

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

DISSERTATION

Beeinflussung der kognitiven Leistungen durch Kalorienrestriktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henrike Maximiliane Hermannstädter (geborene Rupp)
aus Hamburg

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Flöel
2. Prof. Dr. med. M. Nitsche
3. Prof. Dr. med. A. Pfeiffer

Datum der Promotion: 22. März 2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Dementielle Erkrankungen	1
1.2 Entwicklung kognitiver Leistungen im Alter	3
1.3 Kalorienrestriktion und deren Wirkmechanismen	4
1.4 Forschungsstand: Kalorienrestriktion und Kognition	7
1.4.1 Epidemiologische Studien am Menschen	7
1.4.2 Ernährungsmodifikation in Nagetierexperimenten	8
1.5 Übertragbarkeit auf Primaten	9
1.6 Glukosestoffwechsel	11
1.6.1 Glukosestoffwechsel und kognitive Leistung	11
1.6.2 Glukosestoffwechsel und Kalorienrestriktion	12
1.7 Entzündungsstoffwechsel	13
1.8 Pilotstudie	15
1.9 Hinführung zu den Fragestellungen	16
2 Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Kriterien der Probandenrekrutierung	19
2.3 Untersuchungsablauf	22
2.3.1 Medizinische Untersuchung	22
2.3.2 Bioelektrische Impedanzanalyse	23
2.3.3 Laboranalysen	24
2.3.4 Neuropsychologische Testbatterie	24
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	24

Alters-Konzentrations-Test	26
Zahlenspanne	26
Trail making Test	27
Farbe-Wort-Interferenzttest	27
Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest	28
2.3.5 Fragebögen	28
Becks-Depressions-Inventar	28
State-Trait-Angst-Inventar	29
Positive and Negative Affect Schedule	29
2.3.6 Ernährungsprotokolle	30
2.4 Interventionsgruppen	30
2.4.1 CR-Gruppe	30
2.4.2 Kontrollgruppe	31
2.5 Statistische Auswertung	32
3 Ergebnisse	34
3.1 Intervention	34
3.2 Demografische Daten	37
3.3 Kovariaten	37
3.4 Physiologische Parameter	39
3.5 Neuropsychologische Tests	39
3.5.1 Gedächtnisleistung	43
3.5.2 Exekutive Funktion	47
3.5.3 Arbeitsgedächtnis	51
3.6 Physiologische Parameter bei Baseline und Veränderung der neuropsychologischen Testleistungen	52
3.7 Weitere Ergebnisse	55
4 Diskussion	56
4.1 Zentrale Ergebnisse	56
4.2 Diskussion der Ergebnisse	57
4.2.1 Gedächtnisleistung	57
4.2.2 Gedächtnisleistung und Glukosestoffwechsel	58
4.2.3 Mechanismen des Glukosestoffwechsels	59
4.2.4 Exekutive Funktion	61
4.2.5 Exekutive Funktion und Entzündungsstoffwechsel	62
4.2.6 Arbeitsgedächtnis	63
4.2.7 Arbeitsgedächtnis und Glukose- bzw. Entzündungsstoffwechsel	63
4.2.8 Wechselwirkungen zwischen Glukose- und Entzündungsstoffwechsel	64
4.2.9 Weitere Ergebnisse	64

4.3	Stärken und Limitationen der Studie	66
4.3.1	Probandenauswahl	66
4.3.2	Verwendete Parameter	66
4.3.3	Einfluss des Blutglukosespiegels zum Testzeitpunkt	66
4.3.4	Untersuchungsablauf und Tests	67
4.3.5	Compliance	67
4.3.6	Zuverlässigkeit von Probandenangaben und -verhalten	69
4.3.7	Studiendesign	69
4.3.8	Kontrollgruppe	69
4.3.9	Statistische Limitationen	70
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	71
4.4.1	Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Lebensstilmodifikationen .	72
4.4.2	CR-Intervention bei anderen Probandenkollektiven	72
4.4.3	Andere Lebensstilmodifikationen	74
4.4.4	CR-Mimetika	74
	Zusammenfassung	76
	Literaturverzeichnis	78
	Danksagung	92
	Eidesstattliche Erklärung	93
	Publikationsliste	95
	Anhang	96
	A Teilnehmerinformation	96
	B Einwilligungserklärung	104
	C Telefonscreening	107
	D Evaluationsfragebogen	111
	E Ernährungsprotokoll	115

Abkürzungsverzeichnis

η^2	partielles Eta-Quadrat
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
r_{pb}	punktbiseriale Korrelation
2-DG	2-Desoxyglukose
n	Stichprobengröße
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
AD	Alzheimer-Demenz
AKT	Alters-Konzentrations-Test
AL	<i>lat.</i> ad libitum
ALT	Alanin-Aminotransferase
ApoE	Apolipoprotein E
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCM	<i>engl.</i> Body Cell Mass
BDI	Becks-Depressions-Inventar
BDNF	<i>engl.</i> Brain-derived neurotrophic factor
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CR	<i>engl.</i> caloric restriction, Kalorienrestriktion
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECM	<i>engl.</i> Extra Cellular Mass
et al.	<i>lat.</i> und andere
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSB	Farbstrichbenennen
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest

FWL	Farbwörterlesen
GCP	good clinical practice
GLUT	Glukosetransporter
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HOMA	Homeostasis Model Assessment
hsCRP	C-reaktives Protein, ultrasensitiv gemessen
HSP	Hitzeschockprotein
IF	<i>engl.</i> intermittent fasting, Intervallfasten
IGT	<i>engl.</i> impaired glucose tolerance
IL	Interleukin
INT	Interferenz
kcal	Kilokalorie
MCI	Mild Cognitive Impairment
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMSE	<i>engl.</i> Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NIDDM	<i>engl.</i> non-insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 2
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANAS	<i>engl.</i> Positive and Negative Affect Schedule
ROS	<i>engl.</i> reactive oxygen species
STAI	State-Trait-Angst-Inventar
TMT-A	Trail making Test A
TMT-B	Trail making Test B
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VaD	vaskuläre Demenz
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

2.1	Einschlusskriterien	21
2.2	Ausschlusskriterien	21
2.3	Blutparameter	25
3.1	Gruppeneinteilungen	35
3.2	Demografische Charakteristika der Probanden nach Interventionsgruppen	36
3.3	Demografische Charakteristika der Probanden nach BMI-Gruppen	36
3.4	Kovariaten nach Interventionsgruppen	38
3.5	Kovariaten nach BMI-Gruppen	38
3.6	Physiologische Parameter nach Interventionsgruppen	40
3.7	Physiologische Parameter nach BMI-Gruppen	41
3.8	Korrelationen zwischen Insulinveränderung und BMI- bzw. Körperfettanteilveränderung	42
3.9	Ergebnisse der neuropsychologischen Tests nach Interventionsgruppen	42
3.10	Ergebnisse der neuropsychologischen Tests nach BMI-Gruppen	42
3.11	Absolute Veränderung der neuropsychologischen Testleistung zwischen Baseline und Follow-up im Gruppenvergleich zwischen den Interventionsgruppen	44
3.12	Absolute Veränderung der neuropsychologischen Testleistung zwischen Baseline und Follow-up im Gruppenvergleich zwischen den BMI-Gruppen	44
3.13	Zusammenhang zwischen physiologischen Parametern bei Baseline und der Veränderungen in den neuropsychologischen Testleistungen	53

Abbildungsverzeichnis

1.1	Demenzkrankungen in Deutschland	2
1.2	Wirkung von Kalorienrestriktion auf den Alterungsprozess auf zellulärer Ebene via Reduktion von oxidativem Stress, Hormesis-Mechanismen und Autophagozytose	6
2.1	Studienablauf	20
3.1	Veränderung von Körpergewicht und Körperfettanteil in den Interventionsgruppen	34
3.2	Veränderung der Konsolidierungsleistung im Gruppenvergleich	43
3.3	Veränderung der Wiedererkennungsleistung im Gruppenvergleich	43
3.4	Zusammenhang zwischen Veränderungen des BMI und Veränderungen der verbal- episodischen Gedächtnisleistungen im Gesamtkollektiv	45
3.5	Zusammenhang zwischen der Veränderung des Nüchtern glukosespiegels und der Veränderung in den verbal-episodischen Gedächtnisleistungen	46
3.6	Veränderung der Interferenzleistung im Gruppenvergleich	47
3.7	Zusammenhang zwischen Veränderungen des Körperfettgehalts und Veränderun- gen der Interferenzleistung im Gesamtkollektiv	48
3.8	Veränderung der Testleistung im „Trail making Test B“ im Gruppenvergleich . .	48
3.9	Zusammenhang zwischen der Veränderung in Entzündungsparametern und der Veränderung der exekutiven Funktion	50
3.10	Veränderung der Testleistung in „Zahlenspanne rückwärts“ im Gruppenvergleich	51
3.11	Zusammenhang zwischen der Veränderung in Blutparametern und der Verände- rung in den Leistungen im Arbeitsgedächtnis	52
3.12	Zusammenhang zwischen physiologischen Parametern bei Baseline und Verände- rung in den neuropsychologischen Testleistungen	54
4.1	Auswirkungen eines gestörten peripheren Glukosestoffwechsels auf die Gedäch- tnisbildung	60
4.2	Aus den Studienergebnissen abgeleitete Gesamthypothese für Zusammenhänge zwischen CR und kognitiven Funktionen	72

Kapitel 1

Einleitung

Gegenstand dieser Arbeit ist die Fragestellung, ob eine Kalorienreduktion beim älteren, gesunden Menschen zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen führt.¹ Es soll des Weiteren untersucht werden, welche Mechanismen diesen Veränderungen zugrunde liegen.

1.1 Dementielle Erkrankungen

Besteht die Bevölkerung in Deutschland 2008 noch zu 20 % aus über 65-jährigen, so sagt das Statistische Bundesamt für 2060 eine Erhöhung des Anteils dieser Altersklasse auf 34 % voraus [136]. Aufgrund der sich verändernden demografischen Struktur in Deutschland muss sich unser Gesundheitssystem verstärkt auf die chronischen Erkrankungen des älteren Menschen konzentrieren. Im Senium stellt die Demenz neben kardiovaskulären, muskuloskeletalen und malignen Erkrankungen eines der häufigsten chronischen Krankheitsbilder dar [128].

Heute leben geschätzte 1,2 Millionen Demenzpatienten in Deutschland [12], wobei die Formen der Alzheimer Demenz (AD, 55–70 %), der vaskuläre Demenz (VaD, 15 %) und deren Mischformen (10 %) am häufigsten vorkommen (vergleiche Abbildung 1.1a) [113]. Eine Prognose, die zukünftig eine konstante Demenzprävalenz und eine steigende Lebenserwartung annimmt, gibt voraussichtlich 2,7 Millionen Demenzkranke in Deutschland für das Jahr 2047 an (vergleiche Abbildung 1.1b) [168]. Die Schätzungen der Delphi Consensus Studie ergeben, dass 2040 weltweit 81,1 Millionen Demenzkranke leben werden. Während der Großteil der Demenzkranken heute in den westlichen Industrienationen lebt, wird die Zahl der Demenzpatienten vor allem in aufstrebenden Regionen wie China und Südostasien mit lückenhaften Gesundheits- und Sozialstrukturen überproportional ansteigen [54]. Den zwangsläufig entstehenden sozialen und gesundheitsökonomischen Belastungen muss durch gezielte Präventionsmaßnahmen gegen dementielle Erkrankungen entgegengewirkt werden.

¹Sofern nicht explizit gekennzeichnet, wird in dieser Arbeit die grammatikalisch männliche Form in einem neutralen Sinne verwendet. Mit dem generischen Maskulin sind sowohl Männer als auch Frauen gemeint. Dies dient der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit des Textes und stellt keine sprachliche Diskriminierung dar.

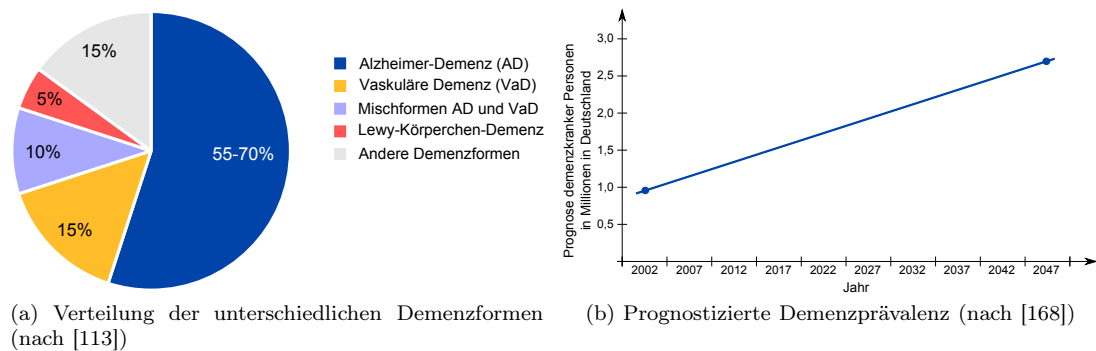


Abbildung 1.1: Demenzerkrankungen in Deutschland

Schon heute stellen dementielle Erkrankungen eine immense soziale als auch ökonomische Belastung unserer Gesellschaft dar [33]. Bei den über 60-jährigen sind mehr gelebte Jahre mit Behinderung auf Demenz zurückzuführen als auf zerebrale Insulte, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Malignome [54]. Zudem stellt der große Pflegebedarf eine psychische und emotionale Belastung der Betroffenen, aber vor allem auch der Angehörigen dar. Unser Gesundheits- und Sozialsystem wird dadurch schon heute enorm belastet. Die Gesamtkosten, die weltweit durch Demenzerkrankungen entstehen, wurden 2009 auf 422 Milliarden amerikanische Dollar geschätzt, was einen Anstieg um 34 % innerhalb von vier Jahren bedeutete [158].

Trotz intensiver Forschung konnten bis heute keine kurativen Therapieoptionen für die Alzheimerkrankheit und andere neurodegenerative Erkrankungen gefunden werden. Die heute eingesetzten Acetylcholinesterasehemmer und der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin können lediglich die Symptomatik der dementiellen Erkrankungen lindern und zum Teil ein Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen. Da medikamentös nicht in die der Erkrankung zugrunde liegenden degenerativen Prozesse eingegriffen werden kann, besteht derzeit keine Möglichkeit eine Heilung der Alzheimerdemenz zu erzielen [41]. Die Forschung sollte sich daher neben der intensiven Bemühung um Therapieansätze verstärkt präventiven Maßnahmen widmen, die die Inzidenz dementieller Erkrankungen verringern.

Die Entwicklung der AD ist ein langjähriger Prozess, der zunächst viele Jahre unbemerkt bleibt. Präventive Maßnahmen können in dieser Zeit angreifen. *Twamley et al.* [144] konnten zeigen, dass besonders die zeitliche Veränderung des Abschneidens in neuropsychologischen Tests einen Voraussagewert für die Entwicklung der Alzheimererkrankung sowie deren Vorstufe „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) hat. Ein Hauptziel momentaner Forschung sollten dementsprechend Präventionsmaßnahmen sein, die beim Gesunden eine Verschlechterung in neuropsychologischen Tests aufhalten können.

Mehrere Studien lassen vermuten, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht nur die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls erhöhen, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen einhergehen [142]. In den Leitlinien zur Behandlung dieser Risikofaktoren, wie zum Beispiel eines gestörten Glukosestoffwechsels oder eines

arteriellen Hypertonus, stehen Ernährungs- und Lebensstilmodifikationen an erster Stelle [48]. Es stellt sich nun die Frage, ob solche interventionellen Präventionsmaßnahmen neben internistischen Erkrankungen auch dem Abbau der kognitiven Leistung im Alter und somit chronisch-neurodegenerativen Erkrankungen vorbeugen können.

Die vorliegende Arbeit untersucht im Speziellen, ob eine kalorienreduzierte Ernährung mit Gewichtsreduktion eine potentielle Präventionsmaßnahme in Bezug auf kognitiven Funktionsverlust im Alter darstellt.

1.2 Entwicklung kognitiver Leistungen im Alter

Bei der Alzheimererkrankung und anderen Demenzformen sind die Patienten von einer globalen Verschlechterung der kognitiven Funktionen betroffen. Von diesen pathologischen Prozessen muss das physiologische kognitive Altern abgegrenzt werden. Während des physiologischen Alterungsprozesses bleiben einige kognitive Funktionen unverändert erhalten, bei anderen Funktionen ist mit zunehmendem Alter eine Verschlechterung zu beobachten. So nehmen der episodische Teil des Langzeitgedächtnis und die exekutive Funktionen beim physiologischen Altern ab, während Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis eher weniger vom altersassoziierten Abbau betroffen sind [69].

Das Langzeitgedächtnis lässt sich in einen deklarativen und einen prozeduralen Teil unterteilen. Das prozedurale Gedächtnis beinhaltet Wissen über automatisierte Handlungsabläufe, die unbewusst gespeichert und abgerufen werden, wie zum Beispiel komplexe Bewegungsabläufe beim Schreiben oder Fahrradfahren.

Ein Schwerpunkt der in dieser Arbeit verwendeten psychologischen Tests liegt auf dem deklarativen Langzeitgedächtnis. Dieses beinhaltet Fakten und Ereignisse, die bewusst wiedergegeben werden können. Es besteht zum einen aus dem episodischen Gedächtnis, in dem Informationen in einem zeitlichen beziehungsweise persönlichen Kontext gespeichert sind, zum Beispiel eine Reise nach Paris oder eine vor einer halben Stunde gelernte Wortliste [117]. Das episodische Gedächtnis ist im Gehirn vor allem den Strukturen des Hippocampus und anderen Teilen des medialen Temporallappens zuzuordnen. Die Leistung des episodischen Gedächtnisses nimmt mit zunehmendem Alter ab. Dabei unterliegt die freie Abrufleistung einem stärkeren altersabhängigen Verfall als die Wiedererkennungsleistung. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass diese beiden Informationen in unterschiedlichen neuronalen Schaltkreisen des medialen Temporallappens gespeichert werden [116].

Zum anderen ist auch das semantische Gedächtnis dem deklarativen Gedächtnis zuzuordnen. Die im semantischen Gedächtnis enthaltenen Informationen stellen im Wesentlichen Faktenwissen dar und sind unabhängig von den Umständen des Lernvorgangs gespeichert. Zum Beispiel wissen wir, dass Berlin die Hauptstadt Deutschlands ist ohne uns zu erinnern, wann oder von wem wir diese Information erhalten haben. Im Gegensatz zum episodischen Gedächtnis zeigt das semantische Gedächtnis im Alter keine Verluste, sondern nimmt im Laufe des Lebens stetig zu [45].

Eine weitere kognitive Leistung, die mit dem Alter abnimmt, ist die exekutive Funktion. Als exekutive Funktionen werden höhere kognitive Leistungen zusammengefasst, die für die Selbstregulation innerhalb zielgerichteter Handlungsweisen und die Organisation und Nutzung größerer Informationsmengen verantwortlich sind. Beispiele für exekutive Funktionen sind die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, den Aufgabenwechsel und die Unterdrückung interferierender Reize. Exekutive Funktionen werden anatomisch dem präfrontalen Kortex zugeschrieben [45].

Exekutive Funktionen bilden außerdem einen der Hauptbestandteile der individuellen Leistung des Arbeitsgedächtnisses. Das Arbeitsgedächtnis speichert eingehende Informationen für einen sehr kurzen Zeitraum, in dem ihr Inhalt jedoch weiter verarbeitet werden kann. In *Baddeley's* Modell wird innerhalb des Arbeitsgedächtnisses zwischen den Bereichen phonologische Schleife, visuell-räumlicher Notizblock und zentrale Exekutive unterschieden [6]. In fMRT-Studien konnte gezeigt werden, dass die Funktion des Arbeitsgedächtnisses vor allem mit der Aktivierung des präfrontalen Kortex assoziiert ist [69], was die Zuordnung zur exekutiven Funktion unterstreicht. Es werden dabei bei der Verarbeitung von verbalen Informationen vor allem Regionen der linken Hemisphäre aktiviert, während die Verarbeitung visueller Informationen eher der rechten Hemisphäre zugeschrieben wird [131]. Aber auch hippocampale Strukturen, die funktionell der Langzeitgedächtniskonsolidierung zuzuordnen sind, spielen für das Arbeitsgedächtnis eine Rolle [116].

Die Prozesse des Arbeitsgedächtnisses laufen beim Menschen bewusst ab. Mit zunehmendem Alter nimmt die Leistung des Arbeitsgedächtnisses ab. Je komplexer die an das Arbeitsgedächtnis gestellten Aufgaben sind, desto stärker sind sie vom altersbedingten Abbau betroffen [45].

In einer Längsschnittstudie konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse von gesunden Probanden in Tests des verbal-episodischen Gedächtnisses einen hohen Voraussagewert auf die Entwicklung von kognitiven Defiziten im Sinne eines MCI haben. Bei kognitiv schon leicht eingeschränkten MCI-Patienten waren sowohl verbal-episodisches Gedächtnis als auch exekutive Funktion gute Prädiktoren für die Entwicklung eines Morbus Alzheimer [15]. Präventionsmaßnahmen können also dann als wirkungsvoll erachtet werden, wenn die Ergebnisse in kognitiven Tests bezüglich des verbal-episodischen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiven Funktion im Vergleich zu Kontrollprobanden stabil bleiben oder sich sogar verbessern. Als eine solche potentielle Präventionsmaßnahme gegen kognitiven Abbau im Alter untersucht die vorliegende Arbeit eine kalorienreduzierte Ernährung mit Gewichtsreduktion.

1.3 Kalorienrestriktion und deren Wirkmechanismen

Die ersten Aufzeichnungen über allgemein gesundheitsförderliche Effekte einer reduzierten Nahrungsaufnahme sollen von *Galen* und *Plato* aus dem antiken Griechenland sowie von *Cicero* aus dem antiken Rom stammen [42]. In der modernen naturwissenschaftlichen Forschung versteht man unter Kalorienreduktion (*engl.* caloric restriction = CR) eine 30–50%ige Reduzierung der durch die Nahrung zugeführten Kalorien ohne Veränderung der Nährstoffzusammensetzung und

mit ausreichender Abdeckung aller benötigten Nährstoffe, Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente, sodass es zu keinen Mangelercheinungen kommt [153].

In der CR-Tierforschung haben sich zwei unterschiedliche Futterregime durchgesetzt: einerseits wird die eigentliche Kalorienrestriktion durchgeführt, bei der die CR-Tiere 30–50 % weniger Futter erhalten als die Kontrollgruppe, die ad libitum (AL), das heißt ohne Einschränkungen, frisst. Eine andere Variante ist das Intervallfasten (IF), bei dem die Tiere abwechselnd nicht gefüttert werden und dann wiederum unbegrenzten Zugang zu Futter erhalten. Obwohl die Tiere während des Intervallfastens durchschnittlich nicht unbedingt weniger Kalorien zu sich nehmen als die AL-Tiere, sind trotzdem ähnliche Effekte auf den Organismus zu beobachten wie unter CR-Regimen.

1935 beschrieben *McCay* et al. erstmals einen lebensverlängernden Effekt durch eine kalorienreduzierte Nahrungsaufnahme bei Ratten [108]. Intensive Forschung am Maus- und Rattenmodell konnte zeigen, dass CR als interventionelle Maßnahme sowohl die maximale als auch durchschnittliche Lebenserwartung in verschiedenen Organismen um bis zu 50 % verlängert und das Auftreten altersbedingter Erkrankungen verzögert (Review: [101]). In Humanstudien konnte bestätigt werden, dass Übergewicht einen Risikofaktor für solche Erkrankungen wie zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM), diverse Krebserkrankungen und Schlaganfall darstellt [107].

Ein Schwerpunkt gerontologischer Forschung liegt heute auf den spezifischen Auswirkungen von CR auf diverse Organsysteme, wie zum Beispiel auf das Gehirn, und deren zugrunde liegenden Mechanismen. Mögliche Mechanismen, durch die CR auf zellulärer Ebene positiv auf den Organismus wirkt und eine Lebensverlängerung bewirkt, sind die Reduktion von oxidativem Stress, Prozesse der Hormesis-Theorie und der Autophagozytoseprozess. Ein Überblick über diese Mechanismen und deren Zusammenhänge mit dem Alterungsprozess sowie die positive Beeinflussung durch CR ist in Abbildung 1.2 dargestellt.

