebildet. Die Aufgabe des Studienteilnehmers besteht nun darin, die Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge abwechselnd zu verbinden (1-A-2-B-3...). Der zweite Teil dieses Tests prüft also neben der Konzentrationsfähigkeit und Schnelligkeit in der exekutiven Ausübung auch eine mentale Flexibilität durch den Wechsel zweier logischer, aber unabhängiger Systeme. Jedem Aufgabenteil geht ein weniger umfangreicher Übungszettel voraus, der die Systematik der Aufgabenstellung veranschaulichen soll. Wie auch beim Alters-Konzentrations-Test geht es um eine möglichst schnelle Bearbeitung der gestellten Aufgabe. Das entscheidende Kriterium zur Auswertung dieses Aufgabentyps ist demnach die Bearbeitungszeit, die sich bei Fehlern des Patienten und dem sofortigen Korrigieren des Untersuchers verlängert.

2.3.7 Farb-Wort-Interferenz-Test (nach Stroop)

Dieser Test überprüft die Informationsinhibition und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, welches sich als eine sensitive Methode zur Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten heraus kristallisiert hat [82], [83]. Nach einem, vom Aufbau identischen Übungsdurchgang, werden den Studienteilnehmern nacheinander 3 Testbögen (10 Reihen x 10 Spalten) vorgelegt, wobei der erste, Teil A, lediglich in schwarz abgedruckte Farben zeigt, die möglichst schnell, unter Erfassung der Zeit, vorgelesen werden müssen. Die verbleibenden zwei Fragebögen, Teil B und C zeigen zum einen Farbbalken, die möglichst schnell erkannt und benannt werden müssen und der letzte Testbogen zeigt erneut Farben, diesmal jedoch als ebenfalls farbige Wörter abgedruckt. Bei dem letzten Testbogen muss der Studienteilnehmer dementsprechend die kognitive Leistung erbringen, lediglich die Farbe in der das Wort geschrieben ist zu benennen und nicht die ausgeschriebene Farbe vorzulesen [84], [85]. Die Datenerfassung erfolgt mittels der Bearbeitungszeit in Sekunden in den drei Kategorien,

wobei das Ergebnis des letzten Testbogens als Interferenz-Wert im Vergleich zu den beiden vorigen Zeiten betrachtet wird.

2.3.8 Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) dient der Einschätzung der Wortflüssigkeit im semantischen und formallexikalischen Bereich. Es wird zum Verständnis im Vorfeld ein Übungsdurchlauf mit einem anderen Buchstaben gemacht, zu dem die Patienten so viele unterschiedliche Wörter wie möglich innerhalb einer Minute nennen müssen. Weitere Durchgänge dieses Testes sind zwei Anfangsbuchstaben im Wechsel, sowie eine Kategorie und zwei Kategorien im Wechsel [84]. Durch das Abdecken der verschiedenen Bereiche sowie des Wechsels der Buchstaben und Kategorien bei der Follow-Up-Untersuchung werden alle Varianten der Wortflüssigkeit erfasst und trotzdem die Retest-Reliabilität möglichst gering gehalten. Dieser Test ist einer der Gründe, warum Deutsch als Muttersprache ein wichtiges Screening-Kriterium war. Zur Auswertung dieses Testverfahrens wurde die Anzahl der genannten Wörter aus dem jeweiligen Bereich abzüglich der Fehler und Wiederholungen verwendet [86].

2.3.9 Zahlenspannen Test

Dieser Test ist vor allem zur Beurteilung des Kurzzeitgedächtnisses, Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit konzipiert worden und ist ein Teil der Wechsler Memory Scale (WMS), einer neuropsychologischen Testbatterie zur Erfassung von verschiedenen Gedächtnisfunktionen [87]. Es handelt sich um die Wiedergabe von vorgelesenen Zahlenreihen, wobei die Zahlenreihen immer länger werden. Der Patient muss die genannten Zahlen im ersten vorwärts und im zweiten Durchgang rückwärts wiedergeben. Die erfasste Punktzahl bezieht sich auf die Anzahl der letzten vollständig wiedergegebenen Zahlenreihe [88], [89].

2.3.10 Fragebögen

Fragebögen wurden innerhalb der Studie zum einen dazu verwendet um psychiatrische Komorbiditäten auszuschließen bzw. zu evaluieren und zum anderen um die aktuelle und allgemeine Stimmungslage der Probanden zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung zu ermitteln, da sie die Ergebnisse stark beeinflussen können. Hierzu erhielten die Patienten sowohl zur Baseline- als auch zur Follow-Up-Untersuchung den Beck's Depression Inventory- [90], den State-Trait Anxiety Inventory-Fragebogen [91] und den "Positive and Negative Affect Schedule" = PANAS [92]. Zur Dokumentation der Ernährungsgewohnheiten und körperlichen Aktivität wurde der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität [93] verwendet, sowie ein Fragebogen zum Energieumsatz in kcal/d (EPIC) und zur Objektivierung des Aktivitätslevels (EPIC).

2.4 Auswahl der Parameter

Während der klinischen Studie mit den MCI-Patienten wurde eine Vielzahl an Parametern erhoben, insbesondere da unserer Studie als Pilotstudie fungieren sollte und eine bis jetzt spärlich untersuchte Patientenkohorte betrachtete. Die Baseline-Charakteristika waren durch die streng definierten Ein- und Ausschlusskriterien schon vorgegeben und in ihrer Zusammensetzung so auch durchaus sinnvoll. Zur Objektivierung und Verifizierung der kognitiven Leistung der Studienteilnehmer als primäres Outcome verglich ich eine Auswahl der Ergebnisse der Neuropsychologischen Testbatterie. Dies umfasste den MMSE als orientierenden Messwert zur Einschätzung der Gedächtnisleistung, den VLMT zur Evaluierung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, sowie die Ergebnisse des Alters-Konzentrations-Test und des Trail Making Test welche beide in besonderem Maße die Konzentrationsfähigkeit und die Exekutive Funktion bewerten. Aus der Fülle von Blutwerten wählte ich einerseits vaskulär relevante Marker wie Homocystein, Insulin und Glucose und zum anderen Parameter, die auf eine Veränderung bzw. Prozesse auf neuronaler Ebene hindeuten könnten, wie BDNF, aus. Um genauer mögliche Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Gefäße zu untersuchen, schloss ich in meine statistische Untersuchung ebenfalls die Messung der Intima-Media-Dicke mittels Dopplersonografie der Arteria carotis mit

ein, sowie auch den Blutdruck und den BMI der Patienten. Des Weiteren wählte ich die inflammatorischen Parameter wie CRP, Interleukin 6 und 8 und den Tumornekrosefaktor- α aus, da zahlreiche Veröffentlichungen existieren, in denen Omega-3-Fettsäuren eine immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben wird [94], [95]. Die Auswertung und der Vergleich der Fragebögen nutzte ich, um psychologische Auffälligkeiten und Komorbiditäten festzustellen.

2.5 Statistische Datenauswertung

Die für diese Dissertation und den Abschluss der Studie notwendige Datenaufarbeitung und statistische Auswertung führte ich in gänzlichem Umfang eigenständig durch. Zur Weiterverarbeitung und Analyse der erfassten Daten wurde das Programm SPSS Statistics 21.0 (PASW, SPSS; IBM, Armonk, NY) verwendet. Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgesetzt. Aus dem hier betrachteten ersten Studienzweig mussten 25 Studienteilnehmer ausgeschlossen werden, in den meisten Fällen wurde die Studie bereits frühzeitig abgebrochen. Der häufigste Grund hierfür waren gesundheitliche Faktoren wie das Auftreten eines Karzinoms oder anderen Erkrankungen innerhalb des Interventionszeitraumes ($n=13$), teilweise jedoch auch eine gravierende Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und somit eine Aggravation des Krankheitsbildes ($n=7$). Bei einer geringen Anzahl der Studienteilnehmer konnten im Nachhinein die erhobenen Werte nicht verwendet werden, da sich bei der Auswertung der MRT-Bilder stumme vaskuläre Infarkte zeigten ($n=2$), die ein Ausschlusskriterium bilden da dies ebenfalls eine Ursache für die Gedächtnisstörung darstellen könnten. Ein weiterer Grund für das vorzeitige Ausscheiden eines kleinen Teils der Patienten war der Selbstabbruch auf Grund von Interessenverlust oder Zeitmangel ($n=3$). Die Dropouts ($n=25$) zeigten bezüglich der Baseline-Charakteristika im Vergleich zu den hier betrachteten Patienten der beiden Interventionsgruppen mit erfolgreichem Studienabschluss ($n=43$) keine signifikanten Unterschiede (alle Werte $p > 0,05$).

Bei den verbleibenden 43 Studienteilnehmern wurden im Vorfeld die auszuwertenden Daten im Hinblick auf die Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov- und des Shapiro-Wilk-Tests untersucht. Auf Grund der geringen Teststärke des Kolmogorov-

Smirnov-Tests wurde die Normalverteilung zusätzlich mittels der Schiefe und der Interpretation der Histogramme ermittelt. Die Ergebnisse dieser Verfahren wurden dazu verwendet die korrekte Methode zur Datenanalyse zu eruieren und, wie im Folgenden beschrieben, auf die Werte anzuwenden. Bei schwerwiegenden Abweichungen von der Normalverteilungsannahme wurden nicht-parametrische Verfahren angewandt. Bei den Baseline-Charakteristika wurden die wichtigsten Einschlusskriterien überprüft und mit Hilfe von unabhängigem t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests verglichen, je nach Bedarf und Variable. Der chi-squared-Test wurde zur Ermittlung eines Unterschiedes in der Geschlechterverteilung verwendet. Die restlichen Parameter, wie Blutwerte und Ergebnisse der Dopplersonographie, sowie weitere relevante vaskuläre Parameter, wurden durch den abhängigen t-Test oder den Wilcoxon signed-rank-Test statistisch ausgewertet und somit zwischen den beiden verschiedenen Messzeitpunkten innerhalb einer Probandenkohorte miteinander verglichen. Die Untersuchung der Testergebnisse zwischen den beiden Interventionsgruppen wurde mittels der univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA_{RM}) durchgeführt. Hierbei stellte Zeit die unabhängige Variable dar (Vergleich von Baseline gegen Follow-Up) und die abhängige Variable bildeten die Ergebnisse der verschiedenen Parameter der beiden Studiengruppen. Die Daten der Neuropsychologischen-Testbatterie wurden auf Grund ihrer Fülle und Heterogenität z-transformiert, um somit die kognitive Leistung der Patienten in Kombinationsvariablen nach van de Rest et al. [61] zu beurteilen. Folgende Variablen wurden erstellt: Exekutive Funktion = $[z \text{ RWT Wort} + z \text{ RWT Kategorie} - z \text{ TMT } ((\text{Teil B} - \text{Teil A}) / \text{Teil A}) - z \text{ STROOP } (\text{Teil C} - (\text{Teil A} + \text{Teil B})/2)]/4$; Gedächtnisleistung = $[z \text{ VLMT lernen} + z \text{ VLMT verzögerter Abruf} + z \text{ VLMT wiedererkennen} + z \text{ Zahlenspannen Test rückwärts}]/4$; Sensomotorische Fähigkeiten = $[-z \text{ TMT Teil A} - z \text{ STROOP Teil A} - z \text{ STROOP Teil B}]/3$ und Konzentrationsfähigkeit = $z \text{ Zahlenspannentest vorwärts}$. Die Auswertung der neu erstellten Kombinationsvariablen innerhalb und zwischen den Gruppen erfolgt nach dem oben beschriebenen Schema. Die Ergebnisse der vaskulären Parameter, wie die Daten der IMD-Messung der Halsgefäße und dem Blutdruck, und der neuropsychologischen Testungen wurden zudem gesondert nach Geschlechtern untersucht, um mögliche geschlechterspezifische Auffälligkeiten zu detektieren. Ein weiterer Schritt in der statistischen Auswertung der erhobenen Daten war die Korrektur der ermittelten Werte für Alter, Geschlecht und Bildungszeit mittels der Kovarianzanalyse ANCOVA, um die Varianz der Messwerte zu reduzieren und somit die Sensitivität der statistischen Tests

zu verbessern. Dieses Verfahren zeigte jedoch bei keinem der untersuchten Parameter eine signifikante Änderung der Ergebnisse, welche aus diesem Grund in dieser Arbeit nicht weiter aufgeführt werden. Final wurden alle durchgeführten Datenanalysen erneut mit einer nach dem Omega-Index modifizierten Interventionskohorte durchgeführt, um sicher zu stellen, dass nur Studienteilnehmer mit einem ausreichenden Fischöl-Konsum mit denen der Placebo-Gruppe verglichen wurden. Der Cut-off-Wert für diese Analyse wurde auf >5 bezüglich der Differenz des Omega-3-Index zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchung mittels eines Filters festgelegt. Die Ermittlung dieses Grenzbereiches geschah unter Betrachtung der erhobenen Werte und deren Verteilung, sowie nach orientierender Auswertung anderer Studien mit ähnlichem Studiendesign [96], [97], [98]. Die durchgeführten Korrelationen wurden mittels Rangkorrelation nach Spearman realisiert, wobei jeweils die Veränderung des Omega-Index (Differenz aus Baseline- und Follow-Up-Ergebnis) mit der Veränderung der jeweiligen Studienparameter innerhalb des Interventionszeitraumes betrachtet wurde.

Bei der Auswertung der verschiedenen Themenbereiche konnten die Daten vereinzelter Patienten nicht verwendet werden bzw. wurden diese teilweise gar nicht erhoben. Bezüglich der Baseline-Charakteristika konnten 8 der Probanden nicht in die Auswertung der Blutdruckwerte mit eingeschlossen werden, da der Kooperationspartner in Frankfurt diese Messung nicht vorgenommen hatte. Ein Patient der Placebo-Gruppe konnte in die Auswertung der Blutparameter nicht mit einbezogen werden, da die gewonnene Blutprobe stark hämolytisch war. Die zur Verfügung stehenden Probandenkohorten für die Auswertung der vaskulären Parameter waren insbesondere bei den Dopplersonografie-Daten und bei den Blutdruckwerten deutlich kleiner, da diese Untersuchungen auf Grund von mangelnden Mitteln und Absprache nicht von dem Kooperationspartner in Frankfurt durchgeführt wurden. Bei den neuropsychologischen Kombinationsvariablen konnten für die beiden Parameter "Exekutive Funktionen" und "Sensomotorische Fähigkeiten" nur die Daten von 39 anstatt der ursprünglichen 43 Studienteilnehmern verwendet werden, da einige Testergebnisse nicht erhoben wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Voraussetzungen der statistischen Auswertung

Aus den Interventionsgruppen mit Omega-3-Fettsäuren-Konsum und der Kontrollgruppe konnten einige Patienten auf Grund der Unvollständigkeit der benötigten Parameter nicht in die statistische Auswertung einbezogen werden. In der *Tabelle 2* wird die Verteilung der Werte der Baseline-Untersuchung zwischen den beiden Studiengruppen gezeigt. Die *Tabelle 2* veranschaulicht, dass es zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der aufgeführten demographischen und anthropometrischen Kriterien keine signifikanten Unterschiede gab (alle Werte $p > 0,05$). Das Ergebnis des MMSE, als globaler kognitiver Funktionstest, gibt einen Überblick über die Gedächtnisleistung der Patienten innerhalb beider Interventionsgruppen und zeigt in diesem Fall nahezu identische Ausgangsbedingungen ($p = 0,671$). Auch bezüglich der psychischen Verfassung und möglicher Komorbiditäten in diesem Gebiet zeigen die mit dem Becks Depressionsinventar Fragebogen erhobenen Werte keine Auffälligkeiten ($p = 0,352$). Der in der Tabelle ebenfalls dargestellte Omega-3-Index zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen ($p = 0,809$) und stellt somit gleiche Ausgangsbedingungen bezüglich dieses Aspektes des Ernährungsstatus der Patienten sicher. Die Handpräferenz wurde mittels des Edinburgh Handedness Inventory festgestellt [99] und zeigt sich hier ebenfalls unauffällig ($p = 0,633$). Der APOE $\epsilon 4$ -Trägerstatus stellt einen wichtigen prognostischen Wert bezüglich des Krankheitsverlaufes und des Risikos der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz dar [100], [101].

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika

	Fischöl-Gruppe	Kontrollgruppe	p
n	21	22	
Omega Index (%±SD)	6,4±1,4	6,5±1,6	0,809 (n.s.) ^c
Geschlecht (Anzahl der Männer und Anteil in %)	10 (47,6%)	11 (50%)	0,876 (n.s.) ^b
Alter (Jahre±SD)	69,7±7,8	69,3±7,4	0,652 (n.s.) ^a
Bildungszeit (Jahre±SD)	15,7±4,1	15,7±2,5	0,478 (n.s.) ^a
Mini-mental state examination (score±SD)	28,2±1,6	28,4±1,6	0,671 (n.s.) ^a
Handpräferenz nach Oldfield (%±SD)	84,2±31,5	81,3±2,5	0,633 (n.s.) ^a
Gewicht (kg±SD)	71,7±11,4	76,6±12,5	0,181 (n.s.) ^c
BMI (kg/m ² ±SD)	24,7±3,2	26,3±2,5	0,080 (n.s.) ^c
Mean syst. Blutdruck (mmHg±SD)	136,7±17,4	144,9±13,7	0,191 (n.s.) ^a
Mean diast. Blutdruck (mmHg±SD)	84,0±12,9	84,8±10,1	0,823 (n.s.) ^c
Becks Depressionsinventar	11,1±5,5	9,4±6,0	0,352 (n.s.) ^c
APOE ε4-Trägerstatus (Anteil an Interventionsgruppe in %)	8 (38,1%)	13 (59,1%)	0,227 (n.s.) ^b

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (±SD) wiedergegeben.
 Zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede wurde verwendet:
^a Mann-Whitney *U*-test
^b χ^2 test
^c unpaired t-test

3.2 Veränderungen des Omega-3 Index

Ein sehr deutliches Ergebnis zeigte sich bei der Auswertung der Veränderung des Omega-3 Index innerhalb der Interventionsgruppe (abhängiger t-Test, $t_{(20)}=-10,72$, $p<0,001$) und im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (ANOVA_{RM}, $F_{(1, 41)}= 89,37$, $p=0,000$). Der Anteil an gemessenen DHA- und EPA-Anteil in den Erythrozytenmembranen ist demnach innerhalb der Fischöl-Gruppe deutlich höher. In der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu einem leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg des Omega-3 Index (siehe *Tabelle 3*). Die *Abbildung 8* veranschaulicht diese Veränderung des Omega-Index (Differenz aus Baseline- und Follow-Up-Wert) in den beiden Studiengruppen.

Tabelle 3: Omega-3 Index

	Fischöl-Gruppe (n=21)				Kontrollgruppe (n=21)		
	<u>Referen zbereich</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow- Up</u>	<u>p^a</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow- Up</u>	<u>p^a</u>
Omega-Index (%±SD)		6,4±1,4	12,4±2,6	0,000	6,5±1,6	6,8±1,6	0,268 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (±SD) wiedergegeben.

Zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede wurde verwendet: ^a Wilcoxon Signed Ranks Test

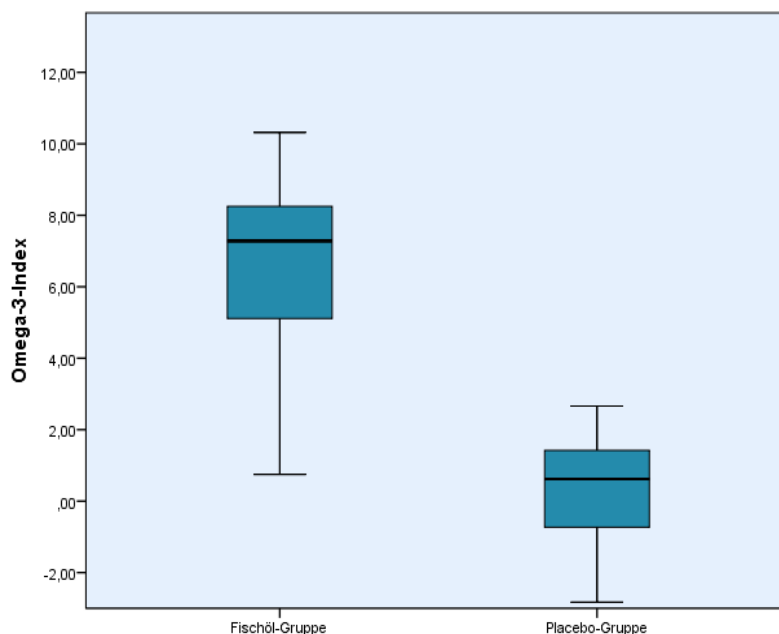


Abbildung 8: Veränderung des Omega-Index während des Interventionszeitraumes im Gruppenvergleich

3.3 Neuropsychologische Tests

Das primäre Outcome dieser Studie beurteilt die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten. Für die Auswertung und Bearbeitung der Kombinationsvariablen, welche aus den z-Werten verschiedener neuropsychologischer Testergebnisse gebildet wurden, wurden dieselben, oben beschriebenen Auswertungsverfahren verwendet. Die Vergleiche der Werte zwischen den beiden Messzeitpunkten innerhalb einer und zwischen beiden Gruppen zeigen, bezüglich der neu gebildeten Variablen keine signifikanten Ergebnisse (*Tabelle 4*). Eine Ausnahme bildet dabei die Exekutive Funktion nach dem Interventionszeitraum in der Placebo-Gruppe (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p= 0,019$). Die Analyse dieses Ergebnisses zeigt eine geschlechterspezifische Verteilung der Werte, da nur die männlichen Patienten in dieser Kategorie ein signifikantes Testergebnis erzielten (Wilcoxon Signed Ranks Test für Männer der Kontrollgruppe, $p= 0,047$). Die Korrektur der Daten durch die ANCOVA-Funktion für Alter, Geschlecht und Bildungszeit in Jahren ergab keine Unterschiede bei der statistischen Auswertung der übrigen Parameter. Durch den Ausschluss von Patienten aus der Fischöl-Probandenkohorte, die hinsichtlich des Omega-3 Index keinen ausreichenden Anstieg verzeichneten, zeigten sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Ergebnisse ($p>0,05$). Die aufgeschlüsselten Ergebnisse der einzelnen Tests der neuropsychologischen Untersuchung befinden sich im Anhang (siehe *Tabelle 14*). Hinsichtlich der neuropsychologischen Testungen wurde durch die Verwendung der Fragebögen bei den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten versucht weiche Faktoren wie die Stimmungslage der Patienten zu klassifizieren, da diese die Testergebnisse nachweislich beeinflussen können. Des Weiteren geben sie Hinweise darauf ob die Patienten neben der geplanten Intervention im Rahmen der Studie noch weitere Life-Style-Änderungen vorgenommen haben, die die Studienergebnisse beeinflussen könnten. *Tabelle 5* zeigt die Auswertung dieser Kovariaten.

Tabelle 4: Ergebnisse des kognitiven Leistungsspektrums nach Studiengruppen

	Fischöl-Gruppe (n=20)			Kontrollgruppe (n=22)			p ^a
	Baseline	Follow-Up	p ^b	Baseline	Follow-Up	p ^b	
Exekutive Funktionen	-0,08±0,8	-0,29±1,9	0,126 (n.s.)	-0,22±0,7	1,05±3,8	0,019 (n.s.)	0,120 (n.s.)
Gedächtnisleistung	-0,04±0,8	-0,08±0,7	0,768 (n.s.)	0,04±0,6	0,08±0,8	0,408 (n.s.)	0,535 (n.s.)
Sensomotorische Fähigkeiten	0,07±0,6	0,19±0,6	0,421 (n.s.)	-0,07±0,9	-0,13±0,9	0,627 (n.s.)	0,570 (n.s.)
Konzentrationsfähigkeit	0,18±0,9	-0,05±0,8	0,170 (n.s.)	-0,17±1,1	0,04±1,2	0,485 (n.s.)	0,090 (n.s.)

Kombinationsvariablen aus verschiedenen neuropsychologischen Testergebnissen als Z-Werte mit Standardabweichung (±SD).

^b Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

^a Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA_{RM}) zum Nachweis von Unterschieden zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Ergebnisse der Fragebögen nach Studiengruppen

	Fischöl-Gruppe (n=21)			Kontrollgruppe (n=22)			p ^a
	Baseline	Follow-Up	p ^b	Baseline	Follow-Up	p ^b	
Positive and Negative Affect Schedule – positive	30,4±7,4	29,2±5,3	0,422 (n.s.)	30,3±7,5	27,4±5,5	0,178 (n.s.)	0,422 (n.s.)
Positive and Negative Affect Schedule – negative	13,5±4,4	13,1±3,0	0,835 (n.s.)	14,5±4,4	14,2±6,3	0,733 (n.s.)	0,949 (n.s.)
State Angst	39,0±12,4	38,5±9,2	0,432 (n.s.)	39,0±8,5	38,5±7,6	0,769 (n.s.)	0,914 (n.s.)
Trait Angst	41,4±11,4	39,8±12,0	0,706 (n.s.)	41,1±9,3	42,1±9,5	0,532 (n.s.)	0,429 (n.s.)
Becks Depressionsinventar	11,1±5,5	10,1±5,6	0,979 (n.s.)	9,4±6,0	10,8±6,1	0,826 (n.s.)	0,737 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (±SD) wiedergegeben. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

^b Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

^a Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA_{RM}) zum Nachweis von Unterschieden zwischen den Gruppen.

3.4 Intima-Media-Dicke der Carotis und weitere vaskuläre Parameter

Die Auswertung der Dopplersonografie der Arteria carotis communis und der daraus entstandenen Mittelwerte führte zu sehr heterogenen Ergebnissen. Die Messungen der Intima-Media-Dicke (IMD) zeigen bei der rechten Halsschlagader der Patienten der Fischöl-Gruppe eine signifikante Veränderung (abhängiger t-Test, $t_{(17)} = -2,42$, $p = 0,027$), jedoch kein ausschlaggebendes Ergebnis im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe. Bei genauerer Untersuchung der Ergebnisse zeigte sich, dass die signifikante Zunahme der IMD der rechten A. carotis communis nur für das weibliche Geschlecht zutrifft. Neben den in *Tabelle 7* aufgelisteten Blutwerten, zeigten andere relevante kardio-vaskuläre Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten oder den beiden Gruppen (siehe *Tabelle 6*).

Tabelle 6: Vaskuläre Faktoren nach Studiengruppen

	Fischöl-Gruppe (n=18)			Kontrollgruppe (n=15)			p ^a
	Baseline	Follow-Up	p ^b	Baseline	Follow-Up	p ^b	
IMD links ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)	705,4± 139,0	780,1± 199,7	0,181 (n.s.)	712,8± 131,4	698,2± 149,9	0,575 (n.s.)	0,168 (n.s.)
IMD rechts ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)	641,9± 148,3	724,1± 123,8	0,027	708,0± 149,2	709,9± 113,0	0,992 (n.s.)	0,111 (n.s.)
BMI ($\text{kg}/\text{m}^2 \pm \text{SD}$)	24,7±3,2	24,8±3,2	0,506 (n.s.)	26,3±2,5	26,4±2,8	0,765 (n.s.)	0,916 (n.s.)
Mean syst. Blutdruck ($\text{mmHg} \pm \text{SD}$)	136,7± 17,4	138,1± 16,4	0,608 (n.s.)	144,9± 13,7	138,7± 14,1	0,116 (n.s.)	0,122 (n.s.)
Mean diast. Blutdruck ($\text{mmHg} \pm \text{SD}$)	84,0±12, 9	82,6±8,3	0,636 (n.s.)	84,8±10, 1	82,4±8,8	0,205 (n.s.)	0,650 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung ($\pm \text{SD}$) wiedergegeben. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

IMD: Intima-Media-Dicke

^a Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA_{RM}) zum Nachweis von Unterschieden zwischen den Gruppen.

^b Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

Eine Adjustierung der Werte durch die Kovarianzanalyse (ANCOVA) für Alter, Geschlecht und Bildungszeit in Jahren, sowie auch das Filtern nach einer relevanten Erhöhung des Omega-3-Index für die Interventionsgruppe, ergaben keine Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse ($p > 0,05$).

3.5 Blutparameter

Die explorative statistische Auswertung der korpuskularen, metabolischen und inflammatorischen Blutwerte zeigte keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Gruppe oder zwischen den Gruppen wie die nachfolgenden *Tabellen 7-9* zeigen. In der *Tabelle 10* sind die Gruppenvergleiche in Form der ANOVA-Analyse und nach Korrektur der Werte hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsstand mittels der Kovarianzanalyse ANCOVA dargestellt.

3.5.1 Allgemeines Blutbild

Es zeigte sich eine Erhöhung der Lebertransaminasen in der Fischöl-Gruppe unter Betrachtung der Interventionsdauer (ASAT: Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0,016$ und ALAT: Wilcoxon Signed Ranks Test, $p = 0,002$) und auch bei der Auswertung mittels Einfaktorielle Varianzanalyse zwischen den Gruppen (ASAT: ANOVA_{RM}, $F(1, 41) = 4,40$, $p = 0,042$ und ALAT: ANOVA_{RM}, $F(1, 20) = 6,61$, $p = 0,014$), wie in *Tabelle 10* dargestellt. *Tabelle 7* zeigt eine signifikante Verminderung der Erythrozytenanzahl innerhalb der Gruppe mit Omega-3 Supplementierung. Jedoch liegt der eigentliche Wert der Erythrozyten bei der Follow-Up-Untersuchung noch im Referenzbereich und der Gruppenvergleich fällt nach Korrektur der Werte für Alter, Geschlecht und Bildungszeit unauffällig aus. Nach der Anwendung der Kovarianzanalyse (ANCOVA) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($F(1,35) = 4,32$, $p = 0,045$, $\eta^2 = 0,110$) zwischen Fischöl- und Placebo-Gruppe hinsichtlich des mittleren korpuskulären Hämoglobingehaltes (MCH), jedoch nicht innerhalb der einzelnen Gruppen. Die erhobenen Werte für den mittleren Hämoglobingehalt der Erythrozyten sind bereits bei der Baseline-Untersuchung bei der Patientengruppe mit Omega-3-Substitution deutlich geringer als bei der Placebo-Gruppe. Weitere Veränderungen, die sich bei der weiterführenden Analyse mittels

ANCOVA für den Gruppenvergleich ergaben, waren eine Abänderung der Leberenzyme ASAT und ALAT in den nicht-signifikanten Bereich ($p > 0,05$). Neu aufgetretene signifikante Unterschiede zwischen den Probandenkohorten betrifft jedoch die Thrombozyten-Zahl ($F_{(1,35)}=6,50$, $p=0,015$, $\eta^2=0,157$), wo es bei beiden Gruppen zu einem Anstieg des Wertes kam. Alle weiteren in *Tabelle 7* dargestellten Blutparameter zeigen keine signifikanten Veränderungen nach Beendigung der Intervention. Die erneute Auswertung der in *Tabelle 7* dargestellten Variablen nach Korrektur hinsichtlich des Omega-3-Index-Anstieges in der Fischöl-Gruppe erbrachte keine bedeutsame Änderung des Signifikanzniveaus der Ergebnisse.