Reduktion von oxidativem Stress [7, 101, 152] Ein bis zwei Prozent des in der Atmungskette verbrauchten Sauerstoffs werden als Nebenprodukt des oxidativen Metabolismus zu Sauerstoffradikalen (*engl.* reactive oxygen species, ROS) umgebaut (vergleiche in Abbildung 1.2: schwerwiegende ROS von *engl.* severe ROS). Diese schädigen Makromoleküle (Lipide, Proteine, DNA) in der Zelle. Dieser Prozess stellt die Grundlage des Alterns dar [23]. In CR-Tierstudien an Ratten und Mäusen konnte eine verringerte Lipidoxidation [104], weniger Akkumulation von oxidierten Proteinen [47] sowie weniger oxidative DNA-Schädigung [132] und mitochondriale ROS-Produktion [133] nachgewiesen werden. Daraus kann geschlossen werden, dass CR den Alterungsprozess durch verringerten oxidativen Stress verlangsamt [134]. Mögliche Mechanismen sind stärkere antioxidative Abwehrmechanismen [5, 32] oder verbesserte Reparaturmechanismen der oxidativen Schäden [154].

Hormesis-Theorie Der generelle Alterungsprozess eines Organismus erklärt sich durch eine Akkumulation von Schädigungen durch intrinsische und extrinsische Angriffe, die nach der

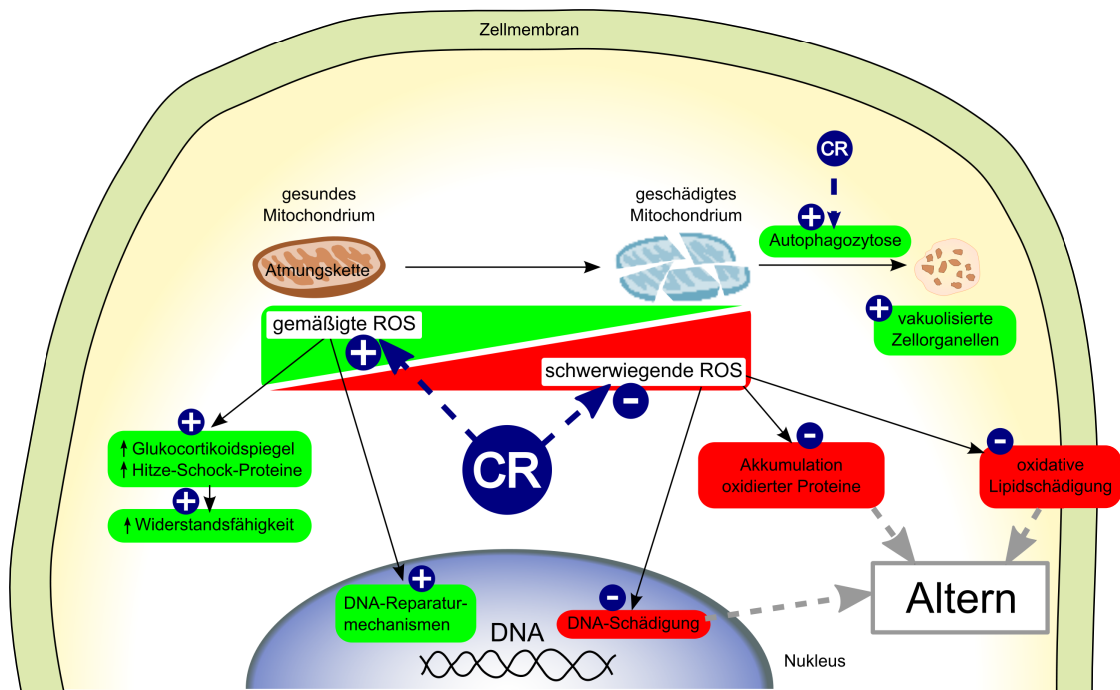


Abbildung 1.2: Wirkung von Kalorienrestriktion (CR) auf den Alterungsprozess auf zellulärer Ebene via Reduktion von oxidativem Stress, Hormesis-Mechanismen und Autophagozytose. Steigernde und hemmende Wirkungen von CR sind als „+“ bzw. „-“ dargestellt. ROS: Sauerstoffradikale. Angelehnt an [13]

Hormesis-Theorie durch CR-Intervention besser bewältigt werden können. So wird die Lebensdauer verlängert [122]. Nach der Hormesis-Theorie lösen niedrige Dosen ansonsten schädigender Stressfaktoren (vergleiche in Abbildung 1.2 gemäßigte ROS von *engl.* modest ROS) im Organismus Reaktionen aus, die langfristig positive Effekte auf dessen Funktionalität haben. Masoro sieht darin die Begründung für die Anti-Aging-Effekte der CR. Ihm zufolge stellt die kalorienreduzierte Ernährung einen dauerhaften latenten Stressfaktor dar. Durch Anpassung kann der Organismus daraufhin mit intensiveren schädigenden Stressfaktoren besser umgehen [101]. Reaktionen, durch die die Widerstandsfähigkeit des Organismus als Reaktion auf den Stressfaktor CR gestärkt werden, sind zum Beispiel die vermehrte Bildung von Hitze-Schock-Proteinen [51, 75], die Erhöhung des Glukocorticoidspiegels [127] und die Hochregulation von DNA-Reparaturmechanismen (vergleiche Abbildung 1.2). Diese Mechanismen könnten die Grundlage dafür sein, dass CR-Ratten nach Operationen, induzierten Entzündungen und applizierten Toxinen einen besseren Verlauf zeigen als AL-Tiere [101].

Autophagozytose Die Autophagozytose ist ein Reparaturprozess der Zelle, bei dem funktionsgestörte und beschädigte Zellorganellen durch Vakuolisierung abgebaut werden und so ein Überleben der Zelle gewährleistet wird. *Cavallini* [24] sieht in diesem Prozess den Schlüsselme-

chanismus des Anti-Aging-Effekts der CR-Intervention. Während des Alterns nehme der Autophagozytoseprozess zusehends ab, unter CR-Bedingungen könne diese Form der Zellreparatur im Alter jedoch länger aufrechterhalten werden.

Vereinbar mit der Hormesis-Theorie, stellt CR einen leichten Stressor dar, der Autophagozytose stimuliert (vergleiche Abbildung 1.2). Hormonelle Signalwege spielen hier zusätzlich eine Rolle: Insulin und Glukagon, die über den Glukosestoffwechsel direkt mit dem Ernährungsstatus eines Organismus verbunden sind, nehmen Einfluss auf den Autophagozytoseprozess.

1.4 Forschungsstand: Kalorienrestriktion und Kognition

Die beschriebenen durch CR ausgelösten zellulären Wirkmechanismen zeigen auch im Gehirn protektive Auswirkungen. Epidemiologische Forschung am Menschen und experimentelle Tierstudien geben Anlass zu der Vermutung, dass eine kalorienreduzierte Ernährung mit Gewichtsreduktion eine Interventionsmaßnahme darstellen könnte, die die kognitive Leistung verbessern kann.

1.4.1 Epidemiologische Studien am Menschen [105, 107]

Der Zusammenhang zwischen dem Ernährungszustand und dem Risiko für neurodegenerative Erkrankungen beim Menschen wurde in mehreren epidemiologischen Studien erforscht. *Beydoun et al.* [11] stellen in einem Review fest, dass Adipositas mit großer Wahrscheinlichkeit ein Risikofaktor für AD ist. Zum Beispiel zeigte sich in einer groß angelegten Längsschnittstudie, bei der in Kalifornien mehr als 10 000 Probanden 27 Jahre lang beobachtet wurden, dass Übergewicht beziehungsweise Adipositas mit einer 35 %igen beziehungsweise 74 % Risikohöherung für AD im Vergleich zum Normalgewicht einhergeht [156].

Andere Studien untersuchten nicht das Körpergewicht in Bezug auf das Demenzrisiko, sondern konzentrierten sich auf den Einfluss der täglichen Kalorienzufuhr der Probanden. Zum Beispiel konnte die epidemiologische Forschung von *Grant* [63] eine starke Korrelation zwischen der Kalorienzufuhr pro Kopf und dem AD-Risiko im Vergleich zwischen unterschiedlichen Ländern zeigen. *Hendrie et al.* [74] verglichen in einer prospektiven Studie die Demenzzinzidenz einer nigerianischen Bevölkerung (1,35 %) mit einer afroamerikanischen Bevölkerung (3,24 %). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist die niedrigkalorische Ernährung in dem Entwicklungsland im Vergleich zu der hochkalorisch-westlichen Ernährung in den Vereinigten Staaten von Amerika [73].

Studien zum Risikoprofil anderer neurodegenerativer Erkrankungen (Morbus Parkinson [105], Schlaganfall [20]) zeigen, dass auch hier die Ernährung einen entscheidenden Einflussfaktor darstellt.

Die erwähnten epidemiologischen Studien legen einen Zusammenhang zwischen Körpergewicht beziehungsweise Ernährung und dem Risiko neurodegenerativer Erkrankungen nahe. Um die Frage zu beantworten, ob die Ernährungssituation schon bei nicht-dementen Personen einen

Einfluss auf die kognitive Leistung hat, untersuchten zwei Studien deren Abhängigkeit vom Body-Mass-Index ($\text{BMI} = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2$). In der prospektiven Framingham-Studie konnte gezeigt werden, dass Männer mit einem $\text{BMI} > 30$ in Gedächtnis- und Lerntests schlechter abschnitten als normalgewichtige, wobei dieser Zusammenhang durch den zusätzlichen Risikofaktor Bluthochdruck noch verstärkt wurde [52]. In einer Längsschnittstudie wurde festgestellt, dass ein höherer BMI bei der Baselineuntersuchung mit einer stärkeren Verschlechterung des episodischen Gedächtnisses über eine fünfjährige Follow-up-Periode assoziiert war [34].

Neben dem Energiegehalt der Nahrung hat auch deren Zusammensetzung Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und das Risiko neurodegenerativer Erkrankungen (siehe hierzu [96]).

Aus der epidemiologischen Forschung geht also hervor, dass eine hochkalorische Ernährung und das daraus resultierende Übergewicht erstens ein Risiko darstellt an Demenz zu erkranken und zweitens schon bei Probanden ohne pathologische Kognitionseinbußen das episodische Gedächtnis und die exekutiven Funktionen beeinträchtigen kann. Bei den bisher vorgestellten Studien handelt es sich um beobachtende Studien. Experimentelle Studien, die die Effekte von hoch- beziehungsweise niedrigkalorischer Ernährung auf kognitive Funktionen untersuchen, sind nötig, um die Frage nach einem präventiven Effekt von CR auf Kognition zu untersuchen. Solche Interventionsstudien wurden bisher vor allem an Nagetieren durchgeführt [106, 107].

1.4.2 Ernährungsmodifikation in Nagetierexperimenten

In Nagetierstudien konnte gezeigt werden, dass hochkalorische Futterregime mit eingeschränkter kognitiver Funktion einhergehen. Ratten, die fettreich gefüttert wurden, schnitten bei Lernexperimenten [64] und in Labyrinthaufgaben, die vor allem das Arbeitsgedächtnis beanspruchen [62], schlechter ab als Artgenossen, die normales Futter erhielten. Die differenzierten Effekte auf die unterschiedlichen kognitiven Funktionen sind noch nicht abschließend geklärt: In einer Studie zeigten die überfütterten Ratten Probleme bei der Gedächtnisretention, während die Informationsaufnahme nicht gestört war [155]. Im Gegensatz dazu zeigten überfütterte Ratten in einer anderen Studie Probleme bei der Informationsaufnahme bei drei verschiedenen Aufgaben [53]. In einer Studie, die sich vor allem auf die Wirkmechanismen der beobachteten Unterschiede konzentrierte, konnte gezeigt werden, dass die gestörten kognitiven Leistungen der fettreich gefütterten Ratten mit erniedrigten BDNF-Spiegeln und verminderten Markern synaptischer Funktion einhergingen [161]. Eine zusätzliche Erklärung für die schlechtere kognitive Leistung liefern Studien, die durch hochkalorische Diät induzierte Störungen der hippocampalen synaptischen Plastizität und Neurogenese im Nagergehirn gefunden haben [53, 93].

Interventionsstudien legen demnach einen negativen Einfluss von hochkalorischer Fütterung auf kognitive Prozesse nahe. Es muss nun beantwortet werden, ob eine gegensätzliche Intervention im Sinne einer kalorienreduzierten Fütterung protektive Effekte auf Hirnfunktionen hat.

In unterschiedlichen Verhaltenstests konnten die positiven Auswirkungen von eingeschränkter Energiezufuhr auf kognitive Leistung gezeigt werden. In zwei Studien schnitten CR-Mäuse bei Lernaufgaben und Koordinationsaufgaben im Alter besser ab als ihre AL-gefütterten Artgenossen

[77, 78]. In einer anderen Studie wurden die altersbedingten Verschlechterungen in sensomotorischen Koordinationstests und Vermeidungslerntests bei CR-Mäusen verzögert [47]. Studien an Ratten zeigten, dass CR-Tiere im Alter ihre Leistung in Lerntests beibehielten, während ihre AL-Artgenossen im Alter schlechtere Leistungen erbrachten [121, 137]. In den bisher genannten Studien wurde mit der CR-Intervention sehr früh begonnen und diese lebenslang durchgeführt. Es konnten jedoch auch bei Studien, bei denen mit der Kalorienrestriktion erst im mittleren Alter begonnen wurde, bei den CR-Tieren verbesserte Ergebnisse in Lerntests gezeigt werden [67, 111].

Allerdings konnte nicht in allen durchgeführten CR-Studien der protektive Effekt auf kognitive Leistung durch CR-Intervention gezeigt werden [10]. In einer Studie wurde sogar ein negativer Effekt von CR auf die Leistung in Lerntests beobachtet [163], wobei in diesem speziellen Fall von einer zu starken Kalorienrestriktion und damit beeinträchtigender Mangelernährung auszugehen ist. Insgesamt überwiegen bei Nagern aber Studienergebnisse, die positive Effekte kalorienreduzierter Fütterung auf kognitive Leistungen zeigen.

In späteren Studien wurde im Nagergehirn nach Korrelaten der verbesserten Leistung gesucht. Diese ging im Hippocampus mit länger erhaltener Langzeitkonsolidierung [50, 76, 130], erhöhter synaptischer Plastizität [56] und Aufrechterhaltung synaptischer Proteinspiegel [2] einher – alles Mechanismen, die generell mit verbesserter Gedächtnisleistung assoziiert sind.

Im Gehirn von CR-Tieren wurden weniger oxidative Schäden der DNA und Proteine und weniger schädigendes saures Gliafaserprotein gefunden [47, 100, 114]. Dies sind Hinweise darauf, dass die CR-Intervention protektive Mechanismen auf zellulärer und molekularer Ebene im Gehirn auslöst. Darüber hinaus nimmt eine Futterrestriktion Einfluss auf die Genexpression. In unterschiedlichen CR-Studien veränderte sich im Nagergehirn die Expression von Genen, die mit dem Energiestoffwechsel, dem Entzündungsstoffwechsel, der Neuronenplastizität und dem Stoffsstoffwechsel zusammenhängen (siehe hierzu [107]).

1.5 Übertragbarkeit auf Primaten

Die bisher beschriebenen interventionellen CR-Studien fanden an Nagetieren statt. Es ist noch nicht abschließend geklärt, inwieweit diese Studienergebnisse auf den menschlichen Organismus übertragbar sind.

Seit etwa 30 Jahren wird der Effekt einer Kalorienreduktion deshalb an Affen untersucht. Die bisherigen Erkenntnisse dieser Studien können aufgrund der evolutionsbiologischen Nähe von Affen und Menschen (genetische Übereinstimmung 92,5–95 %) und den morphologischen, physiologischen und verhaltensbiologischen Parallelen im Alterungsprozess wahrscheinlich weitestgehend auf den Menschen übertragen werden [126]. Relevant für die Fragestellung dieser Arbeit ist vor allem die Tatsache, dass die untersuchten Affen im Alter einen den Menschen sehr ähnlichen Abbau von Lern- und Gedächtnisfunktion zeigen [147]. Beim Menschen beobachtete altersbedingte Änderungen der Gehirnstruktur und -funktion sowie pathologische Veränderun-

gen, die bei AD entstehen, konnten auch im Affenmodell nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigen Affen und Menschen weitgehende Übereinstimmungen sowohl im Glukose- als auch im Entzündungsstoffwechsel [126]. Ein Nachteil der Affenforschung im Vergleich zu Nagetierstudien ist jedoch die lange Studienlaufzeit aufgrund der hohen Lebenserwartung der Tiere, weshalb bisher nur vorläufige Ergebnisse der Primatenstudien zugänglich sind.

In einer groß angelegte Primatenstudie, die seit 1987 am „National Institute on Aging“ an der Universität in Wisconsin läuft, werden die CR-Tiere mit 30 % weniger Kalorien gefüttert als die Kontrolltiere [30, 125, 126]. Die CR-Tiere nahmen im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant an Gewicht ab, sowohl Fettgewebe als auch Magermasse reduzierten sich. Die CR-Gruppe zeigte eine deutliche Verbesserung des Glukosestoffwechsels: Nüchterglukose- und Nüchterninsulinspiegel wurden gesenkt, während die Insulinsensitivität signifikant zunahm. Die CR-Intervention griff darüber hinaus in den Entzündungsstoffwechsel ein: das Zytokin IL-6, das beim Menschen im Alter im Serum ansteigt [18], war in der CR-Gruppe der Affenstudie erniedrigt. Die bei Nagern durch CR-Intervention beobachtete Lebensverlängerung scheint auch bei Affen einzutreten: vorläufige Ergebnisse der Affenstudie zeigen, dass in der CR-Gruppe signifikant weniger altersassoziierte Todesfälle auftreten als in der Kontrollgruppe. Auch wenn bisher keine Untersuchungen zum Gedächtnis- und Lernverhalten von CR-Affen aus dieser Studie vorliegen, so ist die signifikant geringere Hirnatrophie in der CR-Gruppe als positives Zeichen in Richtung verbesserter kognitiver Funktion zu werten.

Der Schwerpunkt einer weiteren CR-Affenstudie liegt auf dem Effekt von CR auf Arteriosklerose und damit verbundenen Stoffwechselparametern. Nach einer einjährigen Kalorienreduktion um 30 % ohne Veränderung der Cholesterinaufnahme zeigte die CR-Gruppe eine deutliche Gewichtsabnahme, vor allem durch eine Verringerung des viszeralen Fettgewebes. Die intravenös gemessene Insulinsensitivität der CR-Tiere war signifikant höher als die der Kontrollgruppe [25].

Eine dritte Affenstudie findet an der University of Maryland statt [17]. Untersucht wird die Mortalität und Morbidität der CR-Affen gegenüber den ad libitum gefütterten Affen. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil der CR-Gruppe, der vor allem mit der Prävention einer Hyperinsulinämie im Alter begründet wird.

Auch wenn der Einfluss von CR auf die kognitive Leistung der Affen und damit auf die Gehirnfunktion noch nicht abschließend geklärt ist, konnten unterschiedliche metabolische Veränderungen beschrieben werden, die durch CR-Interventionen beim Affen induziert werden. Die Mechanismen, die im Nagetiermodell eine Rolle bei der Vermittlung der neuroprotektiven und kognitionserhaltenden Wirkungen von CR spielen, konnten auch bei Affen nachgewiesen werden. Aufgrund der evolutionsbiologischen Nähe von Affe und Mensch ist es deshalb wahrscheinlich, dass diese Mechanismen auch auf den menschlichen Organismus übertragbar sind.

Zwei der möglichen Stoffwechselwege, in die eine CR-Intervention eingreifen und dadurch protektive Wirkungen am Gehirn auslösen könnte, sind der Glukose- und der Entzündungsstoffwechsel. Auf beide wird im Folgenden im Detail eingegangen.

1.6 Glukosestoffwechsel

Der Hauptmetabolit des Energiestoffwechsels im Gehirn ist Glukose. Eine unzureichende Glukoseversorgung des Gehirns führt deshalb zu einer signifikanten Verschlechterung der Hirnfunktion [3]. Vergleicht man den Verbrauch verschiedener intrazerebraler Strukturen miteinander, so haben die Neurone des Hippocampus einen besonders hohen Energieverbrauch [138]. Der Glukoseverbrauch in diesem Hirnareal wird während Gedächtnis- und Lernaufgaben noch zusätzlich gesteigert [110]. Eine ausreichende und geregelte Glukosezufuhr ist also für hippocampale Funktionen wie die Langzeitgedächtnisbildung unerlässlich.

1.6.1 Glukosestoffwechsel und kognitive Leistung

Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz von Störungen des Glukosestoffwechsels, deren ausgeprägteste Form der Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM) ist. Pathophysiologisch liegt dieser Erkrankung eine unzureichende Sensitivität der peripheren Gewebe für die Insulinwirkung und eine daraus resultierende gestörte Glukosemetabolisierung zugrunde. Laborchemisch werden im Blut erhöhte Nüchternglukose- und Nüchterninsulinspiegel gemessen. Ist der Glukosemetabolismus des Organismus gestört, sind die normalen Gehirnfunktionen beeinträchtigt: NIDDM ist mit einer erhöhten Inzidenz und einem beschleunigten Fortschreiten kognitiver Einschränkungen und neurodegenerativer Erkrankungen assoziiert [87, 94, 138]. Die Schlussfolgerung, dass der Abbau der kognitiven Funktion in dem gestörten Glukosestoffwechsel begründet liegt, darf jedoch nicht übereilt gezogen werden, da NIDDM-Patienten häufig weitere kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risikofaktoren aufweisen (zum Beispiel arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas), die unabhängig voneinander mit kognitivem Funktionsverlust assoziiert sind [87, 112]. Ein Argument für den Zusammenhang zwischen gestörtem Glukosestoffwechsel und kognitiver Funktion ist jedoch, dass bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (*engl.* impaired glucose tolerance, IGT), einer Vorstufe des NIDDM, die deutlich weniger Komorbiditäten aufweist als der vollständig ausgeprägte NIDDM, schlechtere Leistungen im MMSE und in Tests des episodischen Gedächtnisses gefunden wurden als bei Gesunden [146]. Weiterhin konnte in drei Studien gezeigt werden, dass eine medikamentöse Blutzuckerregulierung bei Diabetespatienten mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungen assoziiert ist [87]. Eine Studie mit 1183 älteren Probanden, die den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und kognitiver Leistung untersuchte, konnte zeigen, dass innerhalb des metabolischen Syndroms die Hyperglykämie den größten Einfluss auf die Ergebnisse in kognitiven Tests hatte [44]. Zusammengefasst sprechen diese Ergebnisse für einen Einfluss des Glukosestoffwechsels auf kognitive Leistungen.

In einem systematischen Review, welches sich mit dem Zusammenhang zwischen Glukosetoleranz und kognitiver Funktion beschäftigte, fanden *Lamport et al.* [87], dass ein Zusammenhang vor allem in Studien zu sehen war, die Probanden im noch nicht pathologischen Glukosetoleranzbereich untersuchten. Das heißt, vor allem bei gesunden Personen zeigt sich ein positiver Einfluss eines eher niedrigen Glukosespiegels und damit optimalen Glukosestoffwechsels auf die

kognitiven Funktionen. Der stärkste Effekt konnte im Bereich des verbalen Gedächtnisses gesehen werden (Kurz- und Langzeitgedächtnis). Aber auch das Arbeitsgedächtnis schien durch schlechtere Glukosetoleranz beeinträchtigt zu sein.

Als Langzeitmarker für den Blutglukosespiegel kann das glykierte Hämoglobin (HbA1c) genutzt werden. Eine Studie an 111 gesunden älteren Männer zeigte einen negativen Zusammenhang zwischen HbA1c-Werten und verbal-episodischem Gedächtnis [99]. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen [87].

Neben dem Nüchternglukosespiegel ist auch der Nüchterninsulinspiegel ein Marker um die Funktionalität des Glukosestoffwechsels zu beurteilen. Geht man von einem Einfluss eines gestörten Glukosestoffwechsels auf die kognitive Funktion aus, ist eine negative Korrelation zwischen Nüchterninsulinspiegel und kognitiver Leistung zu erwarten. In den groß angelegten Nurses' beziehungsweise Physicians' Health Studies in England wurde der Zusammenhang zwischen Nüchterninsulinspiegel und Verlauf der kognitiven Funktion über drei beziehungsweise vier Jahre bei gesunden das heißt nicht diabetischen älteren Männern ($n = 1353$) [118] beziehungsweise Frauen ($n = 1416$) [145] untersucht. In beiden Studien wurde festgestellt, dass ein erhöhter Nüchterninsulinspiegel mit einer Verschlechterung in kognitiven Tests einherging, besonders in denen zu verbal-episodischem Gedächtnis.