3.5.2 Glukose- und Fettstoffwechsel

Bei den Blutwerten des Glukose- und Fettstoffwechsels zeigt sich eine signifikante Abnahme der Triglyceride nach sechsmonatigem Fischölkonsum (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p= 0,050$), sowie ein Anstieg des HDL-Cholesterins zwischen dem Baseline- und Follow-Up-Zeitpunkt (abhängiger t-Test, $t(20)= -2,69$, $p= 0,014$). Auch im Vergleich zu der Kontrollgruppe im Bezug zur Zeit (ANOVA_{RM}, $F(1, 41)= 6,28$, $p= 0,016$) lassen sich diese Ergebnisse beobachten. Eine Veränderung der Parameter, die sich bei der weiterführenden Analyse mittels ANCOVA für den Gruppenvergleich ergab, war eine Änderung der Werte des HDL-Cholesterins. Die restlichen in *Tabelle 8* aufgelisteten Werte zeigen keine signifikante Entwicklung ($p > 0,05$). Die Korrektur der Patientengruppe mit Fischöl-Konsum hinsichtlich des Omega-3-Index ergab keine Änderungen der Ergebnisse bis auf eine signifikante Verminderung des Nüchtern-Glukose-Wertes innerhalb der Omega-3-Gruppe (Wilcoxon Signed Ranks Test, $p= 0,021$) und im Gruppenvergleich zeichnete sich eine entsprechende Tendenz ab (ANOVA_{RM}, $F_{(1, 31)}= 3,70$, $p= 0,064$).

Tabelle 7: Allgemeines Blutbild zu verschiedenen Messzeitpunkten nach Studiengruppen

	Fischöl-Gruppe (n=21)				Kontrollgruppe (n=21)		
	<u>Referen zbereich</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow- Up</u>	<u>p^a</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow- Up</u>	<u>p^a</u>
Leukozyten (/nl±SD)	3.8-10.5	5,5±2,2	5,2±1,5	0,809 (n.s.)	6,1±1,8	6,0±1,6	0,936 (n.s.)
Erythrozyten (Mill./µl±SD)	4,2-5,5	4,8±0,4	4,7±0,4	0,030	4,7±0,5	4,6±0,4	0,863 (n.s.)
Hämoglobin (g/dl±SD)	13-16,5	14,3±1,3	14,1±1,4	0,338 (n.s.)	14,5±1,3	14,4±1,5	0,572 (n.s.)
Hämatokrit (%±SD)	35-52	43,5±3,7	42,8±4,0	0,156 (n.s.)	43,7±3,1	43,7±3,8	0,711 (n.s.)
MCV (fl±SD)	81-100	91,4±3,7	91,9±4,3	0,455 (n.s.)	94,1±8,0	91,9±14, 9	0,825 (n.s.)
MCH (pg±SD)	26-34	30,0±1,5	30,4±1,6	0,133 (n.s.)	31,3±2,7	31,3±2,7	0,442 (n.s.)
MCHC (g/dl±SD)	32-36	32,9±0,6	33,0±1,1	0,509 (n.s.)	33,2±0,9	33,1±1,7	0,409 (n.s.)
Thrombozyten (/nl±SD)	150-400	207,9± 43,3	208,6± 49,2	0,889 (n.s.)	241,8± 61,9	257,6± 89,7	0,984 (n.s.)
ASAT (GOT) (U/l±SD)	<35	26,2±5,3	30,4±9,7	0,016	24,7±5,0	25,2±6,1	0,764 (n.s.)
ALAT (GPT) (U/l±SD)	<34	21,5±7,8	26,3±9,7	0,002	24,0±8,0	24,1±10, 8	0,727 (n.s.)
GGT (U/l±SD)	<38	28,2±23, 2	30,8±23, 2	0,338 (n.s.)	24,6±10, 5	24,6±11, 8	1,000 (n.s.)
Kreatinin (mg/dl±SD)	<1	0,9±0,2	0,9±0,1	0,776 (n.s.)	1,0±0,3	1,0±0,3	0,955 (n.s.)
Quick (TPZ) (%±SD)	70-130	88,3±21, 5	95,0±13, 6	0,074 (n.s.)	92,2±8,1	93,9±8,3	0,267 (n.s.)
INR (±SD)	0,85-7,0	1,2±0,6	1,1±0,2	0,066 (n.s.)	1,1±0,1	1,0±0,1	0,290 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (±SD) wiedergegeben. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

^a Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

Tabelle 8: Parameter des Glukose- und Fettstoffwechsels zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Studiengruppen

	Fischöl-Gruppe (n=21)				Kontrollgruppe (n=21)		
	Referen zbereich	Baseline	Follow- Up	p ^a	Baseline	Follow- Up	p ^a
Nüchtern-Glukose (mg/dl±SD)	55-110	97,4±13, 6	91,8±16, 6	0,150 (n.s.)	96,7±15, 2	97,4±14, 3	0,807 (n.s.)
HbA1c (%±SD)	<5,7	5,7±0,7	5,9±0,8	0,275 (n.s.)	5,9±0,5	5,7±0,3	0,769 (n.s.)
HbA1c (mmol/mol±SD)	<39	41,4±7,5	41,1±9,1	0,264 (n.s.)	40,6±5,3	39,0±2,9	0,718 (n.s.)
Cholesterin (mg/dl±SD)	<200	223,1± 34,9	228,4± 55,2	0,575 (n.s.)	206,0± 30,4	209,3± 34,4	0,478 (n.s.)
HDL-Cholesterin (mg/dl±SD)	>45	64,7±15, 0	71,1±18, 4	0,014	62,0±15, 6	62,0±14, 8	1,000 (n.s.)
LDL-Cholesterin (mg/dl±SD)		139,9± 29,6	147,3± 49,5	0,403 (n.s.)	128,9± 27,1	133,7± 33,4	0,254 (n.s.)
LDL/HDL Quotient (±SD)		2,3±0,8	2,2±0,9	0,420 (n.s.)	2,2±0,7	2,3±0,8	0,561 (n.s.)
Triglyceride (mg/dl±SD)	<180	109,1± 38,7	90,9±38, 8	0,050	108,0± 43,2	113,4± 47,6	0,436 (n.s.)
IGF-1 (Somatomedin) (ng/ml±SD)	18-244	123,5± 39,1	131,4± 38,6	0,574 (n.s.)	140,4± 45,2	133,4± 45,0	0,630 (n.s.)
Insulin (mU/l±SD)	1,6-10,8	8,9±4,5	9,4±6,4	0,972 (n.s.)	9,2±4,1	9,0±5,8	0,163 (n.s.)
HOMA-Index (±SD)	<1	2,1±1,1	2,2±1,8	0,768 (n.s.)	9,2±32,8	2,3±1,8	0,205 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (±SD) wiedergegeben. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

^a Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

3.5.3 Inflammatorische Blutwerte

Die in *Tabelle 9* gezeigten Blutwerte die auf inflammatorische Prozesse im menschlichen Organismus hinweisen könnten und bei dieser Studie bei beiden Messzeitpunkten innerhalb der jeweiligen Interventionsgruppe keine Besonderheiten aufwiesen. Neu aufgetretene signifikante Unterschiede zwischen den Probandenkohorten, nach Anwendung der Kovarianzanalyse (ANCOVA), betrifft den

Tumornekrosefaktor α ($F_{(1,38)}=5,38$, $p=0,026$, $\eta^2=0,124$), der innerhalb der Omega-3-Gruppe nach der Intervention vermindert, bei der Kontrollgruppe jedoch erhöht war.

Tabelle 9: Blutparameter inflammatorischer Prozesse zu den verschiedenen Messzeitpunkten nach Studiengruppen

	Fischöl-Gruppe (n=21)				Kontrollgruppe (n=21)		
	Referen zbereich	Baseline	Follow- Up	p ^a	Baseline	Follow- Up	p ^a
TNF-alpha (ng/l±SD)	<8,1	8,6±2,1	8,1±1,9	0,444 (n.s.)	10,1±3,6	11,0±5,3	0,305 (n.s.)
Interleukin-6 (ng/l±SD)	<5,9	2,1±0,3	2,3±0,6	0,230 (n.s.)	2,3±0,5	2,5±1,1	0,534 (n.s.)
Interleukin-8 (pg/ml±SD)	<62	74,3± 107,5	45,5±53, 1	0,794 (n.s.)	42,1±40, 9	58,4±63, 7	0,543 (n.s.)
CRP-hs (mg/l±SD)	<5	1,8±1,6	1,8±1,4	0,715 (n.s.)	2,1±1,9	2,4±3,1	0,689 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (\pm SD) wiedergegeben. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

^a Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

Tabelle 10: Blutparameter mit Signifikanzniveau zwischen den Gruppen

	ANOVA _{RM} ^a	ANCOVA ^b
Omega-Index (%)	0,000	0,000
Leukozyten (/nl)	0,614 (n.s.)	0,240 (n.s.)
Erythrozyten (Mill./ μ l)	0,174 (n.s.)	0,283 (n.s.)
Hämoglobin (g/dl)	0,471 (n.s.)	0,577 (n.s.)
Hämatokrit (%)	0,177 (n.s.)	0,723 (n.s.)
MCV (fl)	0,328 (n.s.)	0,379 (n.s.)
MCH (pg)	0,075 (n.s.)	0,045
MCHC (g/dl)	0,282 (n.s.)	0,527 (n.s.)

Thrombozyten (1000/ μ l)	0,331 (n.s.)	0,015
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	0,256 (n.s.)	0,592 (n.s.)
HbA1c (%)	0,872 (n.s.)	0,258 (n.s.)
HbA1c (mmol/mol)	0,829 (n.s.)	0,253 (n.s.)
ASAT (GOT) (U/l)	0,042	0,069 (n.s.)
ALAT (GPT) (U/l)	0,014	0,967 (n.s.)
GGT (U/l)	0,479 (n.s.)	0,362 (n.s.)
Cholesterin (mg/dl)	0,844 (n.s.)	0,116 (n.s.)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,026	0,192 (n.s.)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	0,779 (n.s.)	0,239 (n.s.)
LDL/HDL Quotient	0,367 (n.s.)	0,946 (n.s.)
Triglyceride (mg/dl)	0,080 (n.s.)	0,368 (n.s.)
Kreatinin (mg/dl)	0,791 (n.s.)	0,205 (n.s.)
Quick (TPZ) (% \pm SD)	0,297 (n.s.)	0,712 (n.s.)
INR	0,290 (n.s.)	0,338 (n.s.)
Fibrinogen (μ mol/l)	0,406 (n.s.)	0,684 (n.s.)
IGF-1 (Somatomedin) (ng/ml)	0,492 (n.s.)	0,918 (n.s.)
Insulin (mU/l)	0,580 (n.s.)	0,979 (n.s.)
TNF-alpha (ng/l)	0,116 (n.s.)	0,026
Interleukin-6 (ng/l)	0,789 (n.s.)	0,244 (n.s.)
Interleukin-8 (ng/l)	0,110 (n.s.)	0,539 (n.s.)
CRP (mg/l)	0,641 (n.s.)	0,369 (n.s.)

Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

Zum Nachweis von Unterschieden zwischen den Gruppen wurde:

^a Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA_{RM}) verwendet.

^b Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildungszeit mittels Kovarianzanalyse ANCOVA.

3.6 Lineare Korrelationen zwischen dem Omega-3 Index und Gedächtnisleistung, vaskulären Parametern und Blutwerten

Die Korrelation des Anstieges des Omega-3-Index mit der Veränderungen der übrigen erhobenen Daten mittels der Rangkorrelation nach Spearman ergab einen signifikanten Zusammenhang für eine Verschlechterung der Exekutiven Funktion innerhalb der Placebo-Gruppe ($r_s = -0,90$, $p = 0,037$, siehe *Tabelle 11* und *Abbildung 12*). Die Lebertransaminase ALAT ($r_s = 0,949$, $p = 0,014$) zeigt eine positive Korrelation mit dem Anstieg der DHA- und EPA-Konzentration in der Kontrollgruppe. Eine Tendenz zeigte sich ebenfalls für ASAT ($r_s = 0,821$, $p = 0,089$) innerhalb der Placebo-Gruppe, sowie für den Triglycerid- ($r_s = -0,900$, $p = 0,037$) und den Leptin-Wert ($r_s = 0,900$, $p = 0,037$). Der Insulin-Wert ($r_s = 0,67$, $p = 0,071$) in der Fischöl-Gruppe zeigte ebenfalls einen schwachen Zusammenhang im Vergleich mit dem Omega-3 Index. Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen der Differenz des Omega-3 Index und anderen Parametern wie beispielsweise die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie ließen sich nicht feststellen. Auch der Ausschluss von Patienten mit nicht signifikant angestiegenem Omega-3 Index innerhalb der Interventionsgruppe führte zu keinen weiteren statistischen Signikanzen. Die *Tabellen 11-13* zeigen die einzelnen durchgeführten Korrelationen für jeden Ergebnisteil mit hervorgehobenen signifikanten Testergebnissen. Die im Folgenden gezeigten *Abbildungen 10-13* veranschaulichen die lineare Korrelation zwischen der Differenz des Omega-3 Index und den Kombinationsvariablen zur Beurteilung der kognitiven Leistung für beide Studiengruppen.

Tabelle 11: Korrelation zwischen den Veränderungen des Omega-3-Index und der Neuropsychologischen Ergebnisse

Veränderung der Parameter	Fischöl-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
Exekutive Funktionen	$r_s = 0,26$	0,531	$r_s = -0,90$	0,037
Gedächtnisleistung	$r_s = -0,57$	0,139	$r_s = 0,20$	0,747
Sensomotorische Fähigkeiten	$r_s = 0,14$	0,736	$r_s = -0,10$	0,873
Konzentrationsfähigkeit	$r_s = 0,53$	0,180	$r_s = -0,10$	0,873

Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben. Zum Nachweis von Zusammenhängen zwischen den Gruppen wurde die Rangkorrelation nach Spearman verwendet.

Tabelle 12: Korrelation zwischen den Veränderungen des Omega-3-Index und der vaskulären Parameter

Veränderung der Parameter	Fischöl-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
IMD links ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)	$r_s = -0,48$	0,233	$r_s = 0,00$	1,000
IMD links ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$)	$r_s = -0,48$	0,233	$r_s = 0,00$	1,000
BMI ($\text{kg}/\text{m}^2 \pm \text{SD}$)	$r_s = -0,03$	0,914	$r_s = 0,01$	0,972
Mean syst. Blutdruck ($\text{mmHg} \pm \text{SD}$)	$r_s = 0,00$	1,00	$r_s = -0,20$	0,747
Mean diast. Blutdruck ($\text{mmHg} \pm \text{SD}$)	$r_s = -0,24$	0,570	$r_s = 0,10$	0,873

Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben. Zum Nachweis von Zusammenhängen zwischen den Gruppen wurde die Rangkorrelation nach Spearman verwendet.