Insgesamt haben Studien bei gesunden Probanden hauptsächlich in den kognitiven Domänen Gedächtnis, exekutive Funktion und Arbeitsgedächtnis Einschränkungen in Zusammenhang mit schlechterer Glukosetoleranz feststellen können, während Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit eher nicht beeinträchtigt waren [87].

1.6.2 Glukosestoffwechsel und Kalorienrestriktion

Eine CR-Intervention verändert die körperliche Konstitution und nimmt dadurch Einfluss auf den Glukose- und Insulinstoffwechsel. Diese Effekte konnten in verschiedenen Tier- und Humanstudien gezeigt werden.

In einem Langzeit-Rattenexperiment waren die Glukose- und Insulinspiegel bei den 40 %-CR-Tieren um 15 % beziehungsweise 50 % reduziert im Vergleich zu den AL-Tieren [102]. Interessanterweise war der Glukoseverbrauch (pro Körpergewicht/metabolischer Masse) in der CR-Gruppen nicht signifikant von der AL-Gruppe verschieden. Das heißt, die Insulinsensitivität im peripheren Gewebe und damit der Effizienzgrad der Glukoseverstoffwechslung wurden durch die CR-Intervention verbessert.

In der Affenstudie der University of Wisconsin konnten ähnliche Effekte gezeigt werden. Eine CR-Intervention um 30 % führte zu signifikant niedrigeren Nüchternglukose- und Nüchterninsulinspiegeln und zu einer erhöhten Insulinsensitivität [82]. Diese Veränderungen zeigten eine signifikante Korrelation mit der Gewichtsabnahme.

Im Biosphere 2-Experiment wurden vier Frauen und vier Männer (normalgewichtig, Alter 28–41, ein Proband 67) ungeplant einer CR-Intervention unterzogen [148]. Sechs Monate lang nahmen die Probanden bei schwerer körperlicher Arbeit nur 1800 kcal/Tag zu sich. Die Frau-

en verloren durchschnittlich 10 %, die Männer 18 % ihres Körpergewichts. Nüchternglukose-, Nüchterninsulin- sowie HbA1c-Spiegel wurden durch die Intervention signifikant gesenkt.

In einer Querschnittsuntersuchung wurde ein Vergleich zwischen 18 Probanden, die durchschnittlich seit sechs Jahren eine kalorienreduzierte Ernährung praktizieren, und 18 altersgematchten Probanden, die eine typisch amerikanische Diät zu sich nehmen, angestellt [57]. Die CR-Gruppe war signifikant schlanker mit einem signifikant geringerem Körperfettanteil. Die Nüchternglukose- und Nüchterninsulinspiegel waren in der CR-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

In einer sechsmonatigen Längsschnittstudie wurde der Effekt von 25 %iger Kalorienreduktion ($n = 12$) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ($n = 12$) untersucht [70]. Der individuelle Kalorienbedarf der Probanden wurde berechnet und die Mahlzeiten durch die Studienmitarbeiter gestellt, was in einer ausgezeichneten Compliance resultierte. Die CR-Gruppe nahm 10,4 % ihres Körpergewichts ab (Kontrollgruppe: 1,0 % Gewichtsverlust). Der Nüchterninsulinspiegel zeigte in der CR-Gruppe eine signifikante Reduktion im Vergleich zur Baselineuntersuchung, der Nüchternglukosespiegel sank jedoch nicht signifikant. Die Insulinsensitivität zeigte einen Trend zur Verbesserung in der CR-Gruppe ($p = 0.08$) [89].

Es wurde gezeigt, dass ein verbesserter Glukose- und Insulinstoffwechsel mit einer Verbesserung der kognitiven Funktion einhergehen kann. Aus der bisher angeführten Literatur kann geschlossen werden, dass der Glukose- und Insulinstoffwechsel durch CR-Intervention optimiert werden kann. Es gilt also zu untersuchen, ob beim Menschen eine CR-Intervention zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt und ob die zugrunde liegenden Mechanismen Veränderungen im Glukose- und Insulinmetabolismus beinhalten.

1.7 Entzündungsstoffwechsel

Neben dem Glukose- und Insulinstoffwechsel spielt auch der Entzündungsstoffwechsel des Körpers eine Rolle bei der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen. Gleichzeitig nimmt die Ernährung Einfluss auf den Entzündungsstoffwechsel. Ob Entzündungsparameter durch eine kalorienreduzierte Ernährung so modifiziert werden können, dass positive Effekte auf die kognitive Leistung entstehen, soll daher ebenfalls in dieser Arbeit untersucht werden.

Wird der menschliche Körper mit Infektionserregern oder Stress konfrontiert, reagiert er mit einer akuten Aktivierung des Immunsystems. Lokal werden von aktivierten Immunzellen proinflammatorische Zytokine – auch Akut-Phase-Proteine genannt – produziert (zum Beispiel TNF- α , Interleukin-1, Interleukin-6, C-reaktives Protein), die im Rahmen der Abwehrmechanismen des Körpers wichtige Mediatorfunktionen erfüllen. Die Zytokine treten ins Blut und können so im Plasma erhöht gemessen werden. Diese physiologischen Prozesse führen zur Eliminierung von Krankheitserregern und zur Stimulation von Reparaturmechanismen nach Gewebeschädigung [109].

Im Gegensatz zu diesen akuten Geschehen, die für die Erhaltung der Gesundheit unerlässlich

sind, führt eine chronische Aktivierung des Immunsystems zu Schädigungen des Organismus. Neurodegenerative Erkrankungen gehen zum Beispiel mit einer erhöhten Aktivität der hirneigenen Immunzellen (Gliazellen und Astrozyten) einher, welche weitere neuronale Schädigungen auslöst [4].

Bei Alzheimerpatienten wurden im Liquor sowie in den pathognomonischen Neurofibrillen und β -Amyloid-Plaques vermehrt Astrozyten und Gliazellen sowie erhöhte Zytokinkonzentrationen im Sinne einer erhöhten Entzündungsaktivität gefunden [18, 65]. In einem Review von 2010 [61] stellte *Gorelick* große Querschnittsstudien vor, die den Zusammenhang zwischen systemisch gemessenen Inflammationsmarkern und dem Risiko einer Demenzerkrankung beziehungsweise eines kognitiven Abbaus untersuchten. Er kommt zu dem Schluss, dass ein Zusammenhang sehr wahrscheinlich ist und dass vor allem hsCRP, IL-6 und TNF- α eine große Rolle spielen. Ein weiteres Review, das die gleiche Fragestellung anhand von prospektiven Studien zu beantworten versucht, kommt zu dem gleichen Schluss. Nach Meinung der Autoren ist vor allem ein erhöhter hsCRP-Spiegel geeignet um kognitiven Abbau vorauszusagen [49].

Generell ist eine erhöhte Aktivität des Entzündungsstoffwechsels im physiologischen Alterungsprozess zu beobachten: die Entzündungsparameter im Blut steigen an [28] und im Gehirn erhöht sich die Expression von Genen, die in Beziehung zu Entzündungsprozessen stehen [91]. Parallel nimmt auch die kognitive Leistung mit zunehmendem Alter ab, was einen Zusammenhang zum Entzündungsstoffwechsel denkbar macht. Deshalb könnten Interventionen, die zu einer reduzierten Aktivität des Entzündungsstoffwechsels führen, möglicherweise protektiv auf Hirnfunktionen wirken. Es wurde erforscht, ob Ernährungsmodifikationen wie zum Beispiel eine erhöhte Zufuhr von Antioxidantien (zum Beispiel im Rahmen der Mittelmeerdiät) oder kalorienreduzierte Ernährung (CR oder IF) als solche in Frage kommen. Zwei Studien untersuchten den Effekt von mediterraner Diät auf Entzündungsparameter. In der einen Studie konnte gezeigt werden, dass nach einer Mahlzeit der mediterranen Diät der periphere CRP-Spiegel 2-Stundenpostprandial signifikant sank, während nach Verzehr einer Mahlzeit nach typisch „westlicher“ Ernährung keine solche Veränderung eintrat [16]. In einer anderen Studie – einer Querschnittsstudie – fanden die Autoren heraus, dass ein langfristiges Befolgen der mediterranen Diät mit niedrigeren CRP- und IL-6-Spiegeln einherging [58]. Hier schien vor allem die Aufnahme von antioxidativen Stoffen den Entzündungsprozessen entgegenzuwirken und so einen positiven Effekt zu erzielen.

Bei CR-Intervention scheint die Verbesserung im Entzündungsstoffwechsel durch die Gewichtsabnahme beziehungsweise die Reduktion von weißem Fettgewebe erreicht zu werden. Mehrere Studien diesen Zusammenhang betreffend wurden durchgeführt: In CR-Interventionsstudien an Nagetieren konnte gezeigt werden, dass die kalorienreduzierte Fütterung mit verringerten Zytokinspiegeln (TNF- α , IL-6, CRP) einherging [81, 120, 135]. Eine andere Rattenstudie untersuchte den Effekt von IF auf die Hirnschädigung und das funktionelle Outcome nach induziertem hämorrhagischem Insult. IF führte zu signifikant geringeren TNF- α - und IL-6-Spiegeln und weiterhin zu verbesserten Ergebnissen nach dem Gefäßverschluss. Festzuhalten ist, dass die

Suppression der Entzündungsmediatoren einen protektiven Effekt im Gehirn haben kann.

Korrespondierende Effekte konnten auch in Studien am Menschen gezeigt werden. Eine Untersuchung an Personen, die sich seit Jahren an eine CR-Diät halten im Vergleich zu altersgematchten Vergleichspersonen zeigte signifikant niedrigere periphere CRP-Spiegel [57]. In einer Interventionsstudie sanken IL-6- und TNF- α -Spiegel signifikant durch eine starke Gewichtsabnahme [80]. Diese wurde jedoch nicht ausschließlich durch CR, sondern durch ein zusätzliches Sportprogramm und die Einnahme eines Appetitzüglers erreicht, was wiederum dafür spricht, dass die Gewichtsabnahme an sich den entzündungsmodulierenden Effekt erzielt. Zwei weitere CR-Interventionsstudien wurden an adipösen (BMI $33,8 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$ beziehungsweise $35,6 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$), aber ansonsten gesunden Frauen durchgeführt und untersuchten den Zusammenhang zwischen BMI, Gewichtsverlust und dem Entzündungsmarker CRP [71, 140]. Bei den Baselineuntersuchungen waren BMI beziehungsweise Körperfett positiv mit Plasma-CRP-Spiegeln korreliert. Eine Gewichtsreduktion um durchschnittlich 7,9 kg beziehungsweise 14,5 kg führte zu einer Senkung der CRP-Spiegel um 26 % beziehungsweise 32 %. Die Veränderungen im CRP-Spiegel zeigten signifikante Korrelationen mit Gewichts- und Körperfettverlusten. Eine Erklärung für diese Zusammenhänge ist, dass das weiße Fettgewebe in seiner Funktion als endokrines Organ unter anderem TNF- α produziert [19]. TNF- α stimuliert in Adipozyten die Produktion von IL-6, welches wiederum zur weiteren Ausschüttung anderer Akut-Phase-Proteine führt (unter anderem CRP, Fibrinogen) [14]. So erklären sich die erhöhten Entzündungsparameter bei adipösen Personen und deren Senkung durch eine Gewichtsabnahme beziehungsweise Reduktion des Körperfetts zum Beispiel mittels CR-Intervention. Da die chronische Erhöhung des Entzündungsstoffwechsels einen Risikofaktor für kognitive Schädigungen darstellt, muss die Frage beantwortet werden, ob durch eine CR-Intervention mittels Senkung von systemischen Entzündungsparametern eine Verbesserung der kognitiven Leistung erzielt werden kann.

1.8 Pilotstudie

An der Universität Münster fand 2008 eine kontrolliert-experimentelle Längsschnittstudie statt, die den Effekt einer dreimonatigen kalorienreduzierten Ernährung (30 % CR) auf die Gedächtnisleistung bei gesunden, älteren Probanden untersuchte [159]. Diese Studie diente der in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Studie als Pilotprojekt. Die Interventionsgruppe ($n = 18$) zeigte eine um 27 % statistisch signifikant gesteigerte Wiedererkennungslleistung in einem verbal-episodischen Gedächtnistest (VLMT) nach dreimonatiger CR-Intervention im Vergleich zur Eingangsuntersuchung. Die Kontrollgruppe ($n = 10$) zeigte hingegen keine Veränderung der VLMT-Testleistung. Wie erwartet, zeigte die Interventionsgruppe eine signifikante Gewichts- und BMI-Reduktion, der Körperfettanteil veränderte sich jedoch nicht signifikant. Der Nüchterninsulinspiegel in der CR-Gruppe sank signifikant während der Intervention. Die Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Änderungen in den genannten Parametern.

Bei Probanden, die in der CR-Gruppe eine besonders ausgeprägte Compliance zeigten (Ge-

wichtsverlust > 2 kg, $n = 9$), zeigte sich eine hochsignifikant inverse Korrelation zwischen der Verbesserung im Lerntest und der prozentualen Änderung im Nüchterninsulin- und CRP-Plasmaspiegel. Ein gleichläufiger Trend wurde für den TNF- α -Serumspiegel gesehen.

An einer größeren Stichprobe wird nun untersucht, ob sich die Ergebnisse der Pilotstudie im Hinblick auf die Veränderungen des verbal-episodischen Gedächtnisses reproduzieren lassen. Zusätzlich sollen Effekte durch eine CR-Intervention auf exekutive Funktionen und das Arbeitsgedächtnis untersucht werden. Ein weiterer Schwerpunkt der größeren Studie sollen der Glukose- und Entzündungsstoffwechsel sein, deren Mediatorfunktion in Bezug auf die Verbesserung der kognitiven Leistung genauer analysiert werden sollen.

1.9 Hinführung zu den Fragestellungen

Aufgrund der demografischen Entwicklung und der unzureichenden Therapieoptionen dementieller Erkrankungen, ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, präventive Maßnahmen zu finden, die den kognitiven Abbau im Alter aufhalten können. Da der kognitive Abbau lange vor der Diagnosestellung von Demenzerkrankungen beginnt, sind Präventionsmaßnahmen bei klinisch gesunden Probanden, deren kognitiven Leistungen sich noch im Normbereich befinden, von besonderer Relevanz. Vor allem Veränderungen im episodischen Gedächtnis und in exekutiven Funktionen weisen auf einen kognitiven Leistungsverlust hin.

Nachdem in Tierexperimenten gezeigt werden konnte, dass eine kalorienreduzierte Ernährung positive Effekte auf kognitive Leistungen haben kann, soll nun die Frage beantwortet werden, ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind. Im Tiermodell traten positive Effekte der CR-Futterregime auch bei Beginn in fortgeschrittenem Alter auf. Aus diesem Grund werden in einer Studienpopulation aus gesunden Älteren ebenfalls kognitive Verbesserungen durch eine CR-Intervention erwartet.

Die an einer kleineren Stichprobe durchgeführte Pilotstudie konnte zeigen, dass eine 30 %ige Kalorienreduktion über drei Monate bei gesunden Älteren eine Verbesserung der verbal-episodischen Gedächtnisleistung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe hervorruft. Diese Ergebnisse sollen an einer größeren Stichprobe über einen längeren Zeitraum validiert werden. Durch neuropsychologische Tests der exekutiven Funktion und des Arbeitsgedächtnisses soll des Weiteren untersucht werden, ob diese kognitiven Domänen ebenfalls von einer Kalorienreduktion beziehungsweise einer Gewichtsabnahme profitieren. In den Bereichen Aufmerksamkeit sowie Konzentration werden keine Verbesserungen durch die Intervention erwartet.

Folgende Hauptfragestellung ergibt sich für die vorliegende Arbeit:

1. Führt eine Gewichtsabnahme durch Kalorienreduktion bei gesunden Älteren zu einer Verbesserung der Ergebnisse in neuropsychologischen Tests (Gedächtnisleistung (Konsolidierung und Wiedererkennungslleistung), exekutiver Funktion (Trail making Test B, Interferenzleistung im Farbe-Wort-Interferenztest) und Arbeitsgedächtnis (Zahlenspanne rückwärts))?

Ergebnisse der tierexperimentellen Forschung und epidemiologischen Querschnittsuntersuchungen konnten den Einfluss einer Gewichtsabnahme auf den Glukose- und Entzündungsstoffwechsel zeigen. Beide Stoffwechselwege konnten darüber hinaus mit Veränderungen kognitiver Funktionen in Verbindung gebracht werden. Es stellt sich nun die Frage, ob die beiden Stoffwechselwege mittels kalorienreduzierter Ernährung und damit einer Gewichtsabnahme so beeinflusst werden können, dass die Veränderungen zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen führen. Die Mechanismen einer Verbesserung der kognitiven Funktionen sollen anhand der folgenden Fragestellungen durch die Studie beantwortet werden:

2. Wie verändern sich Parameter des Glukose- und Entzündungsstoffwechsels durch die Intervention beziehungsweise durch eine Gewichtsabnahme?
3. Welche Zusammenhänge gibt es zwischen der Veränderung der Parameter des Glukose- und Entzündungsstoffwechsels und der Veränderung der Leistung in den unterschiedlichen neuropsychologischen Tests?

Nachdem in Querschnittsuntersuchungen Zusammenhänge zwischen dem metabolischem Syndrom und neurodegenerativen Erkrankungen gezeigt wurden, ist es im Hinblick auf die hier durchgeführte Studie interessant, inwieweit das kardiovaskuläre Risiko am Anfang der Studie darauf Einfluss nimmt, wie stark Probanden von der Studienintervention profitieren.

4. Inwieweit spielt das kardiovaskuläre Risikoprofil bei Baseline eine Rolle in Bezug auf die CR-assoziierten Verbesserungen in den neuropsychologischen Tests während der Studie?

Kapitel 2

Methoden

Die Studie wurde gemäß der Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (revidierte Deklaration von Helsinki, 1996) durchgeführt. Die Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin erfolgte am 11.11.2009. Die Richtlinien und Empfehlungen „Guter klinischer Praxis“ (GCP, „good clinical practice“) zur sachgerechten Ausführung von klinischen Studien wurden eingehalten.

Alle Probanden gaben zu Beginn der Studie nach ausführlicher Aufklärung über Charakter und Ziele der Studie ihre schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme und zur pseudonymisierten Analyse der erhobenen Daten (vergleiche Anhang A und Anhang B).

2.1 Studiendesign

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Untersuchungen sind Teil einer umfangreichen Studie mit verschiedenen Interventionsgruppen (Kalorienrestriktion, Omega-3-Fettsäure-Supplementierung und Resveratrol-Supplementierung), die mit einer Kontrollgruppe verglichen werden (Einnahme von Sonnenblumenölkapseln). Die Studie wurde von Januar 2010 bis Juli 2011 in Form einer randomisiert-kontrollierten Längsschnittstudie an der Charité–Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird die Interventionsgruppe „Kalorienreduktion“ im Vergleich zu der Kontrollgruppe analysiert.

Da an der Durchführung der Studie mehrere Personen beteiligt waren, soll kurz der Anteil der Autorin dargestellt werden. In dem Zeitraum von August 2010 bis Juli 2011 war ich ganztags in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Agnes Flöel in der Experimentellen Neurologie der Charité–Universitätsmedizin Berlin mit der Datenerfassung und Auswertung für diese Arbeit beschäftigt. Neben der Untersuchung und Testung der Probanden gehörten Probandenrekrutierung und Dateneingabe zu meinem Aufgabenbereich. Insgesamt führte ich etwa 160 medizinische Untersuchungsblöcke und 80 neuropsychologische Testungen selbstständig durch. Zu allen in dieser Arbeit ausgewerteten Probanden hatte ich persönlich Kontakt. Alle Methoden für Da-

tenaufarbeitung und statistische Analysen wurden selbstständig ausgewählt und angewendet. Im Anschluss erfolgte diesbezüglich eine Rücksprache mit der Arbeitsgruppe „Klinische Epidemiologie und Versorgungsforschung des Schlaganfalls“, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Die Effektstärkenanalyse für die Studie wurde in Abstimmung mit dem Biometrischen Institut der Universität Münster und der Charité Universitätsmedizin Berlin erstellt.

In Abbildung 2.1 wird der zeitliche Ablauf der Studie veranschaulicht. Die einzelnen Studienabschnitte werden nachfolgend beschrieben.

2.2 Kriterien der Probandenrekrutierung

Als Studienteilnehmer wurden gesunde, leicht bis mäßig übergewichtige (BMI 24–32) Frauen und Männer zwischen 50 und 80 Jahren in Berlin und Umgebung gesucht. Die Untergrenze des BMI der einzuschließenden Probanden wurde mit 24 festgesetzt um zu vermeiden, dass Probanden durch eine 30%ige Kalorienreduktion, die in der Interventionsgruppe über sechs Monate eingehalten werden sollte, die Grenze zum Untergewicht unterschreiten.

Die Rekrutierung erfolgte über Zeitungs- und Internetannoncen sowie über das Intranet der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Durch ein ausführliches Telefonscreening wurden potentielle Probanden zu Ein- und Ausschlusskriterien befragt und bei Eignung zur Baselineuntersuchung eingeladen (vergleiche Anhang C). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in den Tabellen 2.1 und 2.2 dargestellt. Alle aufgeführten Punkte waren Voraussetzung für die endgültige Teilnahme an der Studie.

Insgesamt meldeten sich auf die Annoncen 976 Interessierte. Nach telefonischem Kontakt zu 743 potentiellen Probanden wurden 152 zur Baselineuntersuchung eingeladen.

Die bei der Baselineuntersuchung erhobene Anamnese und die Untersuchungsbefunde (klinische Untersuchung, Laboranalyse, MRT-Befund, Fragebögen) jedes einzelnen Probanden wurden kritisch beurteilt und nur solche Probanden in die Studie aufgenommen, die alle Einschluss- und keine Ausschlusskriterien erfüllten. Dies traf auf 132 Probanden zu, die daraufhin blockweise in die Studiengruppen Kalorienreduktion und Kontrolle sowie Omega-3-Fettsäure-Supplementierung randomisiert wurden, wobei nur die ersten beiden Gruppen Gegenstand dieser Arbeit sind. Eine weiterer Studienarm mit Intervention durch Resveratrol-Supplementierung befindet sich in Planung. Die Randomisierung erfolgte durch die nicht geblindete Studienleiterin, die während der Studie keine Untersuchungen oder neuropsychologische Testungen der Probanden durchführte.

Während des Studienverlaufs brachen zwölf Probanden aus persönlichen Gründen die Teilnahme ab. Bei 31 Probanden wurden Erkrankungen festgestellt, aufgrund derer sie nach den Einschlusskriterien nicht länger als gesunde Ältere klassifiziert werden konnten. Da sich die Fragestellung dieser Arbeit auf gesunde Ältere bezieht, wurden diese nicht für die Analysen verwendet. In der endgültigen Auswertung bestand die CR-Gruppe aus 34, die Kontrollgruppe aus 27 Probanden.

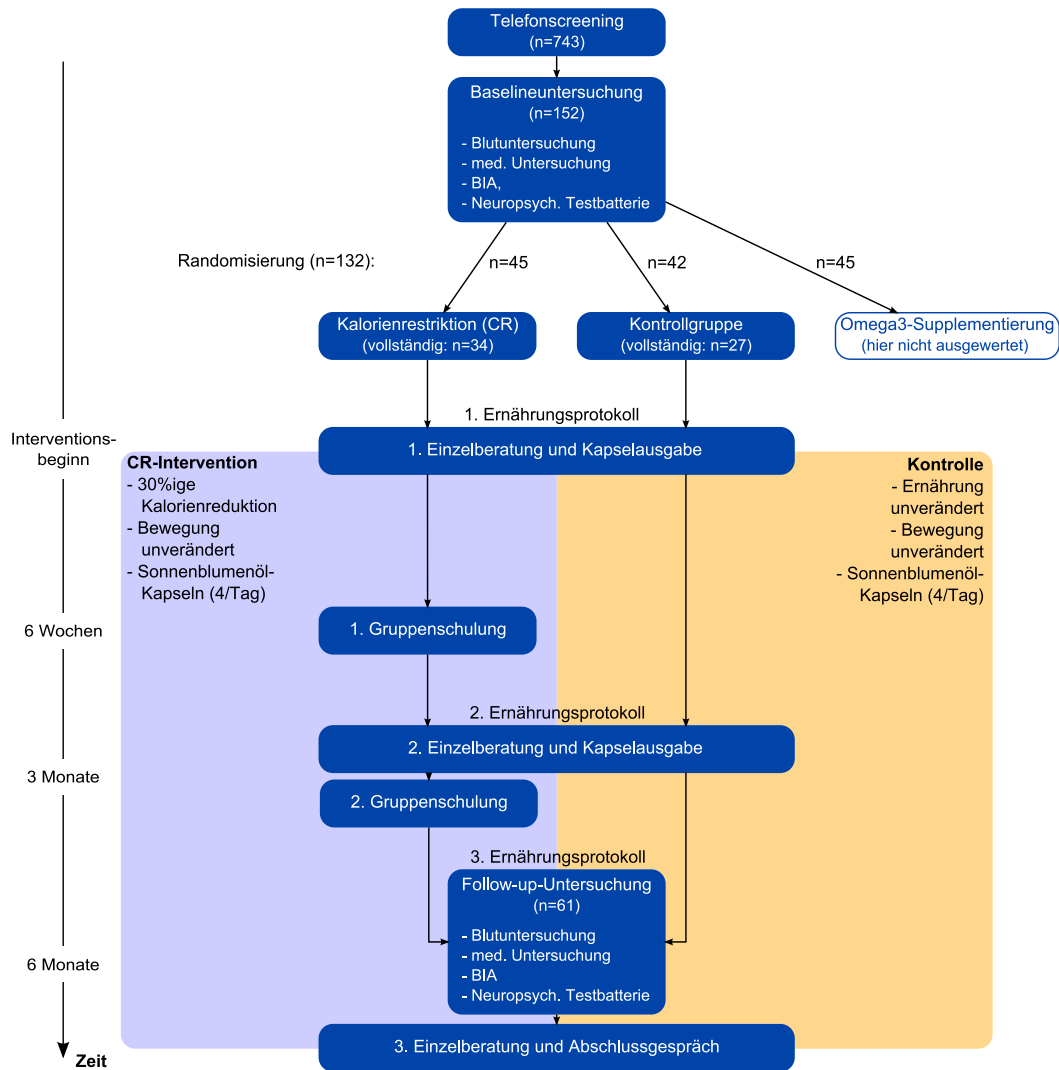


Abbildung 2.1: Studienablauf

Tabelle 2.1: Einschlusskriterien

Alter	50 – 80 Jahre (Frauen: postmenopausal)
Body-Mass-Index	24 – 32
Händigkeit	rechts
Muttersprache	deutsch

Tabelle 2.2: Ausschlusskriterien

Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • schwere unbehandelte internistische Erkrankungen • Diabetes mellitus, IGT (Impaired glucose tolerance) • schwere akute Erkrankungen • Demenz (MMSE < 26 Punkte) • zentrale neurologische Symptome • pathologischer MRT-Befund (alter Infarkt, strukturelle Störungen des Neurokraniums) • maligne Erkrankungen
Lebensstilfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Zigarettenkonsum (> 10 Zigaretten/Tag) • Alkoholkonsum (> 50 g/Tag) • Kaffeekonsum (> 6 Tassen/Tag)
MRT-Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Klaustrophobie • metallische Implantate, Tätowierungen
Psychiatrische Störungen
<ul style="list-style-type: none"> • Essstörungen: Anorexia nervosa, Bulimia nervosa • aktuelle psychiatrische Erkrankungen • aktuell antipsychotische, antidepressive oder (anti)dopaminerge Medikation
Sonstige
<ul style="list-style-type: none"> • starke Gewichtsveränderung in den vergangenen sechs Monaten • Teilnahme an anderen Studien

2.3 Untersuchungsablauf

Der Ablauf der Baselineuntersuchung und der Follow-up-Untersuchung, die vor beziehungsweise nach der sechsmonatigen Intervention durchgeführt wurden, waren identisch. Die Probanden erschienen jeweils morgens in nüchternem Zustand. Im ersten Teil fand die venöse Blutentnahme, die medizinische Untersuchung und Anamneseerhebung sowie die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) statt. Nach einer halbstündigen Frühstückspause wurden mit den Probanden die neuropsychologischen Tests durchgeführt. Die neuropsychologische Testbatterie ist im Abschnitt 2.3.4 detailliert dargestellt. Zu Hause füllten die Probanden zeitnah zur Baseline- und zur Follow-up-Untersuchung Fragebögen aus, die im Abschnitt 2.3.5 beschrieben sind. Die dadurch erhobenen Stimmungsparameter dienten der Adjustierung von statistischen Modellen, die den Einfluss der Gewichtsveränderung auf die kognitive Leistung untersuchten.

Um weitere äußere Einflüsse auf die Testergebnisse zu verringern, wurden die Tests unter normierten Bedingungen durchgeführt. Die Untersuchungen fanden immer in demselben Raum in ruhiger, reizarmer Umgebung und nach der halbstündigen Frühstückspause statt. Um tageszeitlichen Schwankungen vorzubeugen, fanden alle Untersuchungen am Vormittag statt. Da nur postmenopausale Frauen an der Studie teilnahmen, konnten zyklusbedingte Schwankungen auf die Testleistungen ausgeschlossen werden.

Zum Studienabschluss wurde zusätzlich ein Evaluationsfragebogen an die Probanden ausgegeben, in welchem sie ihre Ernährungsgewohnheiten und deren Veränderung im Verlauf der Studie, sowie ihre Compliance subjektiv einschätzen sollten (vergleiche Anhang D).

2.3.1 Medizinische Untersuchung

Im medizinischen Teil der Untersuchung wurden folgende Befunde erhoben:

- Größe [cm]
- Gewicht [kg]
- Bauchumfang [cm]
- Blutdruck [mmHg]
- Puls [1/min]
- orientierender klinischer Untersuchungsbefund
- ausführliche neurologische Untersuchung inkl. MMSE [55]
- ausführliche Anamnese
 - regelmäßige Medikamenteneinnahme
 - Vorerkrankungen
 - Operationen
 - Lebensstilfaktoren (u.a. Tabak-, Alkoholkonsum)
 - Ausbildungsdauer [Jahre]

Das Körpergewicht wurde mittels einer geeichten Waage bestimmt. Die Probanden wurden zu allen Messzeitpunkten nüchtern, angezogen und ohne Schuhe gewogen. Blutdruck und Puls wurden mehrfach gemessen, für die Auswertung wurden die Werte verwendet, die am Ende der eineinhalbstündigen neuropsychologischen Testung und somit nach längerer körperlicher Ruhe erhoben wurden.

2.3.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Um die Körperzusammensetzung der Probanden und ihren Ernährungszustand zu Beginn und am Ende der Studie beurteilen zu können, wurde während der Baseline- sowie während der Follow-up-Untersuchung eine bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt [86]. Es wurde das Gerät „Nutrigard“ der Firma „Data Input“ verwendet. Die BIA-Messung erfolgte in nüchternem Zustand und nach Entleerung der Blase. Vor Durchführung der Messung lagen die Probanden zehn Minuten entspannt in Rückenlage, um eine gleichmäßige Verteilung des Flüssigkeitsvolumens im Körper zu gewährleisten.

Die phasensensitive BIA-Messung bestimmt nach einem 3-Kompartiment-Modell des Körpers das Körperfett und die Magermasse, die sich wiederum in ECM (Extra Cellular Mass) und BCM (Body Cell Mass) aufteilt. Die BCM besteht aus den aktiv am Stoffwechsel beteiligten Körperzellen, während die ECM sich aus den bindegewebigen Strukturen, dem Plasma und dem interstitiellen Wasser zusammensetzt. Über Gelelektroden, die an der rechten Hand und am rechten Fuß des Probanden aufgeklebt werden, wird ein Wechselstrom (Frequenz = 50 Hz) angelegt, über den die Impedanz Z (Gesamtwiderstand des Körpers) gemessen wird. Die Impedanz Z kann zerlegt werden in den Ohmschen Widerstand R des elektrolythaltigen Gesamtkörperwassers und den kapazitiven Widerstand X_c , der durch die Kondensatoreigenschaften der stoffwechselaktiven Körperzellen verursacht wird. Ohmscher und kapazitiver Widerstand werden durch die Messung des Phasenwinkels ϕ unterschieden [97]. Im sinusförmigen Verlauf der Strom- und Spannungsmessung im Wechselstromkreis ist ϕ ein Maß für die Zeitverschiebung Δt , die durch die kapazitiven Eigenschaften der Körperzellen entsteht, wobei das Strommaximum dem Spannungsmaximum um Δt vorseilt.

Das BIA-Gerät bestimmt also die Impedanz Z und den Phasenwinkel ϕ , woraus der kapazitive Widerstand X_c berechnet werden kann. Über die Proportionalität zu X_c kann die Body Cell Mass (BCM) bestimmt werden.

Die Summe aus BCM und ECM bildet die Magermasse (Lean Body Weight = LBW) des Körpers. Um die ECM zu berechnen muss vorerst die Magermasse ermittelt werden. Davon ausgehend, dass die Magermasse bei einer gesunden Population einen Wassergehalt von 73% hat, kann diese aus dem Gesamtkörperwasser bestimmt werden. Das Gesamtkörperwasser (Total Body Water = TBW) ist proportional zu dem Ohmschen Widerstand R der BIA-Messung.

Auf Grundlage des erwähnten 3-Kompartiment-Modells kann schlussendlich der Körperfettanteil aus der Differenz des Gesamtkörpergewichts und der Magermasse berechnet werden.

2.3.3 Laboranalysen

Zu beiden Untersuchungsterminen wurde morgens eine Blutentnahme in nüchternem Zustand durchgeführt. Die Blutproben wurden von einem externen Labor (Institut für medizinische Diagnostik Berlin) untersucht. Die für diese Arbeit relevanten Blutparameter einschließlich der verwendeten Bestimmungsmethode sind der Tabelle 2.3 zu entnehmen. Neben den wissenschaftlichen Fragestellungen in Bezug auf Glukose- und Entzündungsstoffwechsel diente die Blutanalyse auch einer zusätzlichen Überprüfung des Gesundheitszustandes der Probanden (kleines Blutbild, Leberenzyme, Gerinnungsparameter).

2.3.4 Neuropsychologische Testbatterie

Der folgende Abschnitt erläutert die einzelnen Tests der verwendeten neuropsychologischen Testbatterie. Es wurden international anerkannte Tests verwendet, deren Validität und Reliabilität an großen Stichproben bestätigt wurde. Durch die Tests wurden unterschiedliche Dimensionen der kognitiven Leistung erfasst: verbale Lern- und Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration, exekutive Funktion sowie Arbeitsgedächtnis. Die Tests wurden unter standardisierten Bedingungen mit einheitlichen Instruktionen durchgeführt. Insgesamt wurden die Testungen während der Studie von drei Untersuchern durchgeführt, wobei nach Möglichkeit jeder Proband zu beiden Untersuchungszeitpunkten von derselben Person getestet wurde. Die Untersucher waren hinsichtlich der Gruppenzuteilung der Probanden geblindet.

Die Testbatterie bestand aus folgenden Tests:

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

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest [72] ist ein Test zur Überprüfung des verbal deklarativen, episodischen Gedächtnisses. Dem Probanden wird eine Lernliste vorgelesen, die aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern besteht. Nach der verbalen Präsentation versucht der Proband die Lernliste möglichst vollständig aus dem Gedächtnis zu wiederholen. Dieser Vorgang wird viermal mit der gleichen Lernliste wiederholt.

Nach dem fünften Durchgang wird dem Probanden eine Interferenzliste (15 neue semantisch unabhängige Wörter) vorgelesen, die er daraufhin wiedergeben soll. Diese Aufgabe dient der Ablenkung des Probanden. Nach der Distraction wird der Proband gebeten die in den ersten fünf

¹Dieser Test zum prä-morbiden Intelligenzniveau wurde einmalig bei der Baselineuntersuchung durchgeführt.

Tabelle 2.3: Blutparameter

Parameter	Einheit	Methode	Gerät (Hersteller)
Glukosestoffwechsel			
Nüchternglukose	mg/dl	Hexokinase-Assay	Modular (Roche)
HbA1C	mmol/mol, %	Turbidimetrie	Integra 800 (Roche)
Nüchterinsulin	$\mu\text{U/ml}$	ECLIA (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay)	E 170 (Roche)
HOMA-Index		$\text{Nüchterinsulin} [\mu\text{U/ml}] * \text{Nüchternglukose} [\text{mg/dl}] / 405$	
Entzündungsparameter			
hsCRP	mg/l	CLIA (Chemilumineszenz)	Immulite (Siemens)
TNF- α	pg/ml	CLIA (Chemilumineszenz)	Immulite (Siemens)
IL-6	pg/ml	CLIA (Chemilumineszenz)	Immulite (Siemens)
Basisparameter			
Kleines Blutbild		Durchflusszytometrie	XE2100 (Sysmex)
AST	IU/l	Referenzmethode nach IFCC mit Pyridoxalphosphat	Modular (Roche)
ALT	IU/l	Referenzmethode nach IFCC mit Pyridoxalphosphat	Modular (Roche)
γ -GT	IU/l	enzymatischer Farbtest nach IFCC	Modular (Roche)
Quick	%	Koagulometrie	Star Evolution (Roche)
Fibrinogen	g/l	Koagulometrie	Star Evolution (Roche)

Durchgängen erlernte Lernliste noch einmal zu wiederholen. Nach einer zeitlichen Verzögerung von 30 Minuten, in welcher der Proband mit anderen Tests beschäftigt und dadurch abgelenkt ist, wird der Proband ein weiteres Mal gebeten die Lernliste zu wiederholen. Die Leistung in diesem Durchgang quantifiziert die Konsolidierungsleistung des Probanden.

Als letztes wird ein Wiedererkennungsdurchgang (W) durchgeführt. Der Untersucher liest eine Wiedererkennungsliste vor, die neben den 30 schon bekannten Wörtern aus der Lernliste und der Interferenzliste zusätzlich 20 Wörter enthält, die entweder semantische oder phonetische Ähnlichkeiten zu den Wörtern der Lern- beziehungsweise Interferenzliste aufweisen. Der Proband gibt nach jedem vorgelesenen Wort sofort an, ob dieses in der Lernliste vorkam oder nicht. Während des Wiedererkennungsdurchgangs werden neben den richtigen Antworten auch die falsch-positiven Nennungen notiert. Als Leistungsscore wird die korrigierte Wiedererkennungsleistung bestimmt, die aus den richtigen Nennungen des Wiedererkennungsdurchgangs abzüglich der falsch-positiven Nennungen berechnet wird.

Da mit dem VLMT speziell das Langzeitgedächtnis geprüft wird, wurden während der Studie zu den zwei Untersuchungszeitpunkten verschiedene Parallelversionen der Wortlisten verwendet um Wiederholungseffekte durch Übungs- und Gedächtniswirkung zu verhindern.

Alters-Konzentrations-Test (AKT)

Der Alters-Konzentrations-Test [59, 60] testet Konzentrationsfähigkeit und Arbeitsgeschwindigkeit. Während des Tests wird dem Probanden ein Blatt mit 55 Halbkreisen vorgelegt, die sich in Lage (nach oben, unten, links oder rechts rund) und Muster (links schwarz gefüllt – rechts weiß gefüllt, oder links weiß gefüllt – rechts schwarz gefüllt) unterscheiden. Oben in der Mitte des Blattes ist ein einzelner Halbkreis als Musterfigur abgebildet. Die Aufgabe ist es, in möglichst kurzer Zeit, alle Halbkreise auf dem Blatt, die in Lage und Muster mit der Musterfigur übereinstimmen, durchzustreichen. Vor dem eigentlichen Durchgang, bei dem die Durchführungsdauer per Stoppuhr gemessen wird, lässt man den Probanden einen Probedurchgang durchführen, bei dem der Proband sich nur auf die Lage der Halbkreise konzentrieren muss, da alle Halbkreise komplett schwarz ausgefüllt sind.

Es stehen unterschiedliche Testformen zur Verfügung (A, A1, A2 inkl. Probe A und B, B1, B2 inkl. Probe B). In der vorliegenden Studie wurde jeweils zuerst Probe A, dann eine Testform aus der Gruppe A und anschließend Probe B mit darauffolgend einer Testform aus der Gruppe B durchgeführt. Als Maß der Konzentrationsfähigkeit und Arbeitsgeschwindigkeit wird bei beiden Durchgängen die Bearbeitungszeit in Sekunden bestimmt und deren Mittelwert gebildet.

Zahlenspanne

Der Test besteht aus zwei Subtests, in denen Zahlen einmal vorwärts und einmal rückwärts nachgesprochen werden müssen [141]. Im ersten Subtest werden dem Probanden Zahlenfolgen beginnend mit einer Länge von drei Ziffern vorgelesen, die er unmittelbar in der vorgelesenen Reihenfolge wiederholen soll. Dem Probanden werden jeweils zwei verschiedene Zahlenreihen

gleicher Zifferanzahl vorgelesen. Bei korrekter Wiederholung einer der beiden Folgen wird die Länge der Ziffernfolge um eins vergrößert. Macht der Proband in beiden Durchgängen der gleichen Zifferanzahl Fehler, wird der Test abgebrochen.

Der zweite Subtest – Zahlen nachsprechen rückwärts – unterscheidet sich hinsichtlich der gestellten Aufgabe dadurch, dass nach dem Vorlesen der Zahlenfolge die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden sollen. Der zweite Subtest beginnt mit einer Folgenlänge von zwei Ziffern, die formale Durchführung entspricht der des ersten Subtests.

Der Proband erhält für jede richtig wiederholte Zahlenfolge einen Punkt. Die Gesamtpunktzahl wird als Score für die beiden Subtests getrennt festgehalten. Mit der Zahlenspanne vorwärts wird das Kurzzeitgedächtnis und die Aufmerksamkeit des Probanden erfasst. Die Zahlenspanne rückwärts prüft das Arbeitsgedächtnis des Probanden.

Trail making Test (TMT)

Der Trail making Test [124] besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil, dem Trail making Test A (TMT-A), soll der Proband die Zahlen 1 bis 25, die einzeln eingekreist und zufällig auf einem DIN A4 Blatt verteilt sind, in möglichst kurzer Zeit in aufsteigender Reihenfolge verbinden.

Im zweiten Teil des Tests – Trail making Test B (TMT-B) – sind die Zahlen 1 bis 13 sowie Buchstaben A bis L eingekreist und zufällig auf einem DIN A4 Blatt verteilt, die der Proband abwechselnd aufsteigend verbinden soll (1-A-2-B-3-C-...). Zusätzlich zu visueller Aufmerksamkeit und Konzentration, die schon im TMT-A getestet werden, überprüft der TMT-B die exekutive Funktion und durch den Kontextwechsel die mentale Flexibilität.

In beiden Teilen wird die Bearbeitungsdauer in Sekunden als Zielgröße verwendet. Macht der Proband beim Verbinden der Kreise einen Fehler, wird er vom Untersucher auf den Fehler aufmerksam gemacht und muss wieder zu dem letzten richtig bearbeiteten Kreis zurückkehren um von dort weiterzufahren. Dadurch, dass die Zeit währenddessen weiterläuft, fließen Fehler in die Zielgröße „Bearbeitungszeit“ mit ein.

Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Der FWIT ist ein sensomotorischer Geschwindigkeitsleistungstest, bei dem neben der kognitiven Grundfunktion des Lesens und Benennens zusätzlich die Funktion der Selektivität erfasst wird [8, 84]. Der Testablauf ist in drei Untertests gegliedert. Im ersten Teil müssen die Probanden eine Testtafel, auf der 72 Farbwörter („rot“, „grün“, „gelb“ und „blau“) in schwarzer Schrift gedruckt sind, so schnell wie möglich vorlesen (Farbwörterlesen FWL). Auf der zweiten Testtafel sind 72 Farbbalken in den gleichen vier Farben gedruckt, deren Farbe von den Probanden nacheinander möglichst zügig benannt werden soll (Farbstrichbenennen FSB). Im dritten Untertest besteht die Testtafel aus 72 Farbwörtern, wobei sich bei jedem Wort Semantik und Druckfarbe zufällig unterscheiden. Der Proband wird instruiert jeweils die Farbe zu benennen, in der das jeweilige Wort gedruckt ist (Interferenz INT). Der Interferenztest misst die individuelle Störanfälligkeit des Benennens bei interferierendem Reizmaterial (Farbe-Wort-Inkongruenz).

Für jeden einzelnen Untertest wird die Zeit gestoppt, die der Proband für das Vorlesen der gesamten Testtafel benötigt. Macht der Proband einen Fehler, wird er vom Untersucher unterbrochen. Der Fehler muss korrigiert werden, bevor mit dem nächsten Wort fortgefahren wird. Da die Zeit weiterläuft, spiegeln sich Fehler beim Lesen beziehungsweise Benennen in einer längeren Bearbeitungszeit wider.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Der MWT-B ist ein Test, der das allgemeine Intelligenzniveau misst, und durch Störeinflüsse und höheres Alter kaum beeinflusst wird (Messung des prämorbidem Intelligenzniveaus) [92]. Auf dem Testbogen sind 37 Zeilen mit jeweils fünf Wörtern abgedruckt. In jeder Zeile kommt nur ein Wort vor, das umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachlich bekannt ist, die anderen vier Wörter sind reine Fantasiewörter. Der Proband erhält die Anweisung, jeweils das eine richtige Wort anzustreichen. Die Aufgabe ist es, Bekanntes wiederzuerkennen und Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden.

Der MWT-B dient zur Einschätzung der prämorbidem Intelligenz. Die Normtabellen des MWT-B sind nur für Altersgruppen bis zum 64. Lebensjahr geeicht. Der Test kann jedoch auch über dieses Alter hinaus verwendet werden, solange keine Vergleiche der individuellen Leistungen zur Altersnorm gezogen werden. In dieser Studie wurden die Ergebnisse der Probanden nur innerhalb der Studienpopulation und nicht mit den Altersnormen verglichen. Die Ergebnisse sollten als mögliche Kovariate in den Analysen verwendet werden, falls das prämorbidem Intelligenzniveau die Entwicklung der neuropsychologischen Testergebnisse beeinflusst.

2.3.5 Fragebögen

Die im folgenden Abschnitt beschriebenen Fragebögen wurden von den Probanden zeitnah zur Baseline- beziehungsweise zur Follow-up-Untersuchung zu Hause ausgefüllt. Alle verwendeten Fragebögen sind deutsche Versionen international anerkannter Fragebögen, die an großen Kollektiven auf Validität und Reliabilität getestet wurden.

Becks-Depressions-Inventar (BDI)

Das Becks-Depressions-Inventar [9, 68] ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere von depressiver Symptomatik. In dieser Studie wurde es eingesetzt um Probanden zu identifizieren, die möglicherweise unter einer Depression leiden. Das BDI besteht aus 21 Gruppen von jeweils vier Aussagen, von denen der Proband jeweils die auf ihn am besten zutreffende Aussage ankreuzen soll. Durch jede Gruppe werden typisch depressive Symptome abgefragt. Innerhalb der Gruppen werden die Symptome in kurzen Sätzen von 0 Punkten für „nicht vorhanden“ bis 3 Punkten als „stark ausgeprägt“ beschrieben. Die Punkte der Sätze, die der Proband ankreuzt, werden zu einem Summenscore (0 bis 63) addiert. Als klinisch relevanter Summenscore gelten 18 Punkte und darüber. In der vorliegenden Studie wurde ein hoher Summenscore im BDI als

Hinweis auf eine mögliche Depression gewertet, jedoch nicht als endgültige Diagnose aufgefasst. Aus diesem Grund wurden Probanden mit einem hohen Summenscore gezielt auf ihre depressiven Symptome und die psychiatrische Vorgeschichte hin befragt, um dann im individuellen Fall zu entscheiden, ob eine Depression vorliegt oder nicht. Patienten, bei denen auf diesem Wege eine Depression nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden nicht weiter als gesunde Probanden klassifiziert und von der weiteren Testung ausgeschlossen. Die bereits erhobenen Daten wurden nicht zur weiteren Analyse verwendet.