Tabelle 13: Korrelation zwischen den Veränderungen des Omega-3-Index und der Blutwerte

Veränderung der Parameter	Fischöl-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Korrelationskoeffizient	p	Korrelationskoeffizient	p
Leukozyten (/nl)	$r_s = 0,07$	0,866	$r_s = 0,00$	1,000
Erythrozyten (Mill./ μ l)	$r_s = -0,37$	0,362	$r_s = 0,05$	0,935
Hämoglobin (g/dl)	$r_s = -0,35$	0,399	$r_s = -0,20$	0,747
Hämatokrit (%)	$r_s = -0,13$	0,756	$r_s = -0,10$	0,873
Thrombozyten (/nl)	$r_s = 0,14$	0,736	$r_s = -0,60$	0,285
Nüchtern-Glukose (mg/dl)	$r_s = 0,33$	0,420	$r_s = -0,21$	0,741
HbA1c (%)	$r_s = -0,15$	0,729	$r_s = 0,30$	0,624
ASAT (GOT) (U/l)	$r_s = -0,36$	0,385	$r_s = 0,82$	0,089
ALAT (GPT) (U/l)	$r_s = -0,31$	0,453	$r_s = 0,95$	0,014
GGT (U/l)	$r_s = -0,07$	0,863	$r_s = 0,56$	0,322
Cholesterin (mg/dl)	$r_s = 0,36$	0,385	$r_s = -0,21$	0,741
HDL-Cholesterin (mg/dl)	$r_s = -0,36$	0,385	$r_s = 0,62$	0,269
LDL-Cholesterin (mg/dl)	$r_s = 0,29$	0,493	$r_s = -0,30$	0,624
Triglyceride (mg/dl)	$r_s = 0,19$	0,651	$r_s = -0,90$	0,037
Kreatinin (mg/dl)	$r_s = -0,57$	0,146	$r_s = -0,60$	0,285
Quick (TPZ) (%)	$r_s = -0,57$	0,139	$r_s = 0,15$	0,805
INR	$r_s = 0,48$	0,227	$r_s = -0,15$	0,805
Fibrinogen (g/l)	$r_s = 0,29$	0,493	$r_s = -0,20$	0,747
Insulin (mU/l)	$r_s = 0,67$	0,071	$r_s = 0,00$	1,00
TNF-alpha (ng/l)	$r_s = -0,19$	0,651	$r_s = -0,60$	0,285
Interleukin-6 (ng/l)	$r_s = 0,00$	1,00	$r_s = 0,22$	0,718
Interleukin-8 (pg/ml)	$r_s = 0,05$	0,911	$r_s = -0,80$	0,104
CRP-hs (mg/l)	$r_s = 0,09$	0,737	$r_s = -0,50$	0,082

Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben. Zum Nachweis von Zusammenhängen zwischen den Gruppen wurde die Rangkorrelation nach Spearman verwendet.

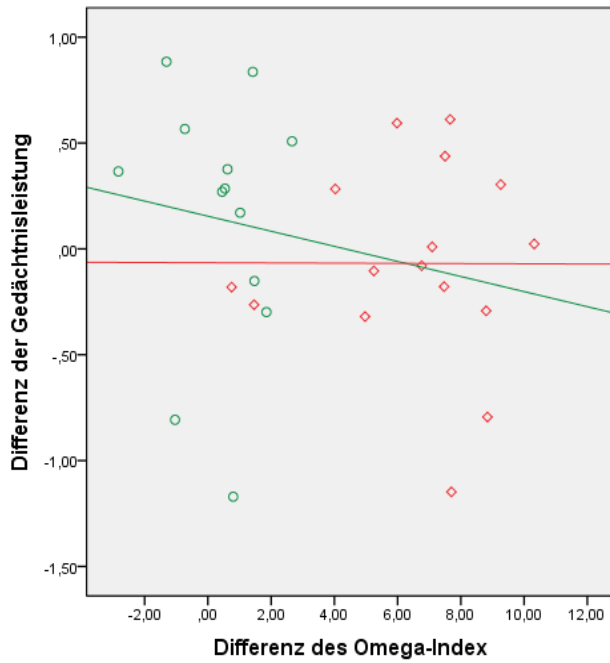


Abbildung 9: Korrelation der Veränderung der Gedächtnisleistung und des Omega-3-Index als Gruppenvergleich

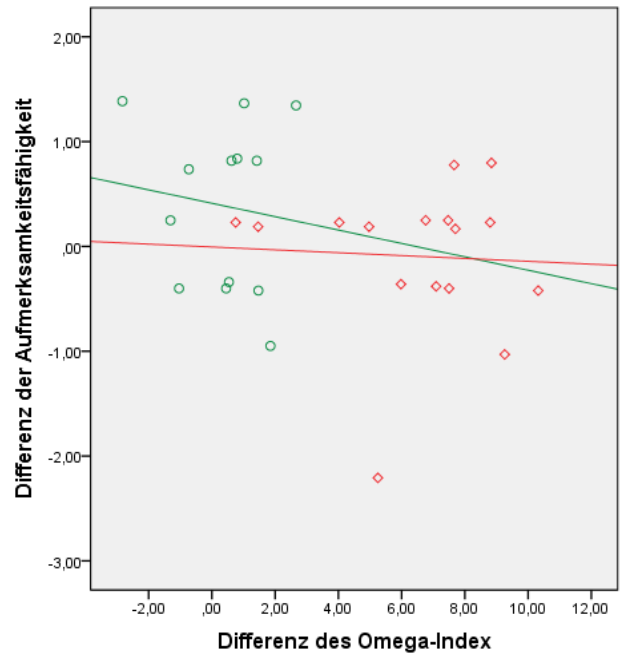


Abbildung 10: Korrelation der Veränderung der Aufmerksamkeitsfähigkeit und des Omega-3-Index als Gruppenvergleich

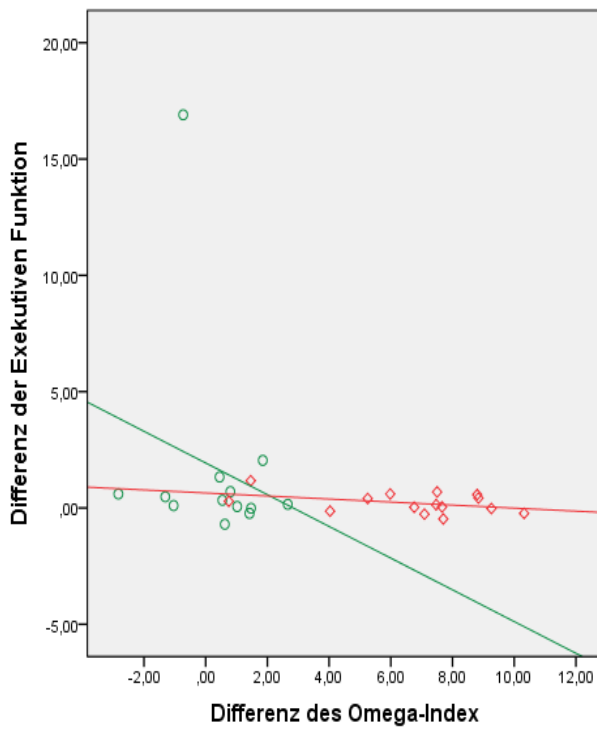


Abbildung 11: Korrelation der Veränderung der Exekutiven Funktion und des Omega-3-Index als Gruppenvergleich

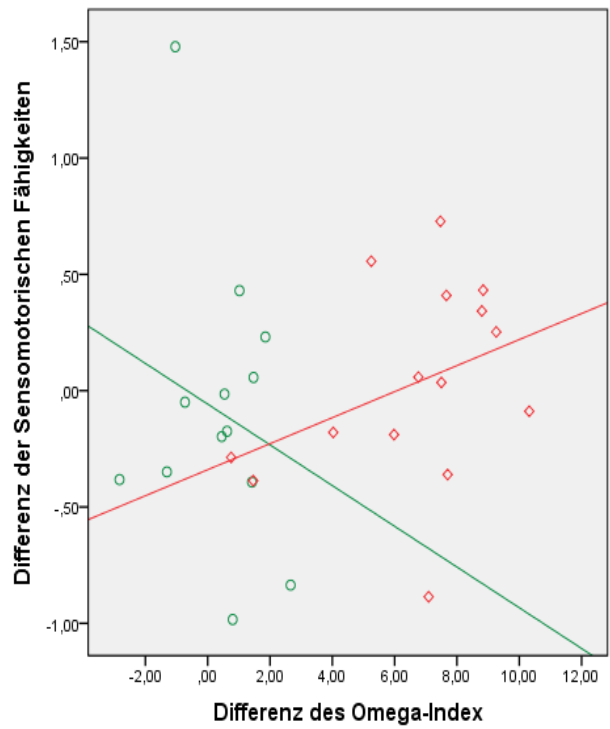
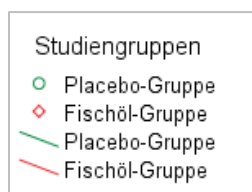


Abbildung 12: Korrelation der Veränderung der Sensorischen Fähigkeiten und des Omega-3-Index als Gruppenvergleich



4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war, mögliche Auswirkungen einer sechsmonatigen Fischöl-Substitution auf die kognitive Leistung, den vaskulären Status, und die Blutparameter des Lipid-, Glukose- und Entzündungsstoffwechsels im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe zu untersuchen. In dieser Studie diente der Omega-Index als ein Indikator für die Wirkweise und die Bioverfügbarkeit dieser hoch dosierten ungesättigten Fettsäuren. Die Gedächtnisfunktion wurde durch Betrachtung verschiedener Bereiche der kognitiven Fähigkeiten bewertet. Um weitere Effekte der Fischöl-Einnahme auf den Gesamtstoffwechsel zu untersuchen, wurde zudem eine Vielzahl an Blutparametern, wie inflammatorische und metabolische Werte und der vaskuläre Status durch eine dopplersonografische Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Halsgefäße explorativ durchgeführt. Diese Studie wird somit durch die Untersuchung der Auswirkungen einer Fischöl-Supplementierung auf die Kognition, vaskuläre Risikoparameter und verschiedene Blutwerte hoffentlich einen entscheidenden Beitrag zu der Beantwortung der noch offenen Fragen liefern.

4.1 Zentrale Ergebnisse

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Omega-3-Index in der Interventionsgruppe. Trotz dessen zeigte sich keine Verbesserung der kognitiven Leistung nach der sechsmonatigen Fischöl-Substitution innerhalb der Fischöl-Gruppe und im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Die vaskulären Parameter, wie die Messung der IMD der Arteria carotis communis, zeigten keine signifikanten Veränderungen, bis auf eine Zunahme der IMD bei den weiblichen Teilnehmern der Fischöl-Gruppe. Bei den Werten des Glukose-Insulin-Stoffwechsels war lediglich eine signifikante Verminderung des Nüchtern-Glukose-Wertes nach Korrektur hinsichtlich des Omega-3-Index zu verzeichnen. Die Betrachtung der Blutparameter erbrachte einen signifikanten Anstieg der Lebertransaminasen innerhalb der Interventionsgruppe mit Omega-3-Fettsäuren-Substitution. Bezüglich des Fettstoffwechsels zeigten sich bis auf einen Anstieg des HDL-Wertes in der Fischöl-Gruppe und im Gruppenvergleich keine weiteren relevanten Ergebnisse. Der Tumornekrosefaktor α zeigte von den erhobenen Inflammatorischen

Parametern als einziger Wert einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wobei er innerhalb der Omega-3-Gruppe nach dem Interventionszeitraum vermindert und bei der Kontrollgruppe erhöht war.

4.2 Kognitive Leistung

Um die Schwere der Symptome und die Entwicklung der Erkrankung bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI) beurteilen zu können ist die Erhebung und Bewertung der kognitiven Fähigkeiten, insbesondere der Gedächtnisleistung von entscheidender Bedeutung. Als präklinische Vorstufe der Alzheimer Demenz existiert zur Diagnostik kognitiver Funktionen eine Fülle an neuropsychologischen Testbatterien. Die Verwendung der Kombinationsvariablen, um die Fülle der erhobenen Testergebnisse in einen Kontext zu den verschiedenen kognitiven Leistungsbereichen zu bringen und eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu erzielen hat sich bereits in anderen Studien als sinnvoll erwiesen [52], [61]. Daher wurden die folgenden Variablen eingeführt: Exekutive Funktion, Gedächtnisleistung, Sensomotorische Fähigkeiten und Konzentrationsfähigkeit. Letztlich zeigten sich im Vergleich zu der Auswertung der Einzelvariablen allerdings keine weiteren signifikanten Unterschiede. Die Erkenntnis, dass eine möglichst frühe Diagnostizierung und Behandlung der Alzheimer Demenz, laut aktueller Studienlage, die erfolgversprechendste Therapieoption darstellt, formte sich in den letzten Jahren. Damit kommt der frühestmöglichen Erkennung und Verzögerung des MCI als Vorstufe der Alzheimer Demenz eine entscheidende Bedeutung zu [20], [102].

Es gibt in aktuellen Publikationen einige Hinweise darauf dass eine Fischöl-Supplementierung positive Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung hat und zwar nicht nur bei gesunden Individuen [52], sondern auch bei Patienten die bereits die Symptomatik eines MCI aufweisen [55], [57]. Diese, dort beschriebene, Verbesserung der Gedächtnisleistung könnte durch die positiven Effekte der Fischöl-Bestandteile auf die Neurone, bzw. genauer auf deren Zellmembranen und Synapsen zu erklären sein. Wie bereits beschrieben gibt es entscheidende Hinweise darauf, dass eine DHA-Supplementierung und ein damit verbundener Anstieg des BDNF-Wertes eine Zunahme der zerebralen Neuroplastizität und eine hippocampale Volumenzunahme auslöst. In der Auswertung dieser Studie zeigte sich allerdings kein signifikanter Anstieg des BDNF

innerhalb der Fischöl-Gruppe ($p=0,89$, siehe *Tabelle 15* Anhang) oder im Gruppenvergleich (ANCOVA $p=0,38$), was einen Erklärungsansatz für die fehlende Verbesserung der Gedächtnisleistung darstellen könnte.

Der in dieser Arbeit beobachtete fehlende Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die mittels der neuropsychologischen Testbatterie erhobene kognitiven Fähigkeiten unterstützt jedoch nicht nur den Großteil der Ergebnisse der hier beteiligte Arbeitsgruppe *Flöel et al.* [52], [26], sondern auch zahlreicher anderer Veröffentlichungen [61], [60]. Die Auswertung dieses ersten Studienzweiges hat demnach keine Tendenzen aufzeigen können, die die Hypothese, dass eine hoch dosierte Substitution von Omega-3-Fettsäuren, genauer EPA und DHA, eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit reduziert bzw. verlangsamt [56] unterstützen können. Die Annahme, dass das Risiko der Entwicklung einer Alzheimer Demenz herabgesetzt sei [103], [104], konnte ebenfalls nicht bestätigt werden. Die Einzelergebnisse (siehe *Tabelle 14* Anhang) des Regensburger Wortflüssigkeitstests die innerhalb der Fischöl-Gruppe ein signifikantes Ergebnis erbrachten, zeigten jedoch nur für die phonemische Testkategorie eine Leistungsverbesserung, wobei es bei der semantischen Kategorie zu einer signifikanten Verschlechterung der Testergebnisse kam. Das positive Teilergebnis des RWT spiegelt sich jedoch nicht in der neu erstellten Kombinationsvariable "Exekutive Funktion" wieder. Ein möglicher Erklärungsansatz für die Leistungsverschlechterung der Studienteilnehmer aus der Kontrollgruppe hinsichtlich der Kombinationsvariablen „Exekutive Funktion“ könnte durch eine Leistungsminderung im Rahmen der Erkrankung erklärt werden. Die Tatsache jedoch, dass sich diese Leistungsminderung in keinem anderen Bereich der kognitiven Beurteilungsparameter widerspiegelt und vor allem mit einem Anstieg des Omega-3-Index in der Placebo-Gruppe korreliert sprechen gegen diese Hypothese.