State-Trait-Angst-Inventar (STAI)

Mit dem State-Trait-Angst-Inventar werden auf zwei Skalen mit jeweils 20 Items einmal die Angst als Zustand (State) und einmal die Angst als Eigenschaft (Trait) erfasst [90]. Die State-Angstskala wird von den Probanden bearbeitet, bevor mit der neuropsychologischen Testung begonnen wird. Das Inventar besteht aus zwanzig Fragen, bei denen der Proband auf einer Skala von 1 bis 4 (1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = ziemlich, 4 = sehr) einschätzen soll, wie er sich in dem jeweiligen Augenblick fühlt. Die Trait-Angstskala wird von den Probanden zu Hause ausgefüllt, wobei die zwanzig Fragen sich auf die Stimmungslage des Probanden im Allgemeinen beziehen. Zehn der Fragen der State-Angstskala und dreizehn der Fragen der Trait-Angstskala sind in Richtung Angst formuliert, die restlichen Fragen in Richtung Angstfreiheit.

Zur Ermittlung eines Rohwertes für einen Probanden werden getrennte Summenwerte für das State- und das Trait-Angstinventar gebildet. Da der Summenwert das Ausmaß der Angst repräsentieren soll, werden vor der Berechnung die Antworten der Fragen, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, invertiert. Bei dieser Auswertung entspricht ein Summenwert von 20 dem Nichtvorhandensein und ein Summenwert von 80 der maximalen Ausprägung der Angst.

Der Summenwert der Trait-Angstskala dient als zusätzliches Kriterium zur Einschätzung von Probanden, die einen hohen Summenscore im BDI erreichen, um sie gegebenenfalls aufgrund von Depression aus der Studie auszuschließen. Der Summenscore der State-Angstskala wird zwischen den Probanden und Befragungszeitpunkten verglichen und als Kovariate in den statistischen Analysen verwendet, um den Einfluss der Stimmung und deren Veränderung auf die Testperformance herauszurechnen.

Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Der PANAS (Positive and Negative Affect Schedule) wurde wie die State-Angstskala jeweils vor der neuropsychologischen Testbatterie von den Probanden ausgeführt. Der PANAS besteht aus einer positiven (PA) und einer negativen Affektskala (NA), die jeweils aus zehn Items bestehen [150, 143]. Die Probanden schätzen ihre gegenwärtige Stimmung für jedes der zwanzig Items auf einer Skala von 1 (= gar nicht) bis 5 (= äußerst) ein. Zur Analyse wird ein Summenscore für jede der beiden Skalen gebildet.

Ein hoher Wert auf der PA-Skala bedeutet hohe Aktivität, Begeisterung und freudige Erregung, ein niedriger PA-Wert wird als Zustand von Traurigkeit und Lethargie interpretiert. Ein

hoher NA-Wert ist durch eine ängstliche Stimmungslage, Gereiztheit und Verärgerung gekennzeichnet, während ein niedriger NA-Wert Ruhe und Gelassenheit bedeutet. An Faktorenanalysen auf Grundlage von großen Probandenkollektiven konnte gezeigt werden, dass PA und NA nahezu vollständig voneinander unabhängige Dimensionen der Gemütsverfassung darstellen. Ein niedriger PA-Score muss somit nicht zwangsläufig mit einem hohen NA-Score einhergehen.

Wie das Ergebnis der State-Angstskala gehen die Summenscores der PA und NA als mögliche Kovariaten in die Analysen ein, um den Effekt der Stimmungslage auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests in den statistischen Analysen zu reduzieren.

2.3.6 Ernährungsprotokolle

Die Probanden füllten zu drei Zeitpunkten während der Studie (1. zwischen Baselineuntersuchung und Interventionsbeginn, 2. drei Monate nach Interventionsbeginn und 3. zum Ende der Intervention) ein ausführliches siebentägiges Ernährungsprotokoll aus (vergleiche Anhang E). Alle Speisen und Getränke, die der Proband während einer Woche zu sich nahm, wurden per Strichliste dokumentiert. Die gängigen Lebensmittel waren nach Kategorien aufgelistet und mit vorgeschlagenen Portionsgrößen versehen. Die Liste konnte durch den Probanden individuell angepasst werden.

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle erfolgte mit der Software „EBISpro“ der Firma „Erhardt“ durch eine Ernährungsberaterin. Das Programm erstellte eine ausführliche Tabelle, in der die pro Tag zugeführte Energie, die aufgenommenen Nährstoffe, Vitamine und Spurenelemente aufgeführt wurden. Diese Tabelle bildete in Kombination mit den Blutwerten und der BIA-Analyse die Grundlage für mehrere Einzelberatungen jedes Probanden durch die Ernährungsberaterin.

2.4 Interventionsgruppen

Die beiden in dieser Arbeit verglichenen Interventionsgruppen werden im folgenden Abschnitt genauer beschrieben.

2.4.1 CR-Gruppe

Die Probanden, die zufällig der Kalorienrestriktionsgruppe (CR-Gruppe) zugewiesen wurden, sollten während der Studie eine Kalorienreduktion ihrer bisherigen Diät um 30% durchführen, wobei der durch die BIA-Analyse errechnete Grundumsatz mindestens gedeckt sein sollte. Die ausgefüllten Ernährungsprotokolle, in Kombination mit den Laboranalysen (vor allem Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel) und den Ergebnissen der BIA-Messung, stellten die Grundlage für die Einzelberatungen jedes Probanden durch die Ernährungsberaterin dar.

Die sechsmonatige Intervention begann für die Probanden mit der ersten Einzelernährungsberatung durch die Ernährungsberaterin. Ziel war es dem Probanden seinen derzeitigen Ernäh-

rungszustand zu erklären und ihn zur Kalorienreduktion zu motivieren. Das analysierte Ernährungsprotokoll wurde besprochen und Möglichkeiten zur Reduktion der Energiezufuhr wurden aufgezeigt. Die Empfehlungen zur Ernährungsumstellung basierten auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. [43], denen zufolge die Energiezufuhr durch etwa 55 % Kohlenhydrate, 30 % Fett und 15 % Proteine gedeckt werden sollte. Während der Studie waren die Probanden dazu angehalten, ihr Bewegungsverhalten nicht zu verändern.

Für die Probanden der CR-Gruppe fanden während der Studie zwei Gruppenschulungen (etwa zehn Teilnehmer) à zwei Stunden statt; die erste etwa sechs Wochen nach Beginn der Intervention, die zweite wieder sechs Wochen später. Während der Schulungen sollten die Probanden lernen, wie sie sich bewusster und gesünder ernähren könnten. Die Bestandteile einer ausgewogenen Ernährung wurden thematisiert, wobei gesondert auf die Aufgabe und Bedeutung der drei Nährstoffklassen eingegangen wurde. Ein besonderer Fokus lag auf praktischen Übungen zum Mahlzeitenrhythmus und der Planung der Mahlzeiten.

Es fanden außerdem zwei weitere Einzelberatungen der Probanden statt, die zweite drei Monate nach Studienbeginn und die dritte als Studienabschluss. Diese Termine dienten der weiteren Motivation der Probanden und stellten eine Chance zur Reflektion und weiteren Modifikation des bisherigen Essverhaltens und zum Klären von Fragen dar. Die Probanden wurden während dieser Termine gewogen, der Bauchumfang wurde gemessen und die erneut ausgefüllten Ernährungsprotokolle wurden besprochen.

2.4.2 Kontrollgruppe

Die Scheinintervention für die Probanden, die der Kontrollgruppe zugewiesen wurden, bestand darin, über einen Zeitraum von sechs Monaten täglich vier Sonnenblumenöl-Kapseln einzunehmen. Es sind keine Auswirkungen dieser Placebo-Nahrungssupplemente auf die Gehirnfunktion bekannt. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten und auch den Probanden der Kontrollgruppe Aufmerksamkeit zu teil werden zu lassen, fanden für die Kontrollgruppe ebenso drei Einzelgespräche mit der Ernährungsberaterin statt und das Ausfüllen von drei Ernährungsprotokollen wurde verlangt. Es wurden jedoch keine Empfehlungen zur Kalorienreduktion erteilt, sondern nur allgemeine Grundsätze ausgewogener Ernährung dargestellt, wie zum Beispiel fünf Mal am Tag Obst und Gemüse zu verzehren oder auch ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen. Die zwei Gruppenschulungen entfielen für die Kontrollgruppe. Die Probanden erhielten keine direkte Rückmeldung zu den von ihnen ausgefüllten Ernährungsprotokollen, außer es fiel eine Mangelversorgung in einem bestimmten Nährstoffbereich auf. Die Probanden waren angehalten ihr Bewegungsverhalten nicht zu verändern.

Um die CR- und Kontrollgruppe vergleichbar zu gestalten, erhielten auch die Probanden der CR-Gruppe während der sechsmonatigen Studiendauer Placebokapseln zur Einnahme.

Die Wahl der Placebokapseleinnahme als Kontrollbedingung lag darin begründet, dass die hier ausgewerteten Gruppen Teil einer größeren Studie waren, in der auch der Effekt von anderen Nahrungssupplementen auf die Gehirnfunktion untersucht wurde, die in Kapselform eingenom-

men wurden. Die Kontrollprobanden waren in dem Sinne geblindet, dass sie nicht wussten, ob sie Nahrungsergänzungsmittel oder Placebokapseln zu sich nahmen. Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass durch die Zufuhr der verwendeten Nahrungsergänzungsmittel mit einer Verbesserung der kognitiven Leistung zu rechnen ist. Da allen Studienteilnehmern diese Information bekannt war, war durch die Einnahme der Sonnenblumenölkapseln ein Placeboeffekt im Sinne einer Verbesserung der Testleistungen zu erwarten. Da alle Probanden der CR- sowie der Kontrollgruppe während der Interventionsdauer die gleichen Sonnenblumenölkapseln einnahmen, war dieser Effekt in beiden Gruppen gleichermaßen zu erwarten.

2.5 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form in „Microsoft Office Excel 2003“ manuell erfasst. Die statistischen Analysen wurden mithilfe von „PASW Statistics 18“ durchgeführt.

Für die vorliegende Arbeit wurden deskriptive Analysen und statistische Tests zu allen aufgelisteten Fragestellungen durchgeführt. Bei der Interpretation der angegebenen p -Werte zu den Tests sowie den Formulierungen „signifikanter Unterschied“ oder „signifikanter Effekt“ ist zu beachten, dass hier keine Methoden des multiplen Testens angewendet wurden, somit die „family-wise error rate“ (FWER) nicht kontrolliert wird.

Die Daten wurden bezüglich Normalverteilung mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests und bei Mittelwertsvergleichen zwischen unabhängigen Gruppen auf Homoskedastizität mithilfe des Levene-Tests untersucht. Aufgrund der bekannt geringen Power des Kolmogorow-Smirnow-Tests in bestimmten Konstellationen wurde zusätzlich als Kriterium für die Verträglichkeit mit der Normalverteilungsannahme die Kurtosis und die Schiefe bestimmt. Bei schwerwiegenden Verletzungen der Normalverteilungsannahme wurden nichtparametrische Verfahren eingesetzt. Gruppenvergleiche bezüglich der Parameter bei Baseline und der Kovariaten wurden mithilfe unabhängiger t-Tests beziehungsweise Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher untersucht.

Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden Unterschiede zwischen den Verteilungen von Baseline- und entsprechenden Follow-up-Variablen mittels t-Test für gepaarte Stichproben beziehungsweise Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test geprüft. Um Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf unterschiedliche Veränderung der neuropsychologischen Testergebnisse und Blutparameter während der Studie zu untersuchen, wurde die Differenz der einzelnen Parameter zwischen Follow-up und Baseline gebildet und diese Differenzen mittels unabhängigen t-Tests beziehungsweise Mann-Whitney-U-Tests auf Gruppenunterschiede untersucht. Dieses Vorgehen wurde durch die jeweilige Prüfung der Gleichheit der Mittelwerte beziehungsweise der Gleichheit der Verteilungen der Baseline-Variablen in den beiden Gruppen gerechtfertigt.

Um für die statistische Analyse innerhalb der Gruppen die Varianz zu verringern und den Mittelwertsvergleich zwischen den Gruppen auf Kovariaten zu adjustieren, wurden auch Kovarianzanalysen durchgeführt.

Die Stärke der Zusammenhänge zwischen der Veränderung des BMI beziehungsweise des Körperfettgehalts und der Veränderung der neuropsychologischen Testergebnisse beziehungsweise der Blutparameterveränderungen während der Studie wurden mittels der Korrelationskoeffizienten nach Pearson beziehungsweise nach Spearman untersucht. Um den Einfluss der BMI- beziehungsweise Körperfettgehaltveränderung auf die Veränderung der Testperformance auf den Einfluss ausgewählter Kovariaten zu adjustieren und so die Veränderung der Testperformance zu modellieren, wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Mittels dieser Modelle wurden unter Einschluss der Kovariaten vorhergesagte Werte der Veränderung der Testperformance ermittelt. Es wurden Teilkorrelationen und partielle Korrelationen berechnet und eine Residualanalyse vorgenommen sowie eine Kollinearitätsdiagnostik durchgeführt.

Zusammenhänge zwischen Blutparametern bei Baseline beziehungsweise der Veränderung der Parameter während der Studie und der Veränderung der Leistung in neuropsychologischen Tests während der Studie wurden mittels Korrelationen nach Pearson beziehungsweise nach Spearman untersucht. Um die Entzündungsparameter unabhängig von dem Einschluss durch akute Infektgeschehen zu untersuchen, wurden die Verteilungen der Entzündungsparameter des Gesamtkollektivs bei Baseline und bei Follow-up mittels Box-Whisker-Plots auf extreme Ausreißer (Abstand vom 25 %- beziehungsweise 75 %-Perzentil größer als der dreifache Interquartilabstand) untersucht und diese für die statistischen Analysen entfernt.

Die neuropsychologischen Tests wurden bei Baseline von drei, bei Follow-up von zwei verschiedenen Testern durchgeführt. Ein Vergleich der mittleren Testergebnisse der Tester wurde mittels Varianzanalyse/Kruskal-Wallis-Test beziehungsweise unabhängigem t-Test/Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten p basieren grundsätzlich auf zweiseitigen Signifikanztests. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Intervention

Die Interventionsdauer betrug im Durchschnitt 187 Tage ($SD = 10,5$). Die durchschnittliche Gewichtsabnahme in der CR-Gruppe betrug 0,68 kg, die Kontrollgruppe nahm im Durchschnitt 0,09 kg ab (vergleiche Abbildung 3.1a). Die Gewichtsveränderungen sind weder in den einzelnen Gruppen noch im Gruppenvergleich statistisch signifikant (alle $p > 0,05$). Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ist jedoch in der Veränderung des Körperfettanteils zu sehen ($p = 0,007$, vergleiche Abbildung 3.1b). Die Probanden der Kontrollgruppe haben bei Follow-up im Vergleich zu Baseline einen statistisch signifikant höheren Körperfettanteil (+1,87%, $p = 0,014$), während dieser sich in der CR-Gruppe nicht statistisch signifikant verändert.

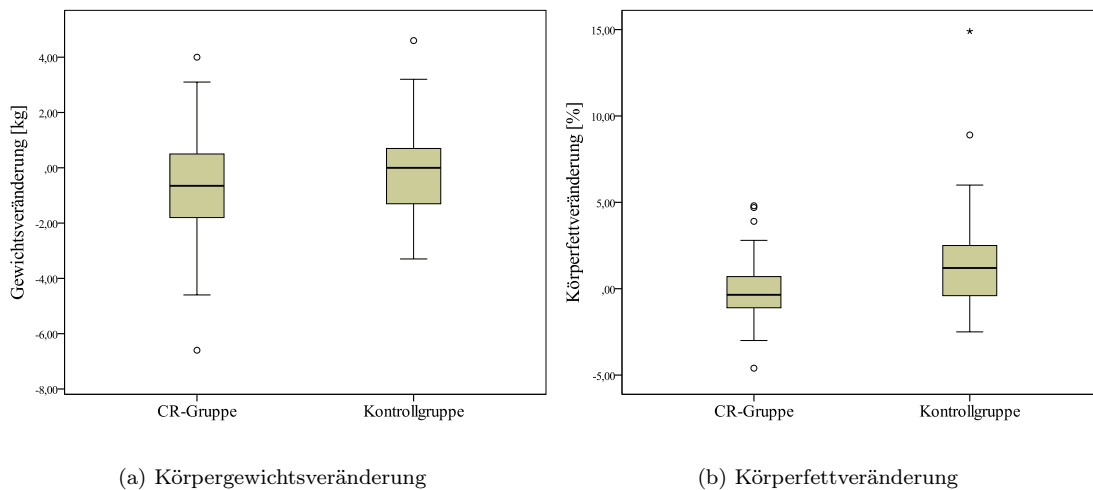


Abbildung 3.1: Veränderung von Körpergewicht und Körperfettanteil in den Interventionsgruppen

Tabelle 3.1: Gruppeneinteilungen: a priori – CR- vs. Kontrollgruppe; a posteriori – BMI⁻- vs. BMI⁺-Gruppe

	stärkere Abnahme	leichte Abnahme	konstant		leichte Zunahme
	(< -5 kg)	(-5 kg bis -1 kg)	(-1 kg bis 0 kg)	(0 kg bis 1 kg)	(1 kg bis 5 kg)
CR-Gruppe (<i>n</i> = 34)	1 (3%)	13 (38%)	8 (24%)	6 (18%)	6 (18%)
Kontrollgruppe (<i>n</i> = 27)		8 (30%)	8 (30%)	7 (25%)	4 (15%)
	BMI ⁻ -Gruppe (<i>n</i> = 41)			BMI ⁺ -Gruppe (<i>n</i> = 20)	

Im Evaluationsbogen, der zur Follow-up-Untersuchung ausgefüllt wurde, machten die Probanden subjektive Angaben über ihr Verhalten und ihre Compliance während der Studie. Die Mehrzahl der CR-Probanden gab an, dass sie sich während der Studienteilnahme gesünder (71 %) beziehungsweise anders (68 %) ernährt hätte als vor Studienbeginn. In der Placebogruppe wurden diese Angaben von 37 % beziehungsweise 30 % der Probanden gemacht. Die Frage nach einer bewussten Ernährungsumstellung während der Studie beantworteten 88 % der CR-Gruppe und 26 % der Kontrollgruppe mit "ja". Innerhalb der CR-Gruppe gaben 44 % der Probanden an, dass es ihnen eher schwer fiel sich an die vorgegebene Diät zu halten.

Die durchschnittlich geringen Gewichtsveränderungen der Probanden während der Studie und die Auswertung eines Evaluationsfragebogens zum individuellen Verhalten während der Studie lassen vermuten, dass nicht alle Probanden der CR-Gruppe der Vorgabe der 30 %igen Kalorienreduktion folgten. Außerdem stellten auch in der Placebo-Gruppe einige Probanden ihre Ernährung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion um.

Da die hier angewendete Intervention mittels Kalorienreduktion zum Einen nicht den erwarteten Effekt hinsichtlich der Gewichtsreduktion hatte und zum Anderen eine erhebliche Heterogenität innerhalb der Behandlungsgruppe auftrat, wurde mittels eines explorativen Auswertungsansatzes a posteriori eine zweite Gruppeneinteilung der Probanden vorgenommen. Die Einteilung in die beiden neuen Gruppen erfolgte gemäß der tatsächlich im Interventionszeitraum erzielten Gewichtsveränderung.

Probanden, die während der Studie an Gewicht abgenommen hatten, wurden der Gruppe BMI⁻ zugeteilt, während die Probanden, die während der Studie zugenommen hatten, die Gruppe BMI⁺ bildeten. Alle Analysen wurden zuerst im Sinne der Intention-to-treat-Gruppeneinteilung („Interventionsgruppen“: „CR“ vs. „Kontrolle“) durchgeführt und zusätzlich wurden die Gruppen BMI⁺ und BMI⁻ („BMI-Gruppen“) im Rahmen des explorativen Ansatzes miteinander verglichen. Die Gruppeneinteilungen sind der Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.2: Demografische Charakteristika der Probanden nach Interventionsgruppen

	CR-Gruppe	Kontrollgruppe	p^a	Gesamt
n	34	27		61
Frauen	21 (62%)	13 (48%)	n.s.	34 (56%)
Alter [Jahre \pm SD] (min/max)	63,2 \pm 7,4 (50/79)	61,7 \pm 7,0 (50/74)	n.s.	62,6 \pm 7,2
Bildung [Jahre \pm SD] (min/max)	15,9 \pm 3,0 (11/22)	17,0 \pm 2,2 (11/21)	n.s.	16,4 \pm 2,7
MMSE \pm SD (min/max)	29 \pm 1,1 (26/30)	29,3 \pm 0,8 (27/30)	n.s.	29,2 \pm 1,0
MWT-B \pm SD (min/max)	32,8 \pm 2,1 (28/37)	32,0 \pm 2,6 (27/35)	n.s.	32,5 \pm 2,3
Gewicht Baseline [kg \pm SD] (min/max)	75,9 \pm 9,6 (63,6/100,0)	81,3 \pm 8,7 (65,2/100,0)	0,027	78,3 \pm 9,5
Body Mass Index [kg/m ² \pm SD] (min/max)	27,4 \pm 1,8 (23,6/31,7)	27,3 \pm 1,5 (24,3/30,8)	n.s.	27,4 \pm 1,6

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Die Geschlechterverteilung wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher verglichen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 3.3: Demografische Charakteristika der Probanden nach BMI-Gruppen

	BMI ⁻ -Gruppe	BMI ⁺ -Gruppe	p^a	Gesamt
n	40	21		61
Frauen	20 (50%)	14 (67%)	n.s.	34 (56%)
Alter [Jahre \pm SD] (min/max)	62,2 \pm 7,5 (50/79)	63,3 \pm 6,6 (52/75)	n.s.	62,6 \pm 7,2
Bildung [Jahre \pm SD] (min/max)	16,6 \pm 2,6 (11/21)	16,0 \pm 3,1 (11/22)	n.s.	16,4 \pm 2,7
MMSE \pm SD (min/max)	29,2 \pm 0,9 (27/30)	29,1 \pm 1,2 (26/30)	n.s.	29,2 \pm 1,0
MWT-B \pm SD (min/max)	32,7 \pm 2,2 (27/36)	32,1 \pm 2,6 (27/37)	n.s.	32,5 \pm 2,3
Gewicht Baseline [kg \pm SD] (min/max)	79,4 \pm 10,2 (63,7/100,0)	76,1 \pm 7,9 (63,6/93,5)	n.s.	78,3 \pm 9,5
Body Mass Index [kg/m ² \pm SD] (min/max)	27,3 \pm 1,7 (23,6/31,7)	27,4 \pm 1,5 (25,5/30,8)	n.s.	27,4 \pm 1,6

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Die Geschlechterverteilung wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher verglichen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2 Demografische Daten

Die demografischen Charakteristika der Probanden sowie der MMSE- und MWT-B-Score der Baselineuntersuchung sind nach beiden Einteilungen in den verglichenen Gruppen ähnlich verteilt (vergleiche Tabelle 3.2 und 3.3). Die Interventionsgruppen unterscheiden sich nur im Körpergewicht bei Baseline statistisch signifikant. In den weiteren Analysen wird nicht mit den Veränderungen des Körpergewichts in kg sondern durchgängig mit den Veränderungen des BMI in kg/m^2 gerechnet. Der BMI zeigt bei Baseline keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

3.3 Kovariaten

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten füllten die Probanden Fragebögen aus, die zur Einschätzung ihrer jeweiligen generellen und situativen Stimmung dienten. Sowohl das durchschnittliche Stimmungsniveau als auch die Unterschiede der aktuellen Stimmung zwischen Baseline und Follow-up stellen mögliche Kovariaten dar, die die neuropsychologischen Testergebnisse beeinflussen können.

Die Ergebnisse der Stimmungsfragebögen PANAS (positive Affektskala PA, negative Affektskala NA) und STAI (State-Angstskala, Trait-Angstskala) sowie des BDI sind nach Gruppen aufgeteilt in den Tabellen 3.4 und 3.5 dargestellt. Weder die Stimmungsparameter zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten noch die Veränderung dieser während der Studie unterscheiden sich statistisch signifikant im Gruppenvergleich. Innerhalb einzelner Gruppen kam es zwischen Baseline und Follow-up zu signifikanten Veränderungen der Stimmungsparameter (BDI in der BMI^+ -Gruppe, Trait-Angstskala in der BMI^- -Gruppe). Da sich diese Veränderungen jedoch nicht signifikant von den Veränderungen in den jeweiligen Vergleichsgruppen unterscheiden, ergibt sich daraus keine weitere Relevanz für die Studiauswertung.

Mithilfe von Korrelationsberechnungen wurde nach Variablen gesucht, die die Veränderung der Testleistung zwischen Baseline und Follow-up beeinflussen. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveaus dieser Korrelationen sind hier nicht im Detail dargestellt. Alter, Geschlecht, Ausbildungsdauer und prämorbid intelligentes Niveau zeigten im Gegensatz zu den Stimmungsparametern keine signifikanten Einflüsse. Da die Stimmungsparameter untereinander stark korrelieren, wurden die Variablen ausgesucht, die drei unterschiedliche Aspekte der Beeinflussung am stärksten abbilden. Die Differenz im Summenscore der positiven Affektskala stellt die Veränderung der situativen Stimmung zwischen Baseline und Follow-up dar. Der durchschnittliche Summenscore der State-Angstskala repräsentiert die generelle Stimmung, in der sich jeder Proband während der Testungen befand. Als dritte Kovariate repräsentiert der durchschnittlich diastolische Blutdruck das individuelle kardiovaskuläre Risiko, das ebenfalls einen Einfluss auf die Veränderung der Testperformance zu haben scheint. Hierauf wird in Abschnitt 3.6 eingegangen.

Tabelle 3.4: Kovariaten nach Interventionsgruppen

	CR-Gruppe			Kontrollgruppe			p^a
	Baseline	Follow-up	p^b	Baseline	Follow-up	p^b	
BDI $\pm SD$	6,4 \pm 4,2	5,7 \pm 4,5	n.s.	7,4 \pm 5,2	6,5 \pm 4,6	n.s.	n.s.
positive Affektskala $\pm SD$	33,4 \pm 6,2	32,3 \pm 5,2	n.s.	32,7 \pm 6,5	30,3 \pm 7,1	n.s.	n.s.
negative Affektskala $\pm SD$	11,7 \pm 2,3	11,7 \pm 2,6	n.s.	12,0 \pm 2,6	12,5 \pm 2,7	n.s.	n.s.
State-Angstskala $\pm SD$	31,4 \pm 5,6	32,9 \pm 8,6	n.s.	34,3 \pm 7,0	35,7 \pm 7,6	n.s.	n.s.
Trait-Angstskala $\pm SD$	34,4 \pm 7,9	33,4 \pm 8,6	n.s.	38,6 \pm 11,2	37,9 \pm 10,5	n.s.	n.s.

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Veränderungen der Parameter festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

^bAbhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb einer Gruppe festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 3.5: Kovariaten nach BMI-Gruppen

	BMI ⁻ -Gruppe			BMI ⁺ -Gruppe			p^a
	Baseline	Follow-up	p^b	Baseline	Follow-up	p^b	
BDI $\pm SD$	6,7 \pm 4,7	6,3 \pm 4,7	n.s.	7,1 \pm 4,5	5,6 \pm 4,3	0,027	n.s.
positive Affektskala $\pm SD$	33,1 \pm 6,3	31,3 \pm 5,0	n.s.	33,1 \pm 6,6	31,7 \pm 8,0	n.s.	n.s.
negative Affektskala $\pm SD$	12,2 \pm 2,8	12,3 \pm 2,8	n.s.	11,2 \pm 1,3	11,7 \pm 2,4	n.s.	n.s.
State-Angstskala $\pm SD$	33,3 \pm 6,2	34,7 \pm 8,1	n.s.	31,7 \pm 6,6	33,0 \pm 8,6	n.s.	n.s.
Trait-Angstskala $\pm SD$	36,9 \pm 9,3	35,2 \pm 9,5	0,021	35,1 \pm 10,4	35,8 \pm 10,2	n.s.	n.s.

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Veränderungen der Parameter festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

^bAbhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb einer Gruppe festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.4 Physiologische Parameter

Zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in Blutparametern, Blutdruck, BMI, Körperfett und Bauchumfang (alle $p > 0,05$, auf eine tabellarische Darstellung wurde verzichtet).

Die physiologischen Parameter sind nach Gruppen getrennt in den Tabellen 3.6 und 3.7 dargestellt.

Im Gruppenvergleich zeigen Insulinspiegel und HOMA-Index in der BMI⁻-Gruppe tendenziell eine Abnahme im Vergleich zur BMI⁺-Gruppe (vergleiche Tabelle 3.7).

Sowohl in der CR-Gruppe als auch in der BMI⁻-Gruppe sinken die Entzündungsparameter während der Intervention (vergleiche Tabelle 3.6 und 3.7). Die Verringerung des hsCRP-Wertes um $-0,33$ mg/dl in der CR-Gruppe ist statistisch signifikant ($p = 0,034$), während die Verringerung des IL-6-Wertes um $-0,67$ pg/ml in der CR-Gruppe einen Trend zeigt ($p = 0,065$). Betrachtet man die Veränderung der Entzündungsparameter in den BMI-Gruppen, zeigen sich in der BMI⁻-Gruppe statistisch signifikant geringere TNF- α - ($-0,92$ pg/ml, $p = 0,036$) und IL-6-Werte ($-0,56$ pg/ml, $p = 0,021$) bei Follow-up als bei Baseline.

Die Reduktion des IL-6-Wertes um $-0,26$ pg/ml in der Kontrollgruppe erreicht ebenfalls statistisch signifikantes Niveau ($p = 0,047$). Gruppenvergleiche in Bezug auf den Entzündungsstoffwechsel erreichen keine statistische Signifikanz.

Der diastolische Blutdruck sinkt in der in der BMI⁻-Gruppe während des Interventionszeitraums um durchschnittlich $2,48$ mmHg ($p = 0,048$). In den anderen Gruppen verändert sich der Blutdruck statistisch nicht signifikant.

Betrachtet man alle Probanden, so ist ein statistisch positiver Trend im Zusammenhang zwischen der Veränderung des Insulinspiegels während der Studie und der BMI-Veränderung ($r = 0,214$, $p = 0,097$) beziehungsweise der Veränderung im Körperfettanteil ($r = 0,229$, $p = 0,076$) erkennbar. Diese Zusammenhänge sind besonders bei Probanden der CR-Gruppe beziehungsweise der BMI⁻-Gruppe zu sehen. Für das Gesamtkollektiv und diese beiden Gruppen sind Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveaus in der Tabelle 3.8 dargestellt. Die Veränderungen der anderen Blutparameter zeigen statistisch keine Zusammenhänge mit BMI- beziehungsweise Körperfettveränderungen während der Studie.

3.5 Neuropsychologische Tests

Die arithmetischen Mittelwerte mit Standardabweichung der neuropsychologischen Testergebnisse in den Interventions- beziehungsweise BMI-Gruppen sind in den Tabellen 3.9 und 3.10 dargestellt.

Bei keinem der dargestellten neuropsychologischen Tests können bei Baseline statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (alle $p > 0,05$).

Tabelle 3.6: Physiologische Parameter nach Interventionsgruppen

	CR-Gruppe			Kontrollgruppe			p^a
	Baseline	Follow-up	p^b	Baseline	Follow-up	p^b	
syst. Blutdruck [mmHg] $\pm SD$	130,9 \pm 15,6	129,0 \pm 14,1	n.s.	133,4 \pm 13,7	133,1 \pm 14,2	n.s.	n.s.
diast. Blutdruck [mmHg] $\pm SD$	82,7 \pm 9,9	80,6 \pm 10,0	n.s.	85,3 \pm 10,8	83,3 \pm 8,0	n.s.	n.s.
BMI $\pm SD$	27,4 \pm 1,8	27,1 \pm 2,0	n.s.	27,3 \pm 1,5	27,3 \pm 1,5	n.s.	n.s.
Körperfettanteil [%] $\pm SD$	31,00 \pm 7,52	30,80 \pm 7,36	n.s.	29,43 \pm 8,70	31,30 \pm 6,82	0,014	0,007
Bauchumfang [cm] $\pm SD$	95,9 \pm 7,1	96,4 \pm 7,2	n.s.	96,3 \pm 8,5	99,0 \pm 6,7	0,018	n.s.
Glukose [mg/dl] $\pm SD$	89,0 \pm 7,2	90,0 \pm 8,1	n.s.	89,8 \pm 8,0	92,0 \pm 9,1	n.s.	n.s.
HbA1c [%] $\pm SD$	5,78 \pm 0,27	5,82 \pm 0,29	n.s.	5,80 \pm 0,28	5,87 \pm 0,28	n.s.	n.s.
Insulin [μ U/ml] $\pm SD$	8,76 \pm 5,38	9,03 \pm 4,50	n.s.	8,48 \pm 4,27	8,07 \pm 2,67	n.s.	n.s.
HOMA-Index $\pm SD$	1,92 \pm 1,17	2,01 \pm 1,00	n.s.	1,91 \pm 1,04	1,86 \pm 0,68	n.s.	n.s.
hsCRP [mg/dl] $\pm SD$	1,73 \pm 1,27	1,44 \pm 1,53	0,034	1,80 \pm 1,48	1,62 \pm 1,39	n.s.	n.s.
Median (Interquartilbereich)	1,35 (1,83)	0,90 (1,00)		1,10 (2,28)	1,10 (2,00)		
TNF- α [pg/ml] $\pm SD$	10,74 \pm 3,00	9,71 \pm 1,90	n.s.	10,80 \pm 2,78	9,81 \pm 2,34	n.s.	n.s.
Median (Interquartilbereich)	10,05 (3,75)	9,30 (2,50)		10,20 (3,15)	9,50 (3,10)		
Interleukin-6 [pg/ml] $\pm SD$	2,81 \pm 1,54	2,16 \pm 0,40	0,065	2,56 \pm 0,86	2,13 \pm 0,36	0,047	n.s.
Median (Interquartilbereich)	2,10 (1,55)	1,90 (0,45)		2,00 (1,50)	1,90 (0,5)		

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Veränderungen der Parameter festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

^b Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb einer Gruppe festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 3.7: Physiologische Parameter nach BMI-Gruppen

	BMI ⁻ -Gruppe			BMI ⁺ -Gruppe			<i>p</i> ^a
	Baseline	Follow-up	<i>p</i> ^b	Baseline	Follow-up	<i>p</i> ^b	
syst. Blutdruck [mmHg] ±SD	132,5± 16,4	129,6± 12,7	n.s.	131,1± 11,1	133,1± 16,8	n.s.	n.s.
diast. Blutdruck [mmHg] ±SD	83,7 ± 10,6	81,3 ± 9,2	0,048	84,1 ± 9,9	82,9 ± 9,3	n.s.	n.s.
BMI ±SD	27,3 ± 1,7	26,7 ± 1,8	0,000	27,4 ± 1,5	28,0 ± 1,4	0,000	0,000
Körperfettanteil [%] ±SD	29,10± 8,22	29,61± 6,81	n.s.	32,61± 7,30	33,71± 6,94	0,034	0,107
Bauchumfang [cm] ±SD	95,7 ± 8,2	96,2 ± 7,4	n.s.	96,9 ± 6,6	100,2± 5,5	0,014	0,040
Glukose [mg/dl] ±SD	89,8 ± 7,6	90,5 ± 8,5	n.s.	88,4 ± 7,5	91,5 ± 8,8	n.s.	n.s.
HbA1c [%] ±SD	5,76 ± 0,26	5,83 ± 0,29	n.s.	5,83 ± 0,30	5,86 ± 0,36	n.s.	n.s.
Insulin [µU/ml] ±SD	8,73 ± 5,26	8,09 ± 3,46	n.s.	8,45 ± 4,19	9,59 ± 4,29	n.s.	0,100
HOMA-Index ±SD	1,94 ± 1,14	1,81 ± 0,79	n.s.	1,87 ± 1,05	2,17 ± 0,98	n.s.	0,102
hsCRP [mg/dl] ±SD	1,57 ± 1,30	1,39 ± 1,09	n.s.	2,12 ± 1,40	1,78 ± 1,98	n.s.	n.s.
Median (Interquartilbereich)	1,00 (1,75)	1,00 (1,07)		1,85 (2,65)	0,95 (1,07)		
TNF-α [pg/ml] ±SD	10,56± 2,79	9,54 ± 1,61	0,036	11,14± 3,08	10,16± 2,79	n.s.	n.s.
Median (Interquartilbereich)	10,10 (3,08)	9,00 (2,30)		10,10 (3,70)	9,80 (3,35)		
Interleukin-6 [pg/ml] ±SD	2,73 ± 1,41	2,15 ± 0,36	0,022	2,65 ± 1,06	2,15 ± 0,44	n.s.	n.s.
Median (Interquartilbereich)	2,10 (1,40)	1,90 (0,50)		2,10 (1,70)	1,90 (0,40)		

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Veränderungen der Parameter festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

^b Abhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb einer Gruppe festzustellen, n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 3.8: Korrelationen zwischen Insulinveränderung und BMI- bzw. Körperfettanteilveränderung

Probanden	BMI-Veränderung		Körperfettanteilveränderung	
	Korrelationskoeffizient r	p	Korrelationskoeffizient r	p
Gesamt	0,214	0,097	0,229	0,076
CR	0,322	0,063	0,382	0,026
BMI ⁻	0,126	0,439	0,288	0,072

Tabelle 3.9: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests nach Interventionsgruppen

	CR-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
Konsolidierung $\pm SD$	10,7 \pm 3,4	11,7 \pm 2,9	9,2 \pm 3,1	10,4 \pm 3,0
Wiedererkennung $\pm SD$	12,0 \pm 3,1	13,3 \pm 2,3	11,4 \pm 3,8	12,7 \pm 2,7
AKT $\pm SD$	31,9 \pm 6,3	29,4 \pm 10,5	32,3 \pm 7,5	29,4 \pm 5,4
Trail making Test A [s] $\pm SD$	34,9 \pm 9,2	32,9 \pm 8,0	37,7 \pm 13,1	34,5 \pm 11,2
Trail making Test B [s] $\pm SD$	90,7 \pm 48,4	80,4 \pm 42,7	90,0 \pm 48,1	87,0 \pm 52,3
Zahlenspanne vorwärts $\pm SD$	7,7 \pm 1,8	7,8 \pm 1,7	7,3 \pm 1,8	7,7 \pm 2,0
Zahlenspanne rückwärts $\pm SD$	6,3 \pm 1,9	6,5 \pm 2,3	5,9 \pm 1,4	6,1 \pm 1,9
Farbwörterlesen [s] $\pm SD$	33,0 \pm 6,8	30,8 \pm 4,6	31,7 \pm 5,0	30,6 \pm 4,0
Farbstrichebenennen [s] $\pm SD$	45,9 \pm 8,5	44,0 \pm 6,5	47,2 \pm 6,9	45,4 \pm 5,8
Interferenz [s] $\pm SD$	84,7 \pm 20,7	79,0 \pm 18,8	80,9 \pm 3,6	79,4 \pm 13,2

Tabelle 3.10: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests nach BMI-Gruppen

	BMI ⁻ -Gruppe		BMI ⁺ -Gruppe	
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
Konsolidierung $\pm SD$	9,8 \pm 3,4	11,2 \pm 2,8	10,6 \pm 3,2	11,1 \pm 3,3
Wiedererkennung $\pm SD$	11,5 \pm 3,6	13,2 \pm 2,4	12,3 \pm 3,1	12,8 \pm 2,7
AKT $\pm SD$	31,5 \pm 6,8	29,6 \pm 9,7	33,1 \pm 6,9	28,9 \pm 6,2
Trail making Test A [s] $\pm SD$	37,4 \pm 12,0	34,2 \pm 10,6	33,8 \pm 8,8	32,6 \pm 7,3
Trail making Test B [s] $\pm SD$	89,5 \pm 46,3	78,5 \pm 43,8	92,0 \pm 52,0	92,6 \pm 52,0
Zahlenspanne vorwärts $\pm SD$	7,8 \pm 1,8	8,1 \pm 1,8	7,1 \pm 1,8	7,1 \pm 1,7
Zahlenspanne rückwärts $\pm SD$	6,3 \pm 1,8	6,7 \pm 2,3	5,9 \pm 1,4	5,6 \pm 1,5
Farbwörterlesen [s] $\pm SD$	32,8 \pm 6,4	31,0 \pm 4,3	31,6 \pm 5,3	30,1 \pm 4,4
Farbstrichebenennen [s] $\pm SD$	47,4 \pm 8,4	45,5 \pm 6,6	44,5 \pm 6,1	42,8 \pm 4,7
Interferenz [s] $\pm SD$	84,0 \pm 19,7	81,0 \pm 18,4	81,2 \pm 14,0	75,5 \pm 10,9

3.5.1 Gedächtnisleistung

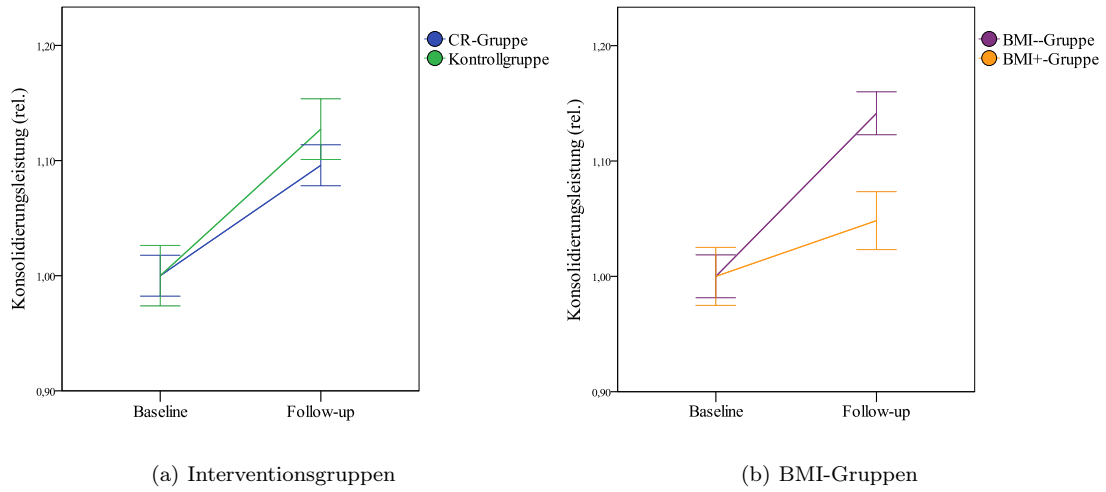


Abbildung 3.2: Veränderung der Konsolidierungsleistung im Gruppenvergleich; relative Veränderung (Baseline = 100 %), Fehlerbalken: $\pm 1SE$

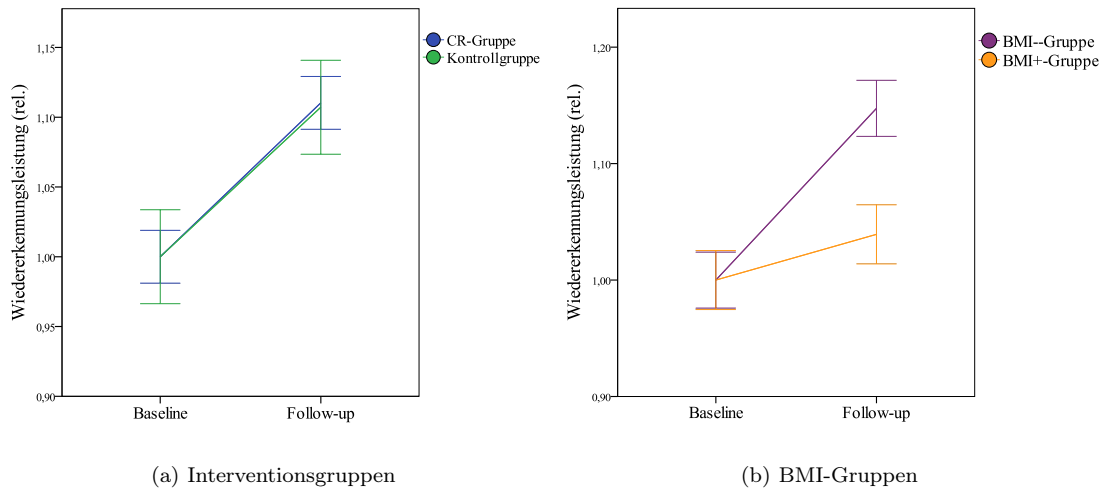


Abbildung 3.3: Veränderung der Wiedererkennungsleistung im Gruppenvergleich; relative Veränderung (Baseline = 100 %), Fehlerbalken: $\pm 1SE$

Tabelle 3.11: Absolute Veränderung der neuropsychologischen Testleistung zwischen Baseline und Follow-up im Gruppenvergleich zwischen den Interventionsgruppen

	CR-Gruppe				Kontrollgruppe				p^a	r	p^b
	Diff. ^c	SE	p^d	r	Diff.	SE	p^e	r			
Konsolidierung	+1,0	0,4	0,011	0,43	+1,3	0,5	0,023	0,44	0,630	0,06	0,880
Wiedererkennung	+1,3	0,4	0,006	0,45	+1,3	0,5	0,123	0,30	0,968	0,01	0,993
TMT B [s]	-10,3	4,8	0,039	0,35	-2,9	4,7	0,540	0,12	0,279	0,14	0,639
Interferenz [s]	-5,6	1,4	0,000	0,59	-1,7	1,2	0,175	0,27	0,044	0,27	0,017
Zahlen rw	+0,2	0,3	0,582	0,10	+0,2	0,3	0,510	0,13	0,984	0,03	0,737

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Veränderungen der Parameter festzustellen.

^bKorrigierter Gruppenvergleich (ANCOVA mit Kovariaten: durchschnittlicher diastolischer Blutdruck, Differenz im Summenwert der positiven Affektskala, durchschnittliches Antwortverhalten in der State-Angstskala).

^cAbsolute Differenz zwischen Baseline und Follow-up.

^dAbhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb der CR-Gruppe festzustellen.

^eAbhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb der Kontrollgruppe festzustellen.

Tabelle 3.12: Absolute Veränderung der neuropsychologischen Testleistung zwischen Baseline und Follow-up im Gruppenvergleich zwischen den BMI-Gruppen

	BMI ⁻ -Gruppe				BMI ⁺ -Gruppe				p^a	r	p^b
	Diff. ^c	SE	p^d	r	Diff.	SE	p^e	r			
Konsolidierung	+1,4	0,4	0,000	0,52	+0,5	0,5	0,349	0,22	0,164	0,18	0,142
Wiedererkennung	+1,7	0,6	0,004	0,44	+0,5	0,6	0,448	0,17	0,173	0,18	0,111
TMT B [s]	-11,1	4,4	0,017	0,37	+0,6	4,7	0,897	0,03	0,102	0,21	0,035
Interferenz [s]	-3,1	1,1	0,009	0,41	-5,7	1,8	0,005	0,60	0,213	0,17	0,286
Zahlen rw	+0,4	0,3	0,127	0,24	-0,3	0,3	0,389	0,19	0,115	0,20	0,104

^aUnabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Veränderungen der Parameter festzustellen.

^bKorrigierter Gruppenvergleich (ANCOVA mit Kovariaten: durchschnittlicher diastolischer Blutdruck, Differenz im Summenwert der positiven Affektskala, durchschnittliches Antwortverhalten in der State-Angstskala).

^cAbsolute Differenz zwischen Baseline und Follow-up.

^dAbhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb der BMI⁻-Gruppe festzustellen.

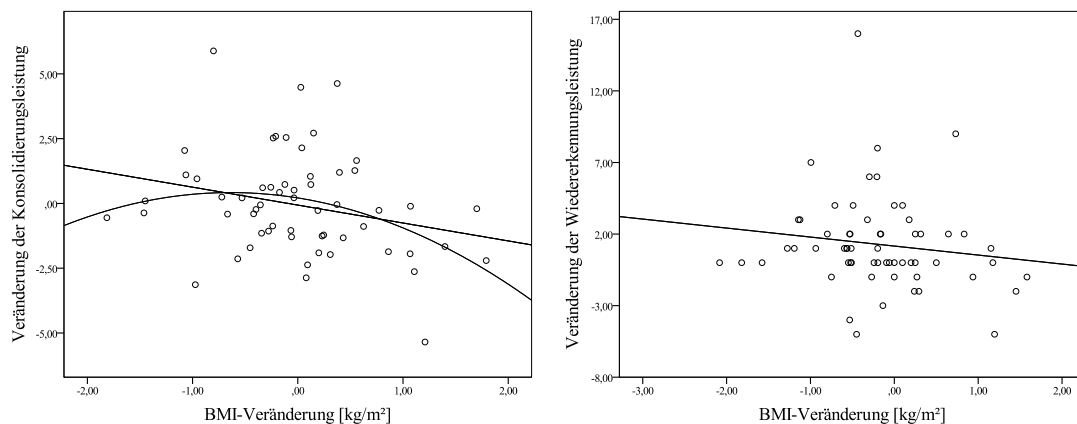
^eAbhängige t-Tests bzw. Wilcoxon-Rank-Vorzeichen-Tests wurden durchgeführt um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up innerhalb der BMI⁺-Gruppe festzustellen.