Die Korrektur der Werte bezüglich der Omega-3-Index-Differenz innerhalb der Fischöl-Gruppe zeigte keine Veränderungen in der Auswertung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Demnach kann man annehmen, dass bei dieser Studie das Ausbleiben des gewünschten Effektes nicht durch eine zu niedrige Fischöl-Konzentration zu erklären ist. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Menge der substituierten mehrfach-ungesättigten Fettsäuren eher als hoch einzuschätzen [59], [60].

Eine weitere mögliche Begründung für die fehlende Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten könnte sein, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten in dem

Krankheitsverlauf bereits zu fortgeschritten waren bzw. die verminderte Gedächtnisleistung bereits so ausgeprägt war, dass eine Intervention in Form einer Fischöl-Substitution keine Verbesserung mehr hervorbringen konnte. Ein Argument welches für diese Annahme sprechen könnte, ist der in Studien dargestellten ausbleibenden Erfolge einer therapeutischen Verabreichung von Fischöl bei Patienten mit einer manifesten Alzheimer Demenz [58]. Ein weiterer Hinweis auf ein fortgeschrittenes Stadium der Krankheit bei einer Großzahl unserer Patienten könnte der Apolipoprotein E (APOE ϵ 4)-Trägerstatus sein, der in dieser Studie ebenfalls erhoben wurde und als ein Marker bzw. wichtiger Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit eingesetzt wird [100]. 38,1% der Patienten der Fischöl-Gruppe wiesen einen ApoE4-Trägerstatus auf, wobei sich dies von der Verteilung in der Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschied (siehe *Tabelle 2*), jedoch prozentual deutlich über der Prävalenz der Bevölkerung liegt [101]. Allerdings zeigte sich innerhalb der Placebo-Gruppe ein Anteil von 59,1% was, wenn es auch keinen signifikanten Unterschied zu der Fischöl-Gruppe darstellt, ein möglicher Erklärungsansatz für die nicht-signifkanten Unterschiede im Gruppenvergleich sein könnte, da die Patienten dieser Interventionsgruppe möglicherweise schlechtere Ausgangsbedingungen bezüglich der Ausprägung und des Verlaufs der Erkrankung aufwiesen. Es existieren jedoch auch Studien, die darauf hinweisen, dass möglicherweise gerade die Patienten mit einem positiven APOE ϵ 4-Trägerstatus auf eine Fischöl-Substitution ansprechen [105]. Die neuropsychologischen Tests, die wir zum Screening und zur Einschätzung der Patienten eingesetzt haben, weisen zudem eine gewisse Variabilität in den Ergebnissen auf, da das Ergebnis von Untersucher und Patienten-Konstitution abhängig ist und für die Diagnose des MCI keine festen Richtwerte für die Testergebnisse bestehen [106]. Ein anderer Erklärungsansatz für das Ausbleiben signifikanter Ergebnisse hinsichtlich der Fragestellung besteht darin, dass die Studienteilnehmer möglicherweise keine ausreichende Symptomatik bzw. Ausprägung der Erkrankung boten um statistisch nachweisbare Verbesserungen der kognitiven Leistung herbeizuführen. Fakten die diese Annahme unterstützen, sind die schwierige Diagnostizierbarkeit und Abgrenzung des MCI zu gesunden Patienten mit subjektiven altersgemäßen Gedächtnisproblemen und die Tatsache, dass auch die Placebo-Gruppe während des Interventionszeitraumes keine signifikanten Verschlechterungen der kognitiven Fähigkeiten oder anderer untersuchter Parameter aufwies. Gegen diese These spricht jedoch die Existenz einiger Studien, die ebenfalls einen nachweisbaren Effekt einer Substitution von Omega-3-

Fettsäuren bei gesunden Probanden aufdecken [52] und die mehrfach bewiesene Annahme, dass eine möglichst frühzeitige Intervention bezüglich dieses Krankheitsprozesses am erfolgversprechendsten sei.

4.3 Vaskuläre Parameter

In der sonografischen Untersuchung der rechten Arterie carotis communis, zeigte sich in der Zielgruppe eine Zunahme der IMD. Dies widerspricht den Ergebnissen anderer Studien, die, eine relevante Abnahme des Wertes bzw. eine Verbesserung des kardiovaskulären Status beschreiben [52], [107], [108], [109]. Die Aufschlüsselung dieses Ergebnisses nach Geschlecht zeigte den Anstieg der IMD nur für das weibliche Geschlecht, ein Prozess der bei postmenopausalen Frauen schon ausführlich beschrieben wurde [110], [111]. Bis heute ist allerdings weder durch experimentelle noch durch klinische Studien ein eindeutiger Konsens bezüglich des Einflusses von Omega-3-Fettsäuren auf die IMD und viele andere kardiovaskuläre Risikofaktoren erbracht worden [112], [113], [114], [115]. Ein protektiver Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf den Blutdruck, wie in einigen anderen Studien beschrieben [116], [117], zeigt sich hier nicht. Die Parameter zur Beurteilung des vaskulären Status änderten sich nach der Korrektur hinsichtlich des Omega-3-Index nicht.

4.4 Glukose- und Fettstoffwechsel

Wie bereits in zahlreichen anderen Studien beschrieben [118], [52] kam es zu einem leichten Abfall der Triglyceridwerte, sowie zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins im Blut bei der Follow-Up-Untersuchung nach der Einnahme der Omega-3-Fettsäuren, sowie im Gruppenvergleich. Der Wert des HDL-Cholesterins erreichte jedoch nach Korrektur hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungszeit mittels Kovarianzanalyse ANCOVA kein signifikantes Niveau mehr. Die Korrektur hinsichtlich des Omega-3-Index-Anstiegs, welcher die Summe aus dem DHA- und EPA-Gehalt in den Erythrozyten-Membranen ist [119], erbrachte innerhalb der Gruppe, die sich 26 Wochen einer Fischöl-Substitution unterzogen hatte, nahezu keine veränderten Ergebnisse, bis auf einen signifikanten Abfall des Nüchtern-Glukose-Wertes. Einen solchen Effekt von den mehrfach ungesättigten Fettsäuren EPA und DHA auf den

Kohlenhydratstoffwechsel und Blutzuckerspiegel wurde bereits in vielen Studien untersucht [120], [121], allerdings zeigte sich selten und nur bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 der oben genannte Effekt [122].

4.5 Inflammatorische Blutwerte

Bei dem Ergebnis des TNF α findet sich nach Anwendung der ANCOVA-Analyse ein statistisch signifikant verminderter TNF α -Wert für die Fischöl-Gruppe im Gruppenunterschied. Bezüglich des Einflusses von DHA und EPA auf den Tumornekrosefaktor zeigen bereits einige klinische Studien, die sich hier abzeichnende Tendenz [37], [123], [124]. Jedoch zeigt sich auch hier die Studienlage nicht eindeutig [118], [125]. Da die Anwendung der ANCOVA-Analyse bei einer randomisierten klinischen Studie mit statistisch ähnlichen Ausgangsbedingungen bezüglich der Baseline-Charakteristika umstritten ist muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass es sich hier eher um ein irrtümliches Ergebnis durch multiples Testen handelt als um einen validen Nachweis eines Interventionserfolges.

4.6 Stärken und Limitationen der RCT

Die Baseline-Charakteristika zeigten eine relativ einheitliche Verteilung hinsichtlich der ausgewählten Einschlusskriterien und weiterer orientierender Parameter ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Entscheidend war hier neben den demographischen und medizinischen Daten der Omega-3-Index um zu gewährleisten, dass nicht bereits vor der Fischöl-Supplementierung ein ernährungsbedingtes Ungleichgewicht zwischen den Gruppen vorlag. Das Ergebnis des MMSE diente zur groben Beurteilung der kognitiven Leistung im Gruppenvergleich und als eines der Einschlusskriterien. Die tabellarische Darstellung der Baseline-Charakteristika zeigt somit, dass bezüglich der erhobenen Parameter zwischen den Gruppen gleiche Ausgangsbedingungen herrschten. Dies ist eine wichtige Feststellung hinsichtlich der Auswertung aller weiteren Ergebnisse und der anschließenden Analyse möglicher Fehlerquellen [26], [126].

Die geringe Teilnehmerzahl erwies sich als die entscheidende Limitation der Studie. Gleich zu Beginn der Studie stellte sich die Probandenrekrutierung als eine der größten

Hürden heraus. Trotz der engen Zusammenarbeit mit der Gedächtnissprechstunde der Charité und einigen niedergelassenen Neurologen, sowie dem Verteilen von Flyern und Informationsmaterial war es ein langer und schwieriger Prozess eine ausreichende Anzahl an Patienten für die Studie zu finden. Viele der potentiellen Studienteilnehmer berichteten zwar von subjektiv wahrnehmbaren Verschlechterungen der Gedächtnisleistung, jedoch konnten diese Beschwerden mit unseren Screening-Methoden häufig nicht verifiziert werden, sodass die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen zu gut ausfielen. Dieser Umstand könnte durch eine mangelnde Sensitivität der verwendeten Testbatterien zu erklären sein. In dieser Studie wurde jedoch die CERAD-Testbatterie zum Patientenscreening verwendet, welche, wie bereits beschrieben, als relativ sicheres und effizientes Medium gilt, um kognitive Defizite festzustellen [127], [128].

Ein weiteres Problem war, dass die Einnahme der Studienpräparate nicht von allen Studienteilnehmern konsequent durchgeführt wurde, oder die Studie aus gesundheitlichen Gründen frühzeitig abgebrochen werden musste. Diese Problematik ist teilweise durch das untersuchte Krankheitsbild bedingt und somit ein, auch für zukünftige RCTs, nicht zu vermeidender Risikofaktor ebenso wie das fortgeschrittene Patientenalter, welches oft gewisse Komorbiditäten mit sich bringt.

Während der Durchführung der Studie ließ es sich nicht vermeiden, dass teilweise verschiedene Untersucher die Baseline- und Follow-Up-Untersuchung durchführten, sodass eine hierdurch verursachte Variabilität der Ergebnisse besonders bei den neuropsychologischen Tests nicht ausgeschlossen werden kann, obwohl den Studienuntersuchern detaillierte Handlungseinweisungen vorlagen und diesbezüglich keine absonderlichen Tendenzen zu erkennen waren.

In dieser Studie wurde zur Analyse der kognitiven Fähigkeiten eine sehr komplexe Zusammenstellung von neuropsychologischen Untersuchungsmethoden verwendet, um die Ausprägung eines möglicherweise vorliegenden MCI möglichst detailliert und genau zu erfassen. Dies führte bei einigen Studienteilnehmern jedoch zu einer Art „Erschöpfungseffekt“ und Konzentrationsschwierigkeiten gegen Ende des Untersuchungstages. Aus diesem Grund könnten zu diesem Zeitpunkt erhobenen Testergebnisse weniger aussagekräftig sein, bzw. konnten diese nur bei einem Teil der Probanden noch erhoben werden und wurden somit in der Auswertung dieser Arbeit nicht mit einbezogen.

Durch die beschriebenen Hindernisse blieb am Ende für die jeweiligen Gruppen nur eine relativ geringe Anzahl an Patienten zur statistischen Auswertung übrig. Dies schränkte die statistische Aussagekraft und Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen und zu anderen Studien ein.

Eine weitere Fehlerquelle die sich bei der Durchführung und Auswertung der Studie ergeben haben könnten, ist die Stimmungslage der Patienten bzw. psychologische Komorbiditäten wie beispielsweise Depressionen, die einen wesentlichen Effekt auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testergebnisse haben können [129, 130]. Daher erfolgte eine Evaluation dieser Kovariaten mittels oben beschriebener Fragebögen, die in dieser Studie jedoch keine signifikanten Einflüsse auf die Ergebnisse aufdecken konnten.

Eine weitere Problematik stellte die teilweise unregelmäßige Einnahme der Fischöl-Kapseln durch die Probanden dar. Die Compliance-Kontrolle durch die Bestimmung des Omega-3-Index wurde jedoch in die statistische Auswertung mit einbezogen und die Patienten der Fischöl-Gruppe hinsichtlich dieses Parameters erneut selektiert. Ein weiterer Nachteil dieser Studie könnte sein, dass das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren weder bei der Baseline- noch bei der Follow-Up-Untersuchung erhoben wurde, was zusätzlich Auskunft über den Ernährungsstatus der Patienten zu Beginn der Studie ermöglicht hätte [121], sowie auch den Effekt einer Omega-3-Supplementierung bei der Follow-Up-Untersuchung hätte verdeutlichen können.

Dieser fehlende Parameter, sowie die Interventionsdauer können zu einer erschwerten Vergleichbarkeit mit anderen Studien führen [59]. Die Haupthypothese für die fehlende Signifikanz in den Gruppenvergleichen innerhalb dieser klinischen Studie ist die zu geringe Fallzahl der Studiengruppen, um statistisch signifikante und klinisch relevante Resultate hervorzubringen. Dies war vor allem bedingt durch die thematisierten Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung und Studiendurchführung. Die niedrige Teststärke als entscheidende Limitation für die Auswertung klinischer Studien, insbesondere bezüglich Parametern wie Gedächtnisleistung, wurde bereits in verschiedenen Veröffentlichungen thematisiert [52], [126]. Unterstützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass einige der bekannten und hier zitierten Publikationen, die einen positiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die Gedächtnisleistung von Patienten mit MCI beobachten konnten, deutlich höhere Kohortengrößen aufwiesen [55], [58].

4.7 Bedeutung für die aktuelle Forschung und Ausblick in die Zukunft

Zusammengefasst konnte diese Studie die Hypothese, dass die Omega-3-Substitution mittels Fischölpräparaten über einen Zeitraum von sechs Monaten einen positiven Effekt auf die Gedächtnisleistung und vielfältige metabolische Prozesse hat, nicht unterstützen, wie bereits bei einigen vorangegangene Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven [60], [61], [131].