In der ursprünglichen Interventionsgruppeneinteilung zeigen sich Verbesserungen der Gedächtnisleistungen in beiden Gruppen (vergleiche Tabelle 3.11, Abbildung 3.2a und 3.3a).

Gruppenvergleiche nach BMI-Gruppen weisen auf eine stärkere Verbesserung der BMI⁻-Gruppe im Vergleich zur BMI⁺-Gruppe hin (vergleiche Tabelle 3.12, Abbildung 3.2b und 3.3b). Die statistischen Trends dieser Gruppenvergleiche (Konsolidierung: $p = 0,164$, Wiedererkennung $p = 0,173$) werden durch die Adjustierung nach den vorher benannten Kovariaten deutlicher ($p = 0,142$ bzw. $p = 0,111$).

Der Zusammenhang zwischen einer negativen BMI-Veränderung und einer Verbesserung in der Konsolidierungsleistung ist statistisch signifikant ($r_{pb} = -0,25$, $p = 0,034$, vergleiche Abbildung 3.4a). Der Einfluss der individuellen Gewichtsveränderung auf die Veränderung der Gedächtnisleistung wurde mittels multivariater linearer Regressionen untersucht, um für die genannten Kovariaten zu adjustieren. Im Streu-Punkt-Diagramm ist zusätzlich zur linearen Regressionsgerade auch eine mögliche quadratische Anpassungskurve eingezeichnet. Während das lineare Modell 6,7% der Varianz der abhängigen Variable erklärt, steigt dieser Anteil mit einem quadratischen Modell auf 11,1% (beide $p < 0,05$). Die höhere erklärte Varianz im quadratische Modell könnte bedeuten, dass eine mäßige Gewichtsabnahme den stärksten positiven Effekt auf die Veränderung der Konsolidierungsleistung hat, während eine Gewichtszunahme oder eine starke Gewichtsabnahme sich eher negativ auf die Entwicklung der Konsolidierungsleistung auswirken.

Der Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderung und der Veränderung in der Wiedererkennungsleistung zeigt einen statistischen Trend, der auf eine monoton fallende Beziehung schließen lässt (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman $r_s = -0,22$, $p = 0,091$, vergleiche Abbildung 3.4b). Aufgrund der deutlichen Verletzung der Normalverteilungsannahme wurde keine Regression mit Veränderung in der Wiedererkennungsleistung als abhängige Variable gerechnet.



(a) BMI und Konsolidierung (korrigiert),
 $r_{pb} = -0,25$, $p = 0,034$

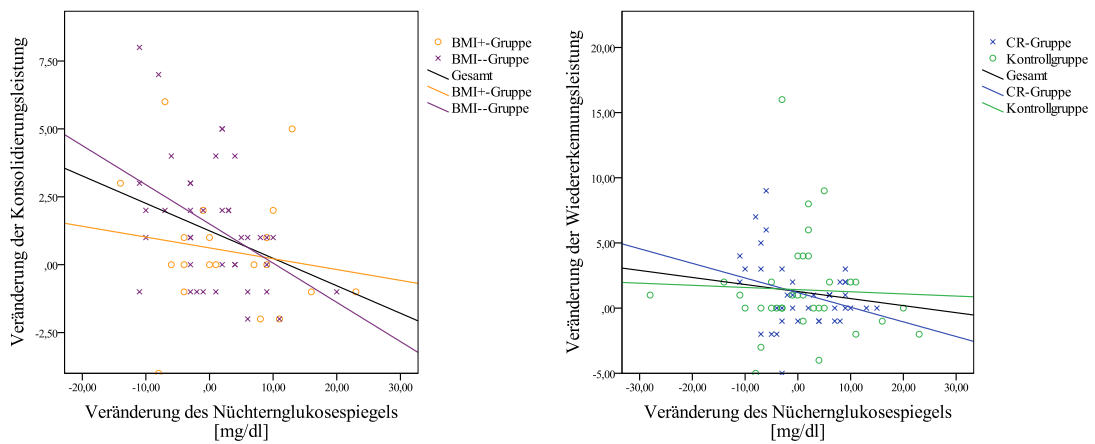
(b) BMI und Wiedererkennung (nicht korrigiert),
 $r_s = -0,22$, $p = 0,091$

Abbildung 3.4: Zusammenhang zwischen Veränderungen des BMI und Veränderungen der verbal-episodischen Gedächtnisleistungen im Gesamtkollektiv, teilweise korrigiert für Kovariaten

Die Veränderungen in den getesteten verbal-episodischen Gedächtnisleistungen können vor allem mit den Veränderungen im Glukosestoffwechsel in Zusammenhang gebracht werden.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lässt sich zwischen der Veränderung des Glukosespiegels und der Veränderung in der Konsolidierungsleistung erkennen ($r = -0,339$, $p = 0,008$, vergleiche Abbildung 3.5a). Eine Erniedrigung des Nüchternglukosespiegels geht demnach mit einer Verbesserung der Konsolidierungsleistung einher. Dieser Zusammenhang lässt sich vor allem in der BMI⁻-Gruppe erkennen ($r = -0,433$, $p = 0,005$, vergleiche Abbildung 3.5a).

Bei den Probanden der CR-Gruppe deutet sich weiterhin ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Wiedererkennungsleistung und der Veränderung des Nüchternglukosespiegels an ($r_s = -0,306$, $p = 0,079$). Der Zusammenhang ist in Abbildung 3.5b dargestellt.



(a) Glukose und Konsolidierung,
Gesamt: $r = -0,339$, $p = 0,008$;
BMI⁻-Gruppe: $r = -0,433$, $p = 0,005$

(b) Glukose und Wiedererkennung;
CR-Gruppe: $r_s = -0,306$, $p = 0,079$

Abbildung 3.5: Zusammenhang zwischen der Veränderung des Nüchternglukosespiegels und der Veränderung in den verbal-episodischen Gedächtnisleistungen

3.5.2 Exekutive Funktion

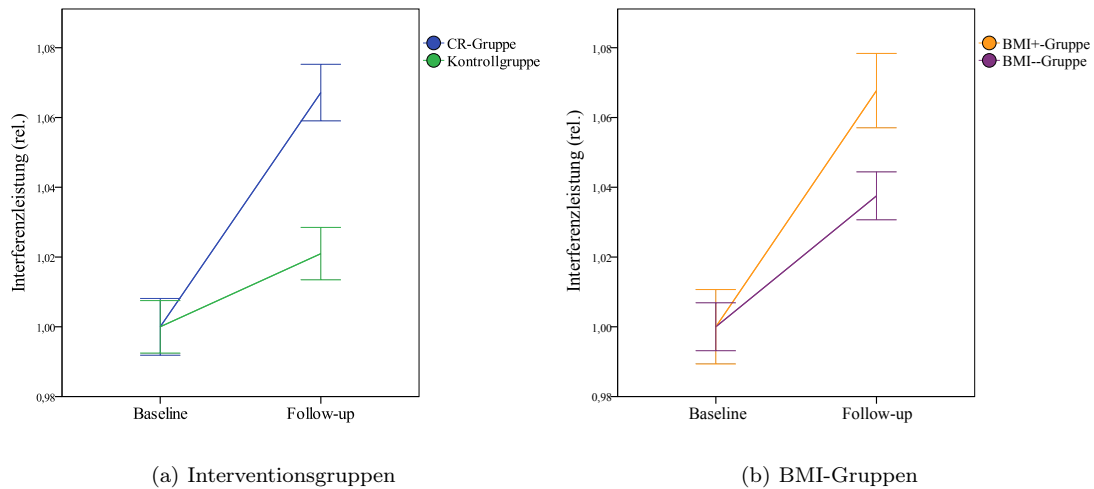
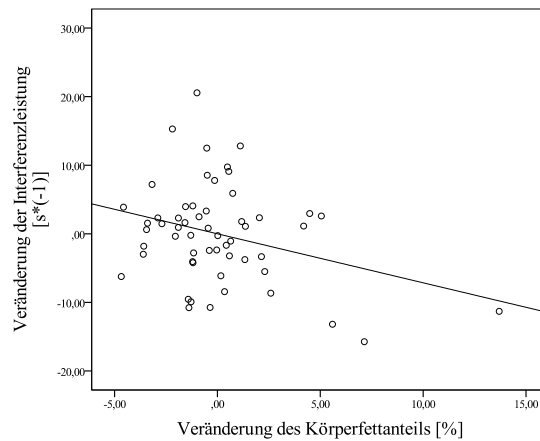


Abbildung 3.6: Veränderung der Interferenzleistung im Gruppenvergleich; relative Veränderung (Baseline = 100 %), Fehlerbalken: $\pm 1SE$

Im Intention-to-treat-Gruppenvergleich ist die Verbesserung in der Interferenzleistung in der CR-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,044$, mittlere Effektgröße: $r = 0,24$, vergleiche Tabelle 3.11, Abbildung 3.6a). Ein noch deutlicherer Effekt wird erkennbar, wenn dieser Gruppenvergleich für die genannten Kovariaten korrigiert wird ($F(1,54) = 6,09$, $p = 0,017$, $\eta^2 = 0,11$). Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: diastolischer Blutdruck = 82,8, State-Angstskala = 33,2, Veränderung in der positiven Affektskala = -1,2.

In einem nach Kovariaten adjustierten Regressionsmodell zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderung des Körperfettanteils und der Veränderung in der Interferenzleistung ($r_{pb} = 0,29$, $p = 0,026$). Dieser Zusammenhang ist im Streu-Punkt-Diagramm in Abbildung 3.7a dargestellt.

Im BMI-Gruppenvergleich erreicht die Veränderung der Interferenzleistung keine statistische Signifikanz. Ein Zusammenhang zwischen Interferenzleistungsveränderung und BMI-Veränderung konnte in einem Regressionsmodell nicht auf statistisch signifikantem Niveau gezeigt werden.



Körperfett und Interferenz*(-1) (korrigiert),
 $r_{pb} = -0,29, p = 0,026$

Abbildung 3.7: Zusammenhang zwischen Veränderungen des Körperfettgehalts und Veränderungen der Interferenzleistung im Gesamtkollektiv

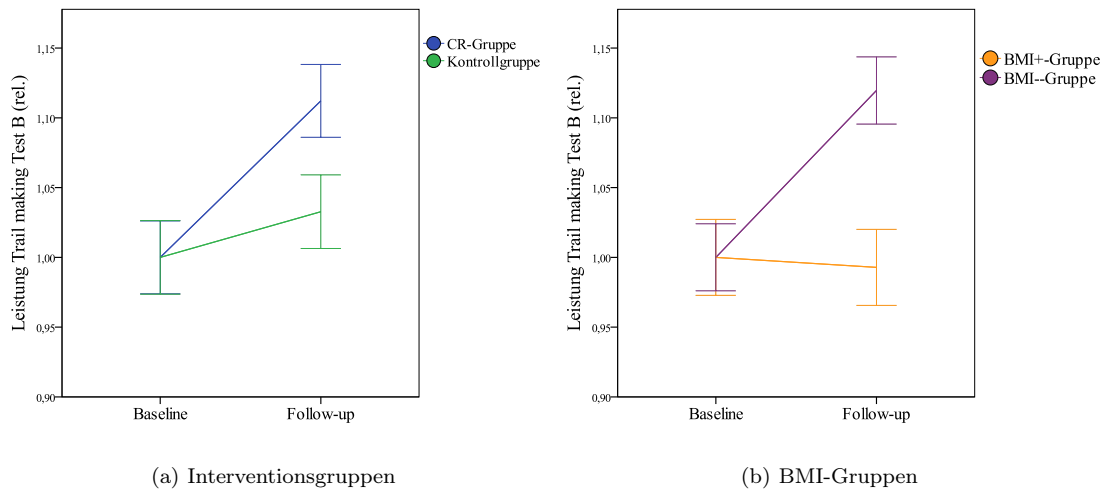


Abbildung 3.8: Veränderung der Testleistung im „Trail making Test B“ im Gruppenvergleich; relative Veränderung (Baseline = 100 %), Fehlerbalken: $\pm 1SE$

Im Trail making Test B wird die CR-Gruppe nach Intervention im Mittel um 10,3s schneller, während sich die Kontrollgruppe nur um 2,9s verbessert. Im Gruppenvergleich ist ein kleiner Effekt zu erkennen, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (vergleiche Tabelle 3.11, Abbildung 3.8a).

Die BMI⁻-Gruppe zeigt im Mittel eine durchschnittliche Verbesserung im TMT-B um 11,1 s, während die BMI⁺-Gruppe sich in diesem Test im Mittel um 0,6 s verschlechtert (vergleiche

Tabelle 3.12, Abbildung 3.8b). Im Gruppenvergleich hat der Unterschied der Veränderung eine kleine bis mittlere Effektgröße, die ohne Korrektur jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Der Einfluss der BMI-Gruppeneinteilung auf die Veränderung der Leistung im Trail making Test B ist hingegen signifikant, wenn in einem allgemeinen linearen Modell für die genannten Kovariaten adjustiert wird ($F(1,54) = 4,68$, $p = 0,035$, $\eta^2 = 0,08$). Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: diastolischer Blutdruck = 82,7, State-Angstskala = 33,1, Veränderung in der positiven Affektskala = -1,4.

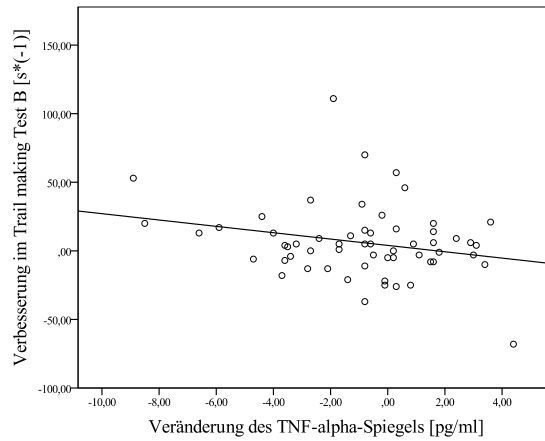
Die Regressionsanalyse, die den Zusammenhang zwischen individueller Gewichtsveränderung und Veränderung der Bearbeitungszeit im Trail making Test B untersucht, zeigt nach Adjustierung auf die Kovariaten einen schwachen Zusammenhang, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht ($r_{pb} = 0,20$, $p = 0,119$).

Bei der Untersuchung der Veränderungen der Leistungen in den Tests der exekutiven Funktion fallen Zusammenhänge mit Veränderungen der Entzündungsparametern auf. Für diese Korrelationen wurden Extremwerte der Entzündungsparameter ausgeschlossen, um den Einfluss von akuten Infekten zu verringern.

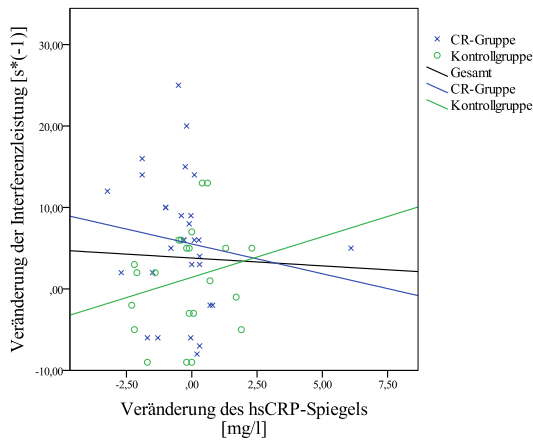
Im Gesamtkollektiv zeigt der Zusammenhang zwischen der Leistung im Trail making Test B und der Veränderung des Entzündungsparameters TNF- α einen statistischen Trend ($r = 0,246$, $p = 0,063$). Demzufolge ginge eine Erhöhung des TNF- α -Spiegels mit einer Verschlechterung der exekutiven Funktion einher. Der Zusammenhang ist in Abbildung 3.9a dargestellt.

Darüber hinaus zeigt sich ein weiterer statistischer Trend zwischen Veränderung der Entzündungsparameter und Leistungsveränderung der exekutiven Funktion in der CR-Gruppe: eine Absenkung des hsCRP-Spiegels geht hier mit einer Verbesserung der Interferenzleistung einher ($r_s = 0,333$, $p = 0,072$). Der Zusammenhang ist in Abbildung 3.9b dargestellt.

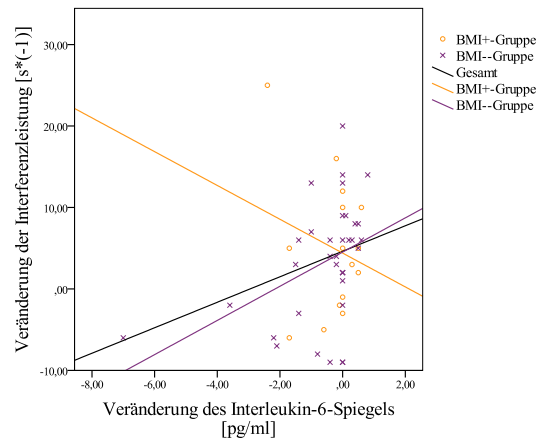
Im Gesamtkollektiv verhält sich die Interleukin-6-Veränderung im Zusammenhang mit der Interferenzleistung entgegengesetzt zur beschriebenen hsCRP-Veränderung in der CR-Gruppe. Es zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Veränderung im Interleukin-6-Spiegel und der Veränderung in der Interferenzleistung ($r_s = -0,341$, $p = 0,005$, vergleiche Abbildung 3.9c). Eine Erhöhung des Interleukin-6-Spiegels geht demnach mit einer Verbesserung der Interferenzleistung einher. Der Zusammenhang ist besonders bei den Probanden ausgeprägt, die während der Studie Gewicht verloren haben ($r_s = -0,479$, $p = 0,002$). Bei den Probanden, die während der Studie Gewicht zunahm ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu sehen ($p > 0,05$).



(a) TNF- α und Trail making Test B*(-1),
Gesamt: $r = -0,246$, $p = 0,063$



(b) hsCRP und Interferenz*(-1),
CR-Gruppe: $r_s = -0,333$, $p = 0,072$



(c) Interleukin-6 und Interferenz*(-1),
Gesamt: $r_s = 0,341$, $p = 0,005$;
BMI⁻-Gruppe: $r_s = 0,479$, $p = 0,002$

Abbildung 3.9: Zusammenhang zwischen der Veränderung in Entzündungsparametern und der Veränderung der exekutiven Funktion

3.5.3 Arbeitsgedächtnis

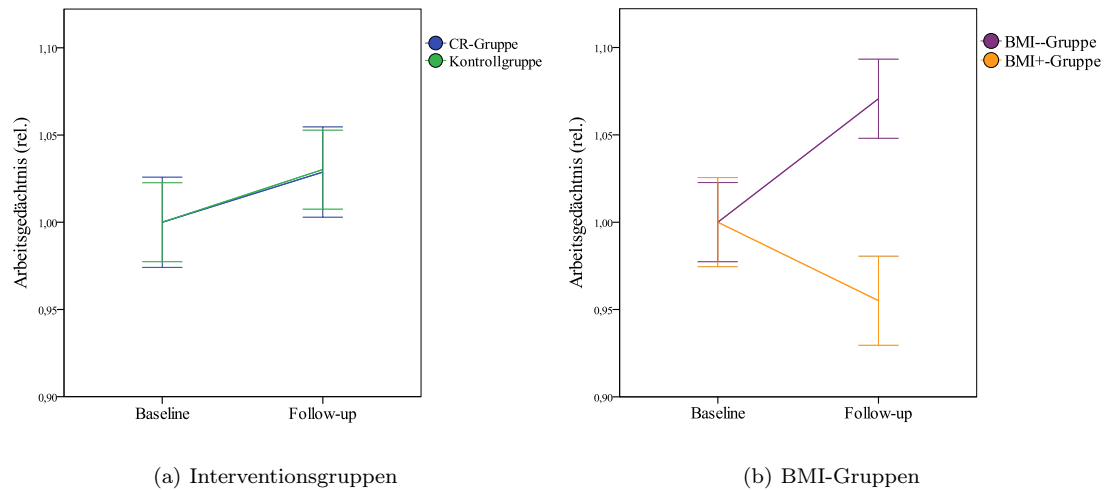
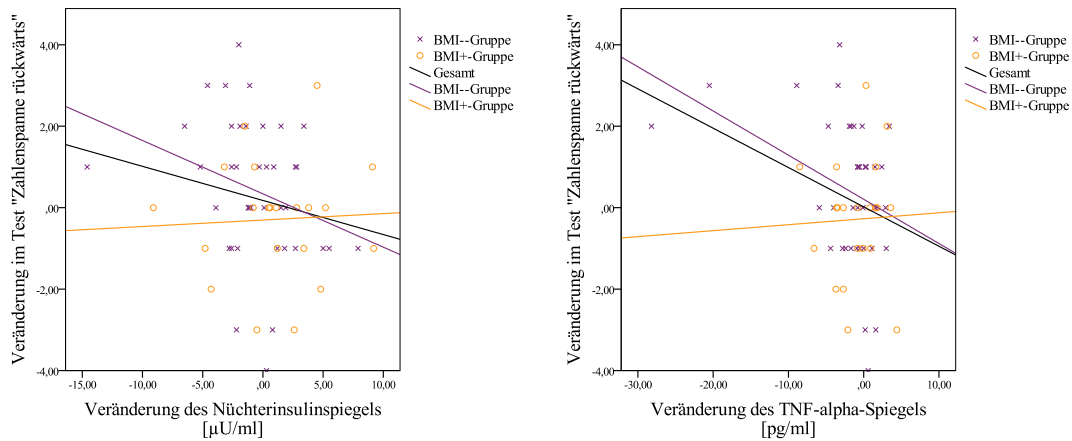


Abbildung 3.10: Veränderung der Testleistung in „Zahlenspanne rückwärts“ im Gruppenvergleich; relative Veränderung (Baseline = 100 %), Fehlerbalken: $\pm 1SE$

Die Leistung im Arbeitsgedächtnis, gemessen im Test „Zahlenspanne rückwärts“, zeigt in den beiden ursprünglichen Interventionsgruppen eine ähnliche Verbesserung (vergleiche Tabelle 3.11, Abbildung 3.10a). Nach BMI-Gruppeneinteilung ist in der BMI⁻-Gruppe durchschnittlich eine Verbesserung der Leistung sichtbar, während der BMI⁺-Gruppe sich im Mittel verschlechtert. Die Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen zeigen einen statistischen Trend ($p = 0,115$), der sich durch Adjustierung nach Kovariaten verstärkt ($p = 0,104$) (vergleiche Tabelle 3.12, Abbildung 3.10b).

Regressionsanalysen, die den Einfluss von individueller BMI- beziehungsweise Körperfettveränderung auf die Veränderung des Arbeitsgedächtnisses als abhängige Variable untersuchen, erreichten keine statistische Signifikanz.

Eine Verbesserung der Leistung in der Zahlenspanne rückwärts zeigt bei Probanden, die während der Studie abnahmen, mögliche Zusammenhänge mit einer Reduktion des Insulinspiegels ($r = -0,282$, $p = 0,078$) und der Reduktion des TNF- α -Spiegels ($r = -0,308$, $p = 0,064$). Beide Zusammenhänge erreichen jedoch keine statistische Signifikanz (vergleiche Abbildungen 3.11a, 3.11b).