4.7.1 Diagnostik des MCI

Eine der größten Hürden für diese Studie war und ist es auch weiterhin laut aktueller Studienlage die Patienten mit MCI zu diagnostizieren und von den Individuen mit leichten kognitiven Einschränkungen im Rahmen des normalen Alterungsprozesses, bedingt durch Altersdepressionen, oder anderer neuro-psychologischer Komorbiditäten zu differenzieren. Es scheint jedoch mittlerweile eine neue Generation von neurologischen Beurteilungsmethoden zu geben die bezüglich der Sensitivität für kognitive Einschränkungen als frühes Warnzeichen der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz vielversprechend erscheinen [132], [133]. Auch das „National Institute on Aging and Alzheimer’s Association workgroup“ hat bereits 2011 mit Hilfe von Biomarkern ein erweitertes Diagnoseschema für klinische Studien entworfen, welches die Patienten mit MCI-Symptomatik auf Grundlage einer frühen Alzheimer Demenz besser erfasst [11]. Die für eine solche Diagnosestellung relevanten Biomarker, wie Beta-Amyloidpeptide (A β 1-42) und Tau-Proteine als Hinweis auf neurodegenerative Prozesse hat Sperling R et al. genauer untersucht. Diese Studien brachten ebenfalls hervor, dass die Berücksichtigung dieser Parameter eine effizientere und differenziertere Screening-Methode für weiter klinische Studien darstellen könnte [134] und die Möglichkeit eines erweiterten Diagnose-Schemas von MCI als Vorstufe einer Alzheimer-Demenz bieten [135]. Ein noch ausstehender, aber dringend benötigter Ansatz wäre es demnach ein klinisch einheitliches und möglichst akkurates Diagnoseschema für MCI-Patienten zu entwickeln, so wie es Pankratz et al. in seiner Veröffentlichung vorstellte [102]. Eine große Schwierigkeit in der Entwicklung einheitlicher Diagnosekriterien und auch in der Vorhersage des Verlaufes der kognitiven Störung, z.B. hinsichtlich der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz, ist die Vielzahl an

bis heute zum Großteil unbekanntem Risikofaktoren für die Manifestation und Progredienz dieses Krankheitsbildes. Beispielsweise spielt das soziale Umfeld hinsichtlich der Verschlechterung der Gedächtnisleistung eine entscheidende Rolle [136], [137]. Es existieren bereits neuere Studien die eben diese Problematik, verursacht durch eine unüberschaubare Vielzahl an Variablen, versucht zu lösen und mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei MCI-Patienten zu finden [138]. Ein weiterer wichtiger Punkt in der Intention ein sicheres Diagnosekriterium und ein physiologisches Korrelat für kognitive Leistungsminderung zu finden, könnten bildgebenden Verfahren sein [26], [139]. Sie werden Aufschluss darüber geben in welchen Arealen des Gehirns die an der Gedächtnisleistung beteiligten Prozesse stattfinden und eventuell auch neue kurative Lösungsansätze aufdecken, beispielsweise durch die Korrelation des Gefäßstatus mit dem kognitiven Leistungsvermögen [75], [140]. Entsprechende Studien, die Veränderungen zerebraler Strukturen, wie dem Hippocampus-Volumen, entdeckten und nachweisen konnten, dass eine verifizierbare Veränderungen der betroffenen Bereiche bereits vor Auftreten einer klinischen Symptomatik auftreten existieren bereits [141]. Knopman DS et al. haben bereits die entscheidenden zerebralen Areale in denen es durch Atrophie zu einer Volumenabnahme und zu einer Abnahme der Stoffwechselaktivität (¹⁸fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography) kommt eruieren und unterschiedlich schnelle Veränderungen dieser Parameter bei Patienten mit MCI und Alzheimer-Demenz feststellen können [142]. Der wissenschaftliche Fokus sollte demnach neben Eruierung der eigentlichen Maßnahmen und Substanzen auf der Detektion von Frühsymptomen bezüglich einer verminderten Gedächtnisleistung liegen.

4.7.2 Therapieoptionen

Es scheint von entscheidender Bedeutung, möglichst früh eine Diagnose zu stellen, da nach bisherigem Wissenstand vor allem Maßnahmen, die eine so genannte „Lifestyle-Änderung“ beinhalten, einen protektiven und präventiven Effekt haben [3], [143] und nur wenig Wirkung zeigen, wenn bereits eine signifikante Ausprägung einer kognitiven Leistungsminderung besteht. Es ist demnach wichtig, so früh wie möglich mit der neuroprotektiven Supplementation von Fischöl-Präparaten oder ähnlichen erfolgversprechenden Substanzen zu beginnen, da degenerative und pathologische

Prozesse bereits vor den eigentlichen Symptomen auftreten [144]. Ein weiteres Projekt der zukünftigen Forschung sollte die ausführlichere Untersuchung der Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren als hochdosierte Supplementierung auf die Gedächtnisleistung sein. Die Notwendigkeit einer weiteren wissenschaftlichen Investigation auf diesem Gebiet liegt in der bis heute nicht eindeutigen Studienlage bezüglich der n-3-Fettsäuren als protektive oder sogar kurative Substanz bei MCI, aber auch bei kardiovaskulären Erkrankungen begründet [145]. Die Heterogenität der Ergebnisse bezüglich eines Effekts von Omega-3 auf die Gedächtnisleistung oder andere metabolische Prozesse zeigt sich beispielsweise bei Betrachtung zahlreicher Meta-Analysen, die sich mit dieser Fragestellung auseinander gesetzt haben [104], [117], [131].

Fasst man die aktuelle Studienlage zusammen, wird jedoch deutlich, dass die Auswirkungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf den Herz- und Gefäßstatus von Patienten bereits ausführlicher untersucht wurden [49], [145]. Dies ging so weit, dass bereits einheitliche Dosierungsempfehlungen beispielsweise für Patienten mit Myokardinfarkt veröffentlicht wurden [146]. Ein weiterer klinischer Aspekt könnte darin liegen, die einzelnen Bestandteile der verwendeten Omega-3-Fettsäuren genauer in ihren Wirkmechanismen und ihrer Funktion bei neurodegenerativen und anderen metabolischen Prozessen zu untersuchen [45]. Aktuelle Studien zeigen bereits Tendenzen hinsichtlich einer unterschiedlichen Wirkweise von EPA und DHA, so scheint EPA einen deutlicheren Effekt auf das kardiovaskuläre Risikomanagement zu haben [140], [147], [148]. DHA hingegen wird im Zusammenhang mit neuroprotektiven Prozessen und zerebralen Veränderungen häufiger genannt [39], [40], [50]. Die Entwicklung einer Alzheimer Demenz oder einer der frühen Prozesse bei der Entstehung dieser Erkrankung ist laut einiger Quellen die Lipid-Peroxidation [149], wodurch sich ein weiterer möglicher Behandlungsansatz für zukünftige Studien mit dem Einsatz von Antioxidantien ergibt [150].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass ein Zusammenhang zwischen Lifestyle-Änderungen, wie sportliche Aktivität oder Nahrungsergänzung, und eine Verbesserung der kognitiven Leistung bis heute als nicht abschließend geklärt angesehen werden muss. Epidemiologisch gibt es jedoch deutliche Hinweise darauf, dass ein aktiver Lebensstil mit einer ausgewogenen Ernährung im Sinne einer mediterranen- oder kardioprotektiven-Diät als präventive Maßnahmen gegen Verschlechterungen der

kognitiven Fähigkeiten und dem Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer Demenz effektiv sein können [3], [131]. Es gibt sogar bereits Beobachtungen, die besagen, dass die Inzidenz von Demenzerkrankungen in den nachfolgenden älteren Bevölkerungsschichten bereits rückläufig sein könnte, was unter anderem durch die Verminderung kardiovaskulärer Risikofaktoren und die effektive medizinische Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie durch höhere Bildungsstandards zu erklären wäre [3].

Abschließend ergaben die Ergebnisse dieser Studie keinen Hinweis auf eine mit den dargestellten Methoden messbare kognitive Verbesserung des MCI nach Fischöl-Substitution. Aufgrund der geringen Fallzahl und kurzen Interventionszeitraumes in dieser Studie und der bisher noch konträren Datenlage in wissenschaftlichen Veröffentlichungen sollten weitere RCTs mit längerer Studiendauer, höherer Probandenzahl und multizentrischer Organisation darauf abzielen, die Wirksamkeit einer Fischöl-Substitution unter standardisierten Versuchsbedingungen zu untersuchen.

5. Anhang

Tabelle 14: Neuropsychologische Testergebnisse

	Fischöl-Gruppe			Kontrollgruppe		
	Baseline	Follow-Up	p ^b	Baseline	Follow-Up	p ^b
Mini Mental Status Examination	28,2±1,6	27,7±2,2	0,292 (n.s.)	28,4±1,6	28,6±1,9	0,341 (n.s.)
VLMT Durchgang 1	6,1±2,0	5,2±1,9	0,057 (n.s.)	5,9±1,9	6,9±5,8	0,599 (n.s.)
VLMT Durchgang 2	7,8±2,6	7,4±1,8	0,423 (n.s.)	7,8±1,9	7,9±2,2	0,800 (n.s.)
VLMT Durchgang 3	9,0±2,5	9,0±1,8	1,000 (n.s.)	9,2±1,6	9,1±2,4	0,766 (n.s.)
VLMT Durchgang 4	9,6±2,3	9,4±2,5	0,658 (n.s.)	10,3±2,4	9,9±2,6	0,453 (n.s.)
VLMT Durchgang 5	10,6±2,8	10,3±2,5	0,576 (n.s.)	11,0±2,2	10,8±3,0	0,716 (n.s.)
VLMT Summe Durchgang 1 bis 5	43,0±10,2	41,2±8,5	0,227 (n.s.)	44,2±8,1	41,9±12,8	0,327 (n.s.)

VLMT Durchgang 6	6,5±3,8	6,4±3,5	0,939 (n.s.)	7,9±2,3	7,7±2,6	0,696 (n.s.)
VLMT Durchgang 7	6,5±4,5	5,8±4,3	0,126 (n.s.)	7,2±2,7	7,6±3,7	0,536 (n.s.)
VLMT Durchgang 5 minus Durchgang 6	4,1±2,2	3,9±1,7	0,792 (n.s.)	3,1±1,6	3,2±2,0	0,774 (n.s.)
VLMT - Durchgang 5 minus Durchgang 7	4,1±2,2	4,8±2,5	0,321 (n.s.)	3,8±2,2	3,3±2,2	0,505 (n.s.)
VLMT Interferenz	5,4±1,8	5,3±1,6	0,800 (n.s.)	4,9±2,2	4,6±1,7	0,500 (n.s.)
VLMT Wiedererkennen Summe der Richtigen	12,5±1,9	13,1±1,9	0,229 (n.s.)	12,6±1,9	12,6±1,9	0,842 (n.s.)
VLMT Wiedererkennen Summe der Fehler	4,8±6,2	5,5±5,8	0,347 (n.s.)	3,4±3,6	4,9±5,8	0,244 (n.s.)
VLMT Wiedererkennen Richtige minus Fehler	7,8±6,4	7,7±6,3	0,959 (n.s.)	9,3±4,2	7,7±6,0	0,152 (n.s.)
AKT Bearbeitungszeit (in sek)	37,2±12, 4	38,6±12, 0	0,394 (n.s.)	43,1±18, 1	42,7±15, 0	0,590 (n.s.)
AKT Richtige	18,4±2,3	18,9±1,3	0,460 (n.s.)	18,0±1,8	18,5±1,7	0,242 (n.s.)
AKT Fehler	0,6±1,3	0,3±0,6	0,395 (n.s.)	1,1±1,9	1,1±1,8	0,811 (n.s.)
AKT Gesamt 35- F+R	52,8±3,4	53,6±1,6	0,307 (n.s.)	51,8±3,0	52,4±3,2	0,264 (n.s.)
Zahlenspanne vorwärts	7,4±1,5	7,7±1,3	0,185 (n.s.)	6,9±1,8	7,9±2,0	0,006
Zahlenspanne rückwärts	6,7±1,3	6,2±1,9	0,151 (n.s.)	6,3±1,8	6,3±1,8	0,578 (n.s.)
TMT-A Bearbeitungszeit (in sek)	44,2±19, 8	44,0±16, 9	0,811 (n.s.)	45,7±24, 6	45,7±16, 9	0,661 (n.s.)
TMT-B Bearbeitungszeit (in sek)	108,2± 40,9	120,0± 71,1	0,355 (n.s.)	107,9± 64,2	107,8± 61,7	0,676 (n.s.)
RWT Buchstabe P und M	11,4±3,5	13,2±3,9	0,083 (n.s.)	10,2±4,3	12,0±3,7	0,103 (n.s.)
RWT Wechsel G-R und H-T	12,4±3,3	13,7±3,4	0,042	12,0±4,1	12,2±4,9	0,808 (n.s.)
RWT Kategorie Tiere und Lebensmittel	21,8±5,8	19,9±5,3	0,048	21,8±6,0	21,6±4,4	0,808 (n.s.)

RWT Kategorienwechsel Sportarten-Früchte und Kleidung-Blume	14,1±3,9	13,9±2,7	0,775 (n.s.)	12,5±3,5	12,5±4,4	0,986 (n.s.)
Stroop - Farbwörterlesen	35,0±4,9	34,6±5,5	0,918 (n.s.)	36,6±7,7	36,6±7,6	0,615 (n.s.)
Stroop- Farbbalken benennen	52,1±8,8	50,7±9,4	0,295 (n.s.)	53,7±12, 4	50,0±16, 7	0,562 (n.s.)
Stroop - Interferenz	92,1±23, 4	93,7±27, 1	0,573 (n.s.)	104,4± 38,6	122,1± 87,6	0,896 (n.s.)
ADAS Gedächtnisscore	7,3±2,1	6,9±1,9	0,447 (n.s.)	6,8±2,3	6,2±2,1	0,383 (n.s.)
ADAS kognitiver Score	8,0±2,1	7,3±2,4	0,204 (n.s.)	7,7±2,9	7,1±2,7	0,264 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (\pm SD) wiedergegeben. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, AKT: Alters-Konzentrations-Test, TMT: Trail-Making-Test, RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest, ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale

^b Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

In dieser Tabelle zeigen sich vereinzelt signifikante Ergebnisse auch innerhalb der Fischöl-Gruppe für die Variablen des Regensburger Wortflüssigkeitstests in den Kategorien RWT Wechsel G-R und H-T (abhängiger t-Test, $t(20) = -2,18$, $p = 0,042$) und RWT Kategorie Tiere und Lebensmittel (abhängiger t-Test, $t(20) = 2,11$, $p = 0,048$).

Tabelle 15: Spezifische Blutwerte

	Fischöl-Gruppe (n=21)				Kontrollgruppe (n=21)		
	Referen- zbereich	Baseline	Follow- Up	p^b	Baseline	Follow- Up	p^b
Vitamin B 12 (pmol/l \pm SD)	200- 1000	472,2± 151,0	491,6± 159,7	0,217 (n.s.)	442,1± 245,1	415,7± 168,1	0,858 (n.s.)
Folsäure (nmol/l \pm SD)	3-15	10,8±4,3	11,5±5,4	1,000 (n.s.)	10,7±4,8	11,2±4,7	0,409 (n.s.)
Homocystein (μ mol/l \pm SD)	<12,0	17,0±8,5	17,9± 11,3	0,848 (n.s.)	16,2±7,2	14,0±5,5	0,062 (n.s.)
Leptin (ng/ml)	3,7-11,1	7,7±7,6	11,8±11, 1	0,363 (n.s.)	3,3±3,6	8,1±9,0	0,092 (n.s.)
BDNF (pg/ml)	18.300- 31.400	4293,7± 921,3	4172,3± 858,8	0,890 (n.s.)	4156,2± 1274,3	4029,2± 1564,5	0,889 (n.s.)

Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (\pm SD) wiedergegeben. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben. ^b Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon Signed Ranks Test wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchungen innerhalb einer Gruppe verwendet.

Literaturverzeichnis

1. Organization WH: **WHO World Health Statistics WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Luxembourg 2015.**
2. Mavrodaris A, Powell J, Thorogood M: **Prevalences of dementia and cognitive impairment among older people in sub-Saharan Africa: a systematic review.** *Bull World Health Organ* 2013, **91**(10):773-783.
3. Gill SS, Seitz DP: **Lifestyles and Cognitive Health: What Older Individuals Can Do to Optimize Cognitive Outcomes.** *JAMA* 2015, **314**(8):774-775.
4. Alzheimer's A: **2013 Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimers Dement* 2013, **9**(2):208-245.
5. Keshav Anand MS: **Early investigational drugs targeting tau protein for the treatment of Alzheimer's disease.** *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2015, **24**(10):1355-1360.
6. Reardon S: **Alzheimer's drugs show progress.** *Nature* 2015, **523**:509-510.
7. Aprahamian I, Stella F, Forlenza OV: **New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope?** *Indian J Med Res* 2013, **138**(4):449-460.
8. Hampel H: **Current insights into the pathophysiology of Alzheimer's disease: selecting targets for early therapeutic intervention.** *Int Psychogeriatr* 2012, **24 Suppl 1**:S10-17.
9. Esposito Z, Belli L, Toniolo S, Sancesario G, Bianconi C, Martorana A: **Amyloid beta, glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track?** *CNS Neurosci Ther* 2013, **19**(8):549-555.
10. Sütterlin S, HI, Klingholz R.: **Demenz-Report.** *Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung* 2011.
11. 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, 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.** *Alzheimers Dement* 2011, **7**(3):270-279.
12. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang CC, Lee CW, Vander Bilt J, Hughes TF, Loewenstein DA, Unverzagt FW, Petersen RC: **Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study.** *Arch Neurol* 2011, **68**(6):761-767.
13. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T: **The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia.** *Am J Psychiatry* 1982, **139**(9):1136-1139.
14. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG: **Ageing, memory, and mild cognitive impairment.** *Int Psychogeriatr* 1997, **9 Suppl 1**:65-69.
15. Petersen RC: **Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.** *J Intern Med* 2004, **256**(3):183-194.
16. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA: **The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics.** *Neuroepidemiology* 2008, **30**(1):58-69.
17. Petersen RC: **Mild cognitive impairment clinical trials.** *Nat Rev Drug Discov* 2003, **2**(8):646-653.

18. Lee AT, Richards M, Chan WC, Chiu HF, Lee RS, Lam LC: **Intensity and Types of Physical Exercise in Relation to Dementia Risk Reduction in Community-Living Older Adults.** *J Am Med Dir Assoc* 2015, **16**(10):899 e891-897.
19. Kelley BJ: **Treatment of Mild Cognitive Impairment.** *Curr Treat Options Neurol* 2015, **17**(9):372.
20. Rosebud O. Roberts RHC, Michelle M. Mielke, Yonas E. Geda, Bradley F. Boeve, Mary M. Machulda, David S. Knopman, Ronald C. Petersen: **Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older.** *Neurology* 2015, **84**:1854-1861.
21. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B: **Mild cognitive impairment.** *The Lancet* 2006, **367**(9518):1262-1270.
22. Ritchie K: **Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective.** *Dialogues in Clinical NeuroSciences* 2004, **6**:401-408.
23. Haring B, Wu C, Coker LH, Seth A, Snetselaar L, Manson JE, Rossouw JE, Wassertheil-Smoller S: **Hypertension, Dietary Sodium, and Cognitive Decline: Results From the Women's Health Initiative Memory Study.** *Am J Hypertens* 2015.
24. Casado Naranjo I, Portilla Cuenca JC, Duque de San Juan B, Garcia AF, Sevilla RR, Serrano Cabrera A, Hijon CC, Romero Chala S, Fuentes JM, Ramirez Moreno JM: **Association of vascular factors and amnesic mild cognitive impairment: a comprehensive approach.** *J Alzheimers Dis* 2015, **44**(2):695-704.
25. Park M, Sung MR, Kim SK, Lee DY: **[Comparison of demographic characteristics, comorbidity, and health habits of older adults with mild cognitive impairment and older adults with normal cognitive function].** *J Korean Acad Nurs* 2014, **44**(4):351-360.
26. Kobe T, Witte AV, Schnelle A, Lesemann A, Fabian S, Tesky VA, Pantel J, Floel A: **Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment.** *Neuroimage* 2015.
27. Janssen CI, Kiliaan AJ: **Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration.** *Prog Lipid Res* 2014, **53**:1-17.
28. Hughes TF, Flatt JD, Fu B, Chang CC, Ganguli M: **Engagement in social activities and progression from mild to severe cognitive impairment: the MYHAT study.** *Int Psychogeriatr* 2013, **25**(4):587-595.
29. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G: **Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis.** *Am J Psychiatry* 2015, **172**(4):323-334.
30. Takuya Kishi YH, Tomomi Nagayama, Kengo Isegawa, Masato Katsuki, Ko Takesue, Kenji Sunagawa: **Calorie Restriction Improves Cognitive Decline via Up-Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor.** *International Heart Journal* 2015, **56**:110-115.
31. Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M: **Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients.** *Clin Pharmacokinet* 2013, **52**(9):727-749.
32. Kodali M, Parihar VK, Hattiangady B, Mishra V, Shuai B, Shetty AK: **Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature, and reduced glial activation.** *Sci Rep* 2015, **5**:8075.
33. Yurko-Mauro K, Kralovec J, Bailey-Hall E, Smeberg V, Stark JG, Salem N, Jr.: **Similar eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil**

- or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study.** *Lipids Health Dis* 2015, **14**(1):99.
34. Rubner-Institut M: **Fisch in der Ernährung.** *Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel* 2013:1-40.
 35. Burdge GC, Calder PC: **Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults.** *Reprod Nutr Dev* 2005, **45**(5):581-597.
 36. Laidlaw M, Cockerline CA, Rowe WJ: **A randomized clinical trial to determine the efficacy of manufacturers' recommended doses of omega-3 fatty acids from different sources in facilitating cardiovascular disease risk reduction.** *Lipids Health Dis* 2014, **13**:99.
 37. Yoshihara T, Shimada K, Fukao K, Sai E, Sato-Okabayashi Y, Matsumori R, Shiozawa T, Alshahi H, Miyazaki T, Tada N, Daida H: **Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids Suppress the Development of Aortic Aneurysms Through the Inhibition of Macrophage-Mediated Inflammation.** *Circ J* 2015, **79**(7):1470-1478.
 38. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F: **Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition.** *Neuroscience* 2008, **155**(3):751-759.
 39. Hooijmans CR, Van der Zee CE, Dederen PJ, Brouwer KM, Reijmer YD, van Groen T, Broersen LM, Lutjohann D, Heerschap A, Kiliaan AJ: **DHA and cholesterol containing diets influence Alzheimer-like pathology, cognition and cerebral vasculature in APP^{swE9}/PS1^{dE9} mice.** *Neurobiol Dis* 2009, **33**(3):482-498.
 40. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, Salem N, Jr., Frautschy SA, Cole GM: **A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model.** *J Neurosci* 2005, **25**(12):3032-3040.
 41. Mozaffarian D, Wu JH: **(n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary?** *J Nutr* 2012, **142**(3):614S-625S.
 42. Leslie MA, Cohen DJ, Liddle DM, Robinson LE, Ma DW: **A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals.** *Lipids Health Dis* 2015, **14**:53.
 43. Calder PC: **Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance.** *Biochim Biophys Acta* 2015, **1851**(4):469-484.
 44. Le Goff W: **A new piece in the puzzling effect of n-3 fatty acids on atherosclerosis?** *Atherosclerosis* 2014, **235**(2):358-362.
 45. Luchtman DW, Song C: **Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from childhood to old age: findings from animal and clinical studies.** *Neuropharmacology* 2013, **64**:550-565.
 46. Huhn S, Kharabian Masouleh S, Stumvoll M, Villringer A, Witte AV: **Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging.** *Front Aging Neurosci* 2015, **7**:132.
 47. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K: **Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association.** *Nat Clin Pract Neurol* 2009, **5**(3):140-152.
 48. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK: **Mild cognitive impairment and its management in older people.** *Clin Interv Aging* 2015, **10**:687-693.
 49. Borow KM, Nelson JR, Mason RP: **Biologic plausibility, cellular effects, and molecular mechanisms of eicosapentaenoic acid (EPA) in atherosclerosis.** *Atherosclerosis* 2015, **242**(1):357-366.

50. Gomez-Pinilla F, Kostenkova K: **The influence of diet and physical activity on brain repair and neurosurgical outcome.** *Surg Neurol* 2008, **70**(4):333-335; discussion 335-336.
51. Patch C. S. B, I. L.: **Long-chain omega-3 PUFAs and their role in healthy ageing.** *Chemistry in Australia* 2008, **75**(10):14-16.
52. Witte AV, Kerti L, Hermannstadter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, Hahn A, Floel A: **Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults.** *Cereb Cortex* 2014, **24**(11):3059-3068.
53. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A: **Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study.** *Neurology* 2007, **69**(20):1921-1930.
54. Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, Luchsinger JA, Scarmeas N: **Nutrient intake and plasma beta-amyloid.** *Neurology* 2012, **78**(23):1832-1840.
55. Roberts RO, Cerhan JR, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, O'Connor HM, Petersen RC: **Polyunsaturated fatty acids and reduced odds of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging.** *J Alzheimers Dis* 2010, **21**(3):853-865.
56. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ: **Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age.** *Neurology* 2004, **62**(2):275-280.
57. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, Stewart R, Huang SY: **The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, **32**(6):1538-1544.
58. Yvonne Freund-Levi ME-J, Tommy Cederholm, Hans Basun, Gerd Faxälv-Ingving, Anita Garlind, Inger Vedin, Bengt Vessby, Lars-Olof Wahlund, Jan Palmblad: **Omega-3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study** *Archives of neurology* 2006, **63**:1402-1408.
59. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, Howe PR: **Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial.** *Br J Nutr* 2012, **107**(11):1682-1693.
60. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR, Jr., Weiner M, Shinto L, Aisen PS: **Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial.** *JAMA* 2010, **304**(17):1903-1911.
61. O. van de Rest JMG, F.J. Kok, W.A. van Staveren, C. Dullemeijer, M.G.M. OldeRikkert, A.T.F. Beekman, C.P.G.M. de Groot: **Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects.** *Neurology* 2008, **71**:430-438.
62. Sanders TA, Hinds A: **The influence of a fish oil high in docosahexaenoic acid on plasma lipoprotein and vitamin E concentrations and haemostatic function in healthy male volunteers.** *Br J Nutr* 1992, **68**(1):163-173.
63. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C: **The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease.** *Neurology* 1989, **39**(9):1159-1165.
64. Paajanen T, Hanninen T, Aitken A, Hallikainen M, Westman E, Wahlund LO, Sobow T, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Muehlboeck S, Spenger C, Lovestone S, Simmons A, Soinen H, AddNeuroMed C: **CERAD Neuropsychological Total Scores Reflect Cortical Thinning in Prodromal Alzheimer's Disease.** *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013, **3**(1):446-458.

65. Mirdamadi A, Farzamnia H, Varzandeh P, Almasi N, Arasteh M: **Association between serum homocysteine concentration with coronary artery disease in Iranian patients.** *ARYA Atheroscler* 2011, **7**(2):63-67.
66. Cazzola R, Rondanelli M, Faliva M, Cestaro B: **Effects of DHA-phospholipids, melatonin and tryptophan supplementation on erythrocyte membrane physico-chemical properties in elderly patients suffering from mild cognitive impairment.** *Exp Gerontol* 2012, **47**(12):974-978.
67. Albert BB, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Smith GC, Garg ML, Cameron-Smith D, Hofman PL, Cutfield WS: **Higher omega-3 index is associated with increased insulin sensitivity and more favourable metabolic profile in middle-aged overweight men.** *Sci Rep* 2014, **4**:6697.
68. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: **Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study.** *Circulation* 1997, **96**(5):1432-1437.
69. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: **Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis.** *Circulation* 2007, **115**(4):459-467.
70. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX: **Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993.** *Am J Epidemiol* 1997, **146**(6):483-494.
71. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR: **Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease.** *Stroke* 2009, **40**(10):3180-3185.
72. Sander K, Bickel H, Forstl H, Etgen T, Briesenick C, Poppert H, Sander D: **Carotid-intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2010, **25**(4):389-394.
73. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Acher CW, Carlsson CM, Klein BE, Klein R, Chappell RJ: **Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function.** *Atherosclerosis* 2012, **224**(2):506-510.
74. Moon JH, Lim S, Han JW, Kim KM, Choi SH, Park KS, Kim KW, Jang HC: **Carotid intima-media thickness is associated with the progression of cognitive impairment in older adults.** *Stroke* 2015, **46**(4):1024-1030.
75. Buratti L, Balestrini S, Altamura C, Viticchi G, Falsetti L, Luzzi S, Provinciali L, Vernieri F, Silvestrini M: **Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis* 2015, **45**(3):883-890.
76. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: **"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res* 1975, **12**(3):189-198.
77. Helmstaedter C, Durwen HF: **[The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance].** *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1990, **141**(1):21-30.
78. Muller H, Hasse-Sander I, Horn R, Helmstaedter C, Elger CE: **Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure of a modified German version.** *J Clin Psychol* 1997, **53**(7):663-671.
79. Ozen LJ, Fernandes MA, Clark AJ, Roy EA: **Evidence of cognitive decline in older adults after remote traumatic brain injury: an exploratory study.** *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2015, **22**(5):517-533.
80. Reitan RM, Herring S: **A short screening device for identification of cerebral dysfunction in children.** *J Clin Psychol* 1985, **41**(5):643-650.

81. Greenlief CL, Margolis RB, Erker GJ: **Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons.** *Percept Mot Skills* 1985, **61**(3 Pt 2):1283-1289.
82. Mackin RS, Ayalon L, Feliciano L, Arean PA: **The sensitivity and specificity of cognitive screening instruments to detect cognitive impairment in older adults with severe psychiatric illness.** *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010, **23**(2):94-99.
83. Ramakers IH, Honings ST, Ponds RW, Aalten P, Sebastian K, Verhey FR, Visser PJ: **The Effect of Psychological Distress and Personality Traits on Cognitive Performances and the Risk of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment.** *J Alzheimers Dis* 2015, **46**(3):805-812.
84. Muriel D. Lezak DBH, Erin D. Bigler, Daniel Tranel: **Neuropsychological Assessment.** Oxford, UK: Oxford University Press 1995.
85. Houx PJ, Jolles J, Vreeling FW: **Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test.** *Exp Aging Res* 1993, **19**(3):209-224.
86. Bertola L, Mota NB, Copelli M, Rivero T, Diniz BS, Romano-Silva MA, Ribeiro S, Malloy-Diniz LF: **Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls.** *Front Aging Neurosci* 2014, **6**:185.
87. Wechsler D: **Wechsler memory scale.** *PsycINFO Database Record* 1945.
88. Bastug G, Ozel-Kizil ET, Sakarya A, Altintas O, Kirici S, Altunoz U: **Oral trail making task as a discriminative tool for different levels of cognitive impairment and normal aging.** *Arch Clin Neuropsychol* 2013, **28**(5):411-417.
89. Egeland J: **Measuring Working Memory With Digit Span and the Letter-Number Sequencing Subtests From the WAIS-IV: Too Low Manipulation Load and Risk for Underestimating Modality Effects.** *Appl Neuropsychol Adult* 2015, **22**(6):445-451.
90. Teri L: **The use of the Beck Depression Inventory with adolescents.** *J Abnorm Child Psychol* 1982, **10**(2):277-284.
91. Laux L, Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D.: **Das State-Trait-Angstinventar (STAI).** Weinheim: Beltz Testgesellschaft 1981.
92. Lane AM, Lane HJ: **Predictive effectiveness of mood measures.** *Percept Mot Skills* 2002, **94**(3 Pt 1):785-791.
93. Ingrid Frey AB, Dominik Grathwohl, Joseph Keul: **Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität-Entwicklung, Prüfung und Anwendung.** *Sozial- und Präventivmedizin* 1999, **44**(2):55-64.
94. Jump DB: **The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids.** *J Biol Chem* 2002, **277**(11):8755-8758.
95. Julia C, Touvier M, Meunier N, Papet I, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E: **Intakes of PUFAs were inversely associated with plasma C-reactive protein 12 years later in a middle-aged population with vitamin E intake as an effect modifier.** *J Nutr* 2013, **143**(11):1760-1766.
96. Flock MR, Skulas-Ray AC, Harris WS, Etherton TD, Fleming JA, Kris-Etherton PM: **Determinants of erythrocyte omega-3 fatty acid content in response to fish oil supplementation: a dose-response randomized controlled trial.** *J Am Heart Assoc* 2013, **2**(6):e000513.
97. Schuchardt JP, Neubronner J, Block RC, von Schacky C, Hahn A: **Associations between Omega-3 Index increase and triacylglyceride decrease in subjects with hypertriglyceridemia in response to six month of EPA and DHA supplementation.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014, **91**(4):129-134.

98. Eric A. Gurzell JW, Christina Morkam, Sophia Hemmrich, William S. Harris, Jenifer I. Fenton: **Is the omega-3 index a valid marker of intestinal membrane phospholipid EPA+DHA content?** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014, **91**:87–96.
99. Oldfield RC: **The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.** *Neuropsychologia* 1971, **9**(1):97-113.
100. Suwa A, Nishida K, Utsunomiya K, Nonen S, Yoshimura M, Takekita Y, Wakeno M, Tajika A, Yoshino M, Koshikawa Y, Kato M, Kinoshita T: **Neuropsychological Evaluation and Cerebral Blood Flow Effects of Apolipoprotein E4 in Alzheimer's Disease Patients after One Year of Treatment: An Exploratory Study.** *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015, **5**(3):414-423.
101. Liu CC KT, Xu H, Bu G: **Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy.** *Nat Rev Neurol* 2013, **9**:106-118.
102. V. Shane Pankratz ROR, Michelle M. Mielke, David S. Knopman, Clifford R. Jack Jr., Yonas E. Geda, Walter A. Rocca, Ronald C. Petersen: **Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging.** *Neurology®* 2015, **84**:1433–1442.
103. Ernst J. Schaefer VB, Alexa S. Beiser, Stefania Lamon-Fava, Sander J. Robins, Rhoda Au, Katherine L. Tucker, David J. Kyle, Peter W. F. Wilson, Philip A. Wolf: **Plasma Phosphatidylcholine Docosahexaenoic Acid Content and Risk of Dementia and Alzheimer Disease.** *Archives of neurology* 2006, **63**:1545-1550.
104. Boudrault C, Bazinet RP, Ma DW: **Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease.** *J Nutr Biochem* 2009, **20**(1):1-10.
105. Morris MC BJ, Schneider JA, Wang Y, Bennett DA, Tangney CC, van de Rest O: **Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE ε4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults.** *JAMA* 2016, **315**:489-497.
106. Ronald C. Petersen GES, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Eric G. Tangalos, Emre Kokmen: **Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome.** *Archives of neurology* 1999, **56**:303-308.
107. Ka He KL, Martha L. Daviglius, Elisabeth Mayer-Davis, Nancy Swords Jenny, Rui Jiang, Pamela Ouyang, Lyn M. Steffen, David Siscovick, Colin Wu, R. Graham Barr, Michael Tsai, Gregory L. Burke: **Intakes of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish in relation to measurements of subclinical atherosclerosis.** *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008, **88**(4):1111–1118.
108. Sekikawa A, Kadowaki T, El-Saed A, Okamura T, Sutton-Tyrrell K, Nakamura Y, Evans RW, Mitsunami K, Edmundowicz D, Nishio Y, Nakata K, Kadota A, Otake T, Miura K, Choo J, Abbott RD, Kuller LH, Curb JD, Ueshima H, group EJS: **Differential association of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids with carotid intima-media thickness.** *Stroke* 2011, **42**(9):2538-2543.
109. Lindqvist HM, Sandberg AS, Fagerberg B, Hulthe J: **Plasma phospholipid EPA and DHA in relation to atherosclerosis in 61-year-old men.** *Atherosclerosis* 2009, **205**(2):574-578.
110. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K: **Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition.** *Menopause* 2013, **20**(1):8-14.
111. Figueroa-Vega N, Moreno-Frias C, Malacara JM: **Alterations in adhesion molecules, pro-inflammatory cytokines and cell-derived microparticles contribute to intima-media thickness and symptoms in postmenopausal women.** *PLoS One* 2015, **10**(5):e0120990.

112. Gerber PA, Gouni-Berthold I, Berneis K: **Omega-3 fatty acids: role in metabolism and cardiovascular disease.** *Curr Pharm Des* 2013, **19**(17):3074-3093.
113. Kelley DS, Adkins Y: **Similarities and differences between the effects of EPA and DHA on markers of atherosclerosis in human subjects.** *Proc Nutr Soc* 2012, **71**(2):322-331.
114. Peter Angerer WK, Stefan Störk, Clemens von Schacky: **Effect of dietary supplementation with v-3 fatty acids on progression of atherosclerosis in carotid arteries.** *Cardiovascular Research* 2002, **54**.
115. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J: **Effects of omega-3 fatty acids on coronary restenosis, intima-media thickness, and exercise tolerance: a systematic review.** *Atherosclerosis* 2006, **184**(2):237-246.
116. Pase MP, Grima N, Cockerell R, Stough C, Scholey A, Sali A, Pipingas A: **The effects of long-chain omega-3 fish oils and multivitamins on cognitive and cardiovascular function: a randomized, controlled clinical trial.** *J Am Coll Nutr* 2015, **34**(1):21-31.
117. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD: **Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Am J Hypertens* 2014, **27**(7):885-896.
118. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG: **Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia.** *Am J Clin Nutr* 2011, **93**(2):243-252.
119. W.S. Harris CvS, Y. Park: **Standardizing methods for assessing Omega-3 fatty acid biostatus.** *Nova Science Publishers* 2013:385–398.
120. Susumu Ogawa TA, Kazuhiro Nako, Masashi Okamura, Miho Senda, Takuya Sakamoto, Sadayoshi Ito and the DIMS study group: **Eicosapentaenoic Acid improves Glycemic Control in elderly bedridden patients with Type 2 Diabetes.** *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2013:63-74.
121. Yam D, Bott-Kanner G, Genin I, Shinitzky M, Klainman E: **[The effect of omega-3 fatty acids on risk factors for cardiovascular diseases].** *Harefuah* 2001, **140**(12):1156-1158, 1230.
122. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE: **Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis.** *Diabetes Care* 1998, **21**(4):494-500.
123. Paterniti I, Impellizzeri D, Di Paola R, Esposito E, Gladman S, Yip P, Priestley JV, Michael-Titus AT, Cuzzocrea S: **Docosahexaenoic acid attenuates the early inflammatory response following spinal cord injury in mice: in-vivo and in-vitro studies.** *J Neuroinflammation* 2014, **11**:6.
124. Ramirez-Ramirez V, Macias-Islas MA, Ortiz GG, Pacheco-Moises F, Torres-Sanchez ED, Sorto-Gomez TE, Cruz-Ramos JA, Orozco-Avina G, Celis de la Rosa AJ: **Efficacy of fish oil on serum of TNF alpha , IL-1 beta , and IL-6 oxidative stress markers in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b.** *Oxid Med Cell Longev* 2013, **2013**:709493.
125. Flock MR, Skulas-Ray AC, Harris WS, Gaugler TL, Fleming JA, Kris-Etherton PM: **Effects of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and erythrocyte membrane fatty acid content on circulating inflammatory markers in a randomized controlled trial of healthy adults.** *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014, **91**(4):161-168.
126. Nadine Külzow AVW, Lucia Kerti, Ulrike Grittner, Jan Philipp Schuchardt , Andreas Hahn AF: **Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Memory Functions in Healthy Older Adults.** *Journal of Alzheimer's Disease* 2016, **51**:713–725.
127. Wolfsgruber S, Jessen F, Wiese B, Stein J, Bickel H, Mosch E, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Kohler M, Bachmann C, Riedel-Heller SG, Scherer M, Maier W,

- Wagner M, AgeCoDe Study G: **The CERAD neuropsychological assessment battery total score detects and predicts Alzheimer disease dementia with high diagnostic accuracy.** *Am J Geriatr Psychiatry* 2014, **22**(10):1017-1028.
128. Verhulsdonk S, Hellen F, Hoft B, Supprian T, Lange-Asschenfeldt C: **Attention and CERAD test performances in cognitively impaired elderly subjects.** *Acta Neurol Scand* 2015, **131**(6):364-371.
129. Shah Nawaz Z, Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Draper B, Trollor JN, Sachdev PS: **Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing Study.** *Acta Psychiatr Scand* 2013, **127**(5):394-402.
130. Dickinson WJ, Potter GG, Hybels CF, McQuoid DR, Steffens DC: **Change in stress and social support as predictors of cognitive decline in older adults with and without depression.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2011, **26**(12):1267-1274.
131. Massoud F, Belleville S, Bergman H, Kirk J, Chertkow H, Nasreddine Z, Joannette Y, Freedman M: **Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy.** *Alzheimers Dement* 2007, **3**(4):283-291.
132. Koppara A, Frommann I, Polcher A, Parra MA, Maier W, Jessen F, Klockgether T, Wagner M: **Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment.** *J Alzheimers Dis* 2015, **48** Suppl 1:S161-170.
133. Rentz DM, Parra Rodriguez MA, Amariglio R, Stern Y, Sperling R, Ferris S: **Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review.** *Alzheimers Res Ther* 2013, **5**(6):58.
134. Wolz R, Schwarz AJ, Gray KR, Yu P, Hill DL, Alzheimer's Disease Neuroimaging I: **Enrichment of clinical trials in MCI due to AD using markers of amyloid and neurodegeneration.** *Neurology* 2016.
135. Cavado E, Lista S, Khachaturian Z, Aisen P, Amouyel P, Herholz K, Jack CR, Jr., Sperling R, Cummings J, Blennow K, O'Bryant S, Frisoni GB, Khachaturian A, Kivipelto M, Klunk W, Broich K, Andrieu S, de Schotten MT, Mangin JF, Lammertsma AA, Johnson K, Teipel S, Drzezga A, Bokde A, Colliot O, Bakardjian H, Zetterberg H, Dubois B, Vellas B, Schneider LS, Hampel H: **The Road Ahead to Cure Alzheimer's Disease: Development of Biological Markers and Neuroimaging Methods for Prevention Trials Across all Stages and Target Populations.** *J Prev Alzheimers Dis* 2014, **1**(3):181-202.
136. Crooks VC, Lubben J, Petitti DB, Little D, Chiu V: **Social network, cognitive function, and dementia incidence among elderly women.** *Am J Public Health* 2008, **98**(7):1221-1227.
137. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG: **Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study.** *Am J Epidemiol* 2005, **161**(7):639-651.
138. Liu H, Zhou X, Jiang H, He H, Liu X, Alzheimer's Disease Neuroimaging I: **A semi-mechanism approach based on MRI and proteomics for prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.** *Sci Rep* 2016, **6**:26712.
139. Bilello M, Doshi J, Nabavizadeh SA, Toledo JB, Erus G, Xie SX, Trojanowski JQ, Han X, Davatzikos C: **Correlating Cognitive Decline with White Matter Lesion and Brain Atrophy Magnetic Resonance Imaging Measurements in Alzheimer's Disease.** *J Alzheimers Dis* 2015.
140. Yagi S, Hara T, Ueno R, Aihara K, Fukuda D, Takashima A, Hotchi J, Ise T, Yamaguchi K, Tobiume T, Iwase T, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Akaike M, Sata M: **Serum concentration of eicosapentaenoic acid is associated with cognitive function in patients with coronary artery disease.** *Nutr J* 2014, **13**(1):112.

141. Lupton MK, Strike L, Hansell NK, Wen W, Mather KA, Armstrong NJ, Thalamuthu A, McMahon KL, de Zubizaray GI, Assareh AA, Simmons A, Proitsi P, Powell JF, Montgomery GW, Hibar DP, Westman E, Tsolaki M, Kloszewska I, Soininen H, Mecocci P, Velas B, Lovestone S, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, Brodaty H, Ames D, Trollor JN, Martin NG, Thompson PM, Sachdev PS, Wright MJ: **The effect of increased genetic risk for Alzheimer's disease on hippocampal and amygdala volume.** *Neurobiol Aging* 2016, **40**:68-77.
142. Knopman DS, Jack CR, Jr., Lundt ES, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Mielke MM, Machulda MM, Roberts RO, Boeve BF, Jones DT, Petersen RC: **Evolution of neurodegeneration-imaging biomarkers from clinically normal to dementia in the Alzheimer disease spectrum.** *Neurobiol Aging* 2016, **46**:32-42.
143. Denis I, Potier B, Heberden C, Vancassel S: **Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015, **18**(2):139-146.
144. Kamphuis PJ, Scheltens P: **Can nutrients prevent or delay onset of Alzheimer's disease?** *J Alzheimers Dis* 2010, **20**(3):765-775.
145. Colussi G, Catena C, Sechi LA: **omega-3 polyunsaturated fatty acids effects on the cardio metabolic syndrome and their role in cardiovascular disease prevention: an update from the recent literature.** *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2015.
146. Dalal JJ, Kasliwal RR, Dutta AL, Sawhney JP, Iyengar SS, Dani S, Desai N, Sathyamurthy I, Rao D, Menon A, Dasbiswas A, Wander GS, Chadha M, Hiremath MS, Roy DG, Gupta V, Shivakadaksham N: **Role of omega-3 ethyl ester concentrate in reducing sudden cardiac death following myocardial infarction and in management of hypertriglyceridemia: an Indian consensus statement.** *Indian Heart J* 2012, **64**(5):503-507.
147. Singh S, Arora RR, Singh M, Khosla S: **Eicosapentaenoic Acid Versus Docosahexaenoic Acid as Options for Vascular Risk Prevention: A Fish Story.** *Am J Ther* 2015.
148. Tsunoda F, Lamon-Fava S, Asztalos BF, Iyer LK, Richardson K, Schaefer EJ: **Effects of oral eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on human peripheral blood mononuclear cell gene expression.** *Atherosclerosis* 2015, **241**(2):400-408.
149. Markesbery WR, Kryscio RJ, Lovell MA, Morrow JD: **Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment.** *Ann Neurol* 2005, **58**(5):730-735.
150. Lee LK, Shahar S, Rajab N, Yusoff NA, Jamal RA, Then SM: **The role of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing lipid peroxidation among elderly patients with mild cognitive impairment: a case-control study.** *J Nutr Biochem* 2013, **24**(5):803-808.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maxime Bee, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “ *Einfluss von Omega-3-Fettsäure-Supplementierung auf kognitive Leistungen und metabolische Prozesse bei Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen* ” 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

Lebenslauf

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

Danksagung

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

Bei Frau Dr. rer. nat. Veronica Witte möchte ich mich für die exzellente Betreuung bedanken und bei Frau Dr. rer. medic. Theresa Köbe für die zeitintensiven und akribischen Korrekturarbeiten und die begleitende Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit.

Frau Ulrike Grittner danke ich für Ihre Beratung hinsichtlich meiner statistischen Auswertung und Ihre Flexibilität und Offenheit.

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

Bedanken möchte ich mich zudem bei Ralf Watzlawick für seine endlosen Mühen, zeitintensiven Hilfe und kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit. Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, Renate Bee und Klaus Hielscher, die mich während des ganzen Prozesses aktiv und mit hingebungsvoller und motivierender Tatkraft und Unterstützung begleitet haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.