(a) Insulin und Zahlenspanne rückwärts, BMI⁻-Gruppe: $r = -0,282$, $p = 0,078$

(b) TNF- α und Zahlenspanne rückwärts, BMI⁻-Gruppe: $r = -0,308$, $p = 0,064$

Abbildung 3.11: Zusammenhang zwischen der Veränderung in Blutparametern und der Veränderung in den Leistungen im Arbeitsgedächtnis

3.6 Physiologische Parameter bei Baseline und Veränderung der neuropsychologischen Testleistungen

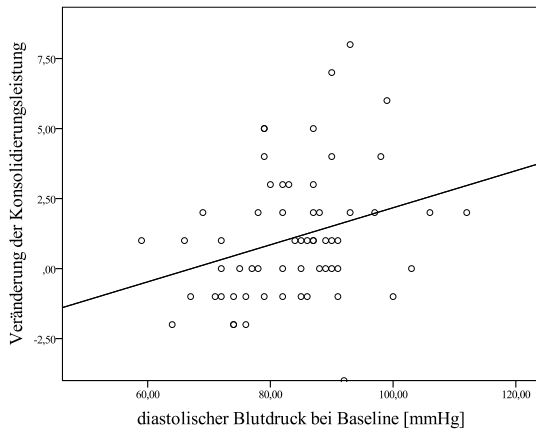
Es wurde weiterhin untersucht, inwieweit Zusammenhänge zwischen den physiologischen Parametern bei Baseline und der Veränderung in den neuropsychologischen Testleistungen bestehen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3.13 dargestellt.

Es sind größtenteils mittlere Effekte erkennbar. Diese sind teilweise statistisch signifikant, teilweise sind statistische Trends zu sehen. Statistisch signifikante Zusammenhänge werden zusätzlich in Punkt-Streu-Diagrammen dargestellt.

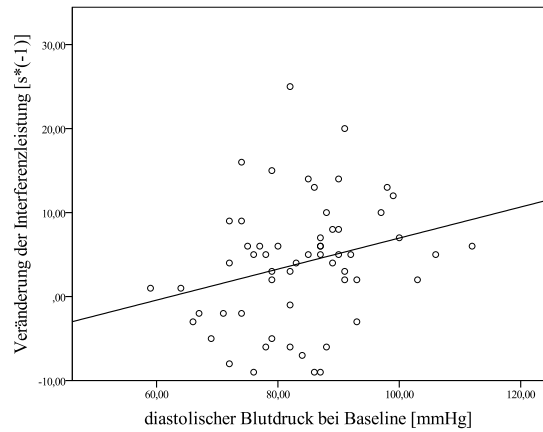
Tendenziell lässt sich erkennen, dass höhere BMI-, Blutdruck-, Glukose- und Entzündungsstoffwechselfparameter bei Baseline eher mit einer stärkeren Verbesserung in den neuropsychologischen Tests während der Studie einhergehen. Im Gegensatz dazu zeigt sich ein umgekehrter Zusammenhang zwischen Interleukin-6 bei Baseline und der Veränderung in der Interferenzleistung.

Tabelle 3.13: Zusammenhang zwischen physiologischen Parametern bei Baseline und der Veränderungen in den neuropsychologischen Testleistungen

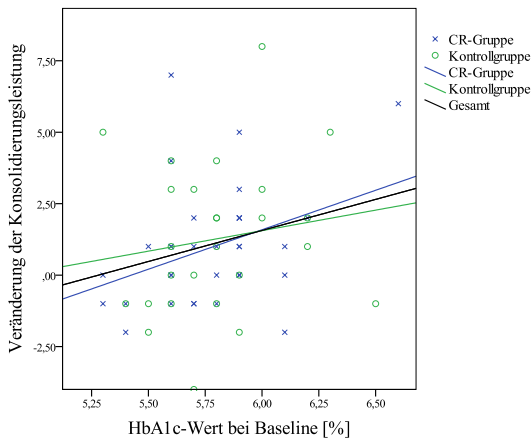
Parameter bei Baseline	Probanden	Veränderung in Test	Korrelationskoeffizient	p
BMI	Alle	Trail making Test B	$r = -0,241$	0,061
diast. Blutdruck	Alle	Konsolidierung	$r = 0,292$	0,023
	Alle	Interferenz	$r = -0,264$	0,045
Glukose	Alle	Konsolidierung	$r = 0,224$	0,086
HbA1c	Alle	Konsolidierung	$r = 0,253$	0,051
	CR	Konsolidierung	$r = 0,354$	0,040
	Alle	Interferenz	$r = -0,298$	0,092
Insulin	Alle	Zahlenspanne rückwärts	$r_s = 0,224$	0,083
	CR	Konsolidierung	$r_s = 0,295$	0,090
HOMA	Alle	Zahlenspanne rückwärts	$r_s = 0,229$	0,079
	CR	Konsolidierung	$r_s = 0,316$	0,069
hsCRP	Alle	Trail making Test B	$r_s = -0,281$	0,031
	BMI ⁻	Trail making Test B	$r_s = -0,407$	0,010
TNF- α	Alle	Trail making Test B	$r = -0,274$	0,035
Interleukin-6	CR	Interferenz	$r_s = 0,369$	0,038
	BMI ⁻	Konsolidierung	$r_s = 0,310$	0,062



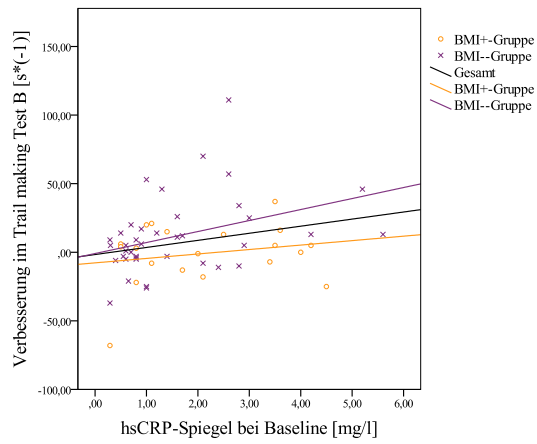
(a) Diastolischer Blutdruck und Konsolidierung, Gesamt: $r = 0,292$, $p = 0,023$



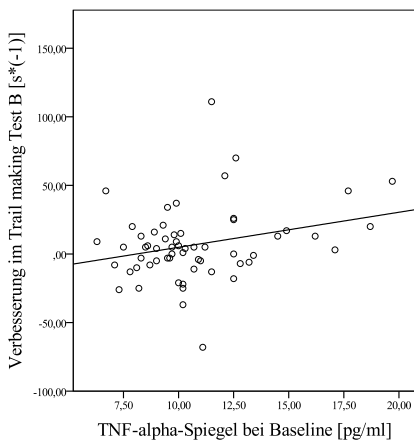
(b) Diastolischer Blutdruck und Interferenz*(-1), Gesamt: $r = 0,264$, $p = 0,045$



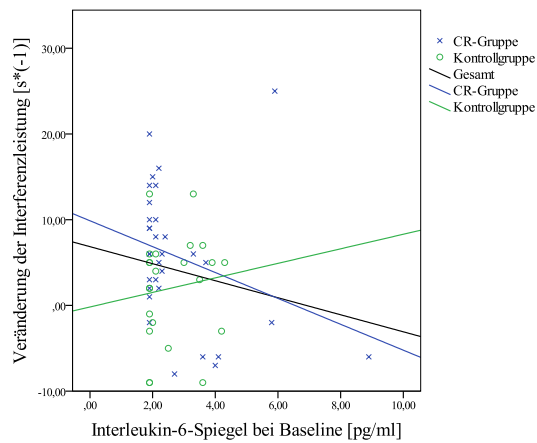
(c) HbA1c und Konsolidierung, Gesamt: $r = 0,253$, $p = 0,051$; CR-Gruppe: $r = 0,354$, $p = 0,040$



(d) hsCRP und Trail making Test B*(-1), Gesamt: $r_s = 0,281$, $p = 0,031$; BMI⁻-Gruppe: $r_s = 0,407$, $p = 0,010$



(e) TNF- α und Trail making Test B*(-1), Gesamt: $r = 0,274$, $p = 0,035$



(f) Interleukin-6 und Interferenz*(-1), CR-Gruppe: $r_s = -0,369$, $p = 0,038$

Abbildung 3.12: Zusammenhang zwischen physiologischen Parametern bei Baseline und Veränderung in den neuropsychologischen Testleistungen

3.7 Weitere Ergebnisse

In der Studie wurden des Weiteren Tests zur Messung von Aufmerksamkeit und Arbeitsgeschwindigkeit durchgeführt. Wie in der Studienhypothese formuliert, wurde keine Verbesserung dieser Testergebnisse infolge einer Gewichtsabnahme angenommen. Dies wurde bestätigt: In beiden Gruppeneinteilungen unterschieden sich die Ergebnisse der verwendeten Tests (AKT, Trail making Test A, Zahlenspanne vorwärts und Farbwörterlesen beziehungsweise Farbstrichebenennen im Farbe-Wort-Interferenztest) weder bei Baseline noch bei Follow-up statistisch signifikant voneinander (alle $p > 0,05$, Teststatistiken nicht tabellarisch dargestellt).

Der Vergleich der durch die unterschiedlichen Tester vergebenen mittleren Testergebnisse zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (alle $p > 0,05$, Mittelwerte und Teststatistiken nicht tabellarisch dargestellt).

Kapitel 4

Diskussion

Die ausgewertete Studie und das beschriebene Pilotprojekt stellen nach Kenntnisstand der Autorin die ersten prospektiven, kontrolliert-experimentellen Studien dar, die den Zusammenhang einer CR-Intervention beziehungsweise Gewichtsabnahme und der Veränderung der kognitiven Leistungen am gesunden älteren Menschen untersuchen. Zusätzlich zum verbal-episodischen Gedächtnis, dessen Verbesserung durch CR-Intervention bereits in der Pilotstudie gezeigt wurde, beschäftigt sich diese Arbeit mit Veränderungen der exekutiven Funktion und des Arbeitsgedächtnisses. Als mögliche Mediatoren der verbesserten kognitiven Leistungen werden Veränderungen des Glukose- und Entzündungsstoffwechsels genauer analysiert.

4.1 Zentrale Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Gewichtsabnahme zu besseren Leistungen des verbalen Gedächtnisses führt. Es besteht eine Korrelation zwischen der Abnahme des Körpergewichts und der Verbesserung der Gedächtnisleistung (Konsolidierung: statistisch signifikant, Wiedererkennung: statistischer Trend). Physiologisch zeigen diese diätassoziierten Verbesserungen Zusammenhänge mit positiven Veränderungen im Glukosestoffwechsel.

Die sechsmonatige CR-Intervention beziehungsweise Gewichtsabnahme beeinflusst auch die exekutive Funktion positiv. Sie verbessert sich im Gruppenvergleich in der CR- beziehungsweise BMI⁻-Gruppe gegenüber Kontrollbedingungen, wenn für Kovariaten adjustiert wird, die die Stimmung und das kardiovaskuläre Risiko messen. Korrelationen bestehen zwischen der Verbesserung der Testleistungen und der BMI-Veränderung (TMT-B: statistischer Trend) beziehungsweise der Veränderung des Körperfettanteils (Interferenz: statistisch signifikant). Die Verbesserungen der exekutiven Funktionen gehen mit positiven Veränderungen im Entzündungsstoffwechsel einher.

Eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses in der BMI⁻-Gruppe gegenüber der BMI⁺-Gruppe deutet sich in statistischen Trends an. Sowohl Veränderungen im Glukose- als auch

im Entzündungsstoffwechsel kommen im Zusammenhang mit der Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bei Gewichtsabnahme als Mechanismen in Frage.

Im Gesamtkollektiv zeigt sich eine Verbesserung der neuropsychologischen Testergebnisse insbesondere bei Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei Baseline.

Ein Überblick über die zentralen Zusammenhänge zwischen Kalorienrestriktion und Verbesserungen der kognitiven Funktionen, die als Gesamthypothese aus den Studienergebnissen entwickelt wurden, ist in Abbildung 4.2 in Abschnitt 4.4 dargestellt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Gedächtnisleistung

Im linearen Regressionsmodell konnte auf statistisch signifikantem Niveau gezeigt werden, dass die individuelle BMI-Veränderung einen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung der Gedächtnisleistung hat. Der Gruppenvergleich zeigt ebenfalls eine stärkere Verbesserung in der BMI⁻-Gruppe als in der BMI⁺-Gruppe, obwohl hier nur statistische Trends gesehen werden. Die verstärkten sichtbaren Effekte nach Hinzufügen von Kovariaten lassen die Vermutung zu, dass sich nach Korrektur weiterer Störfaktoren, die hier nicht berücksichtigt wurden, gegebenenfalls ein noch deutlicherer Zusammenhang zwischen verbesserter Gedächtnisleistung und Gewichtsabnahme zeigen könnte. Die Tatsache, dass die Interventionsgruppeneinteilung keine Unterschiede in der Gedächtnisleistung zeigte, liegt wahrscheinlich darin begründet, dass die Verteilung der Gewichtsveränderungen in diesen beiden Gruppen eine hohe Varianz aufwies.

Nach Adjustierung um Kovariaten wird die Varianz der Verbesserung der Gedächtnisleistung in einem quadratischen Modell zu einem höheren Anteil erklärt als durch einen linearen Zusammenhang. Dies weist in der hier verwendeten Studienpopulation daraufhin, dass Probanden mit einer höheren Gewichtsabnahme nur eine geringere Verbesserung im Vergleich zu Probanden mit einer mäßigen Gewichtsabnahme zeigen. Man könnte dies so interpretieren, dass eine starke Gewichtsabnahme im Körper zu Mangelerscheinungen führt und diese sich negativ auf die kognitiven Funktionen auswirken. Dies wurde bisher in Tiermodellen gezeigt [163]. Mit einer maximalen Gewichtsabnahme von 6,5 kg in sechs Monaten in der in dieser Arbeit betrachteten Studienpopulation ist diese Interpretation jedoch fraglich. Die quadratische Modellanpassung könnte aufgrund der begrenzten Stichprobengröße ebenso ein Artefakt darstellen, das in der Gesamtpopulation möglicherweise keine Entsprechung findet.

Im Vergleich zur der an einer kleineren Stichprobe durchgeführten dreimonatigen Pilotstudie [159] zeigte sich in der hier untersuchten Studie nach sechsmonatiger Intervention eine geringere Verbesserung der Gedächtnisleistung. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass die stärkere Gewichtsabnahme in der Pilotstudie einen stärkeren Effekt auslöste. Dies spricht weiter für einen linearen Zusammenhang zwischen Gewichtsabnahme und Verbesserung von Gedächtnisleistung.

4.2.2 Gedächtnisleistung und Glukosestoffwechsel

Die Ergebnisse zeigen, dass eine verbesserte Konsolidierungsleistung mit einer Erniedrigung des Nüchternglukosespiegels einhergeht. Dieser hochsignifikante Zusammenhang ist am stärksten bei den Probanden, die während der Studie eine Gewichtsabnahme zeigten. Der gleichgerichtete Trend bezüglich des Zusammenhangs zwischen Veränderungen des Nüchternglukosespiegels und der Wiedererkennungslleistung in der CR-Gruppe unterstützt diese Ergebnisse. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels einen Wirkmechanismus darstellt, der das verbal-episodische Gedächtnis verbessert.

In diesem Zusammenhang ist das Review von *Lamport et al.* relevant, in welchem gezeigt wird, dass eine niedrigere Glukosetoleranz in Querschnittuntersuchungen mit geringerer verbaler Gedächtnisleistung einhergeht [87]. Die betrachteten Längsschnittergebnisse legen nahe, dass eine Reduktion des Nüchternglukosespiegels mittels Gewichtsreduktion eine mögliche Präventionsmaßnahme darstellt, der Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses entgegenzuwirken.

In der hier untersuchten Studie konnten jedoch weder statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der BMI-Veränderung und der Veränderung des Glukosespiegels gefunden werden, noch unterschieden sich die Glukoseveränderungen auf statistisch signifikantem Niveau im Gruppenvergleich. Möglicherweise kommt den Veränderungen im Insulinspiegel eine Mediatorfunktion im Sinne einer Beeinflussung der Glukosetoleranz zu. Es ist denkbar, dass die durch Gewichtsabnahme verursachte Verringerung des Insulinspiegels den Glukosemetabolismus so beeinflusst, dass der Zusammenhang zwischen Verringerung des Nüchternglukosespiegels und Verbesserung der Gedächtnisleistung deutlich wird. Statistische Trends zeigen, dass der Insulinspiegel bei BMI-Abnahme fällt und sich Insulinspiegel und HOMA-Index in der BMI⁻ Gruppe verringern, während sie in der BMI⁺-Gruppe steigen.

Auch in einer anderen Studie zeigten sich Verbesserungen des episodischen Gedächtnisses in Verbindung mit erhöhter Glukosesensitivität [151]. In der genannten Studie hatten die Probanden im Vergleich zu der in dieser Arbeit untersuchten Stichprobe ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Sinne einer Glukosetoleranzstörung (IGT). Nach Gewichtsabnahme mittels fettreduzierter Ernährung in Kombination mit verstärkter körperlicher Bewegung verbesserten sich bei den Probanden die Parameter des Glukosestoffwechsels. Die erhöhte Glukosesensitivität korrelierte mit der Verbesserung der Gedächtnisleistungen. Diese Ergebnisse bestätigen die in der vorliegenden Arbeit erzielte Beobachtung, dass ein verbesserter Glukosemetabolismus einen Mechanismus darstellt durch den sich die verbal-episodische Gedächtnisleistung verbessern kann.

Möglicherweise kann eine stärkere Gewichtsabnahme deutlichere Veränderungen von Glukose- und Insulinspiegeln hervorrufen, als sie in der in dieser Arbeit untersuchten Studie nach der durchschnittlich relativ geringen Gewichtsabnahme zu sehen war (vergleiche Abschnitt 1.6 und [162]). In den dargestellten Studien beeinflussten jedoch auch strengere CR-Regime in Tier- und Humanstudien den Insulinspiegel stärker als den Glukosespiegel. Dies erklärt, warum in der hier analysierten Studie nach relativ geringer Gewichtsabnahme im Insulinspiegel Verbesserungen erkennbar waren, während solche im Glukosepiegel noch nicht zu sehen waren.

4.2.3 Mechanismen des Glukosestoffwechsels

Unterschiedliche Mechanismen kommen als Erklärung für die Zusammenhänge zwischen Glukosemetabolismus und Gedächtnisfunktion in Frage (vergleiche Abbildung 4.1). Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen gestörter Glukosetoleranz und kognitiven Einschränkungen ist eine Störung der Blut-Hirn-Schranke [31]. Die Blut-Hirn-Schranke sorgt unter physiologischen Bedingungen durch Vasodilatation und den Einbau von insulinunabhängigen Glukosetransportern (GLUT1) für einen konstanten Glukosespiegel im Gehirn [87]. Eine chronische Hyperglykämie wirkt durch verstärkte Produktion von Sauerstoffradikalen toxisch auf Endothelzellen [21]. So könnte die endotheliale Vasodilatation im Gehirn und der Glukosetransport über GLUT1 beeinträchtigt werden und eine Störung des Glukosegleichgewichts im Gehirn wäre die Folge.

Störungen des systemischen Glukosemetabolismus führen zu Schwankungen des Blutglukosespiegels und damit zu ungleichmäßiger Versorgung der Zielorgane wie zum Beispiel des Gehirns, das besonders stark auf Glukose als Hauptenergiemetabolit angewiesen ist. Hippocampale Neurone scheinen besonders vulnerabel gegenüber Schädigungen sowohl durch Hypoglykämien als auch durch chronische Hyperglykämien zu sein [87]. Ein schwankender zerebraler Glukosespiegel könnte so zu einer Verschlechterung der hippocampalen Lern- und Gedächtnisfunktionen führen. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass gestörte Glukosetoleranz und Diabetes mellitus Typ 2 mit verringertem hippocampalen Volumen in Zusammenhang gebracht werden konnten [31]. Eine weitere Hypothese besagt, dass zerebrale Hypoglykämien zu einer reduzierten Verfügbarkeit des Neurotransmitters Acetylcholin und dadurch zu gestörten Signalübertragungen zwischen Nervenzellen führen. Weiterhin konnte eine gestörte Glukosetoleranz mit vermehrter zerebraler Ablagerung von Amyloidproteinen assoziiert werden, welche eine mögliche Ursache von AD und in diesem Zusammenhang abnehmender Gedächtnisleistung darstellt [87].

Ein gestörter Insulinstoffwechsel, der mit Störungen des Glukosemetabolismus vergesellschaftet ist, trägt möglicherweise zum kognitiven Funktionsverlust bei. Wird bei Ratten künstlich eine Insulinresistenz ausgelöst, nimmt die synaptische Plastizität und Neurogenese im Hippocampus ab, was zu einem verschlechterten Abschneiden in räumlichen Gedächtnistests führt [139]. Ob diesen Effekten eigentlich der gestörte Glukosemetabolismus zugrunde liegt oder ob zusätzlich ein direkter schädigender Effekt durch Hyperinsulinämie auf die kognitive Funktion existiert, ist nach gegenwärtiger Studienlage noch nicht abschließend geklärt [87].

Die in diesem Abschnitt bisher beschriebenen Studienergebnisse zeigen Zusammenhänge zwischen dem systemischen Glukose- und Insulinstoffwechsel und der kognitiven Funktion auf. Auch ein veränderter intrazerebraler Insulinmetabolismus hat spezifische Auswirkungen. Eine Erhöhung der intrazerebralen Insulinkonzentration hat in Tier- und Humanstudien (bei Gesunden und AD-Patienten) bei konstantem Glukosespiegel zu verbesserten hippocampalen Gedächtnisleistungen geführt [35, 108, 166]. Regional ist die Verteilung von Insulinrezeptoren im Gehirn unterschiedlich stark ausgeprägt, im Hippocampus ist eine relativ hohe Dichte zu finden [35]. Bei Lernprozessen wird der Insulinrezeptorsignalweg in hippocampalen Neuronen hochreguliert

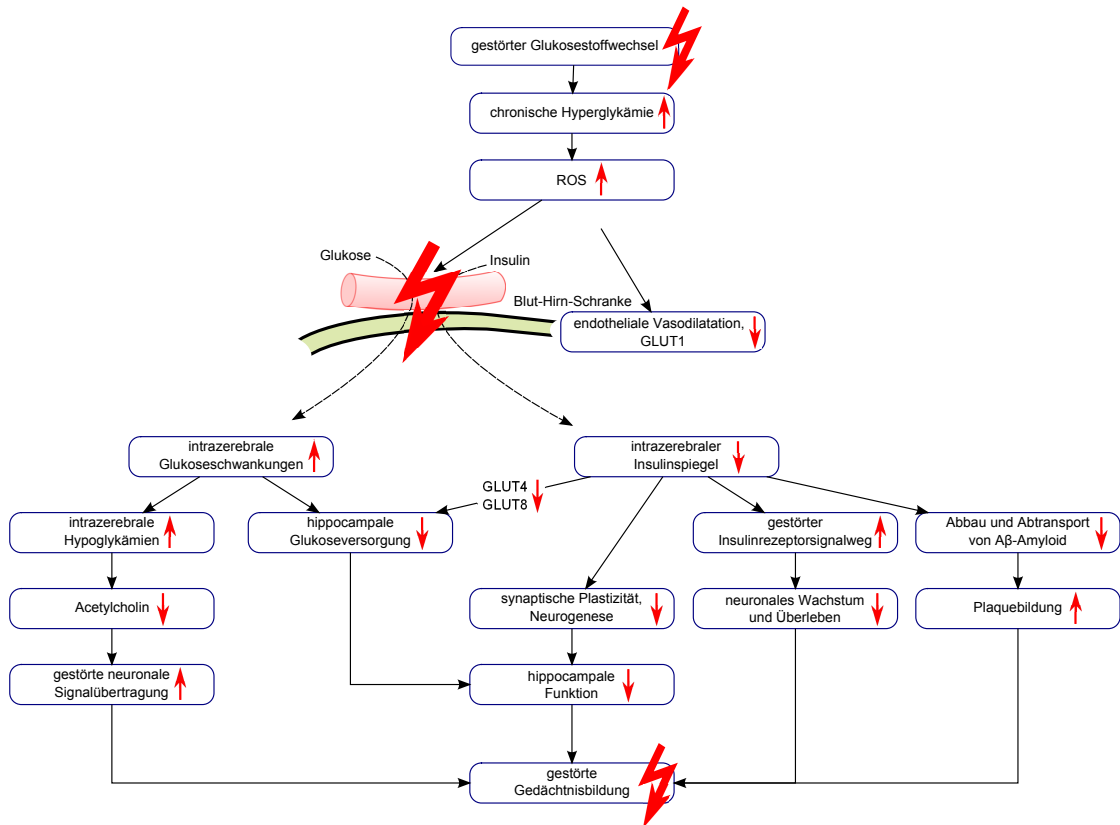


Abbildung 4.1: Auswirkungen eines gestörten peripheren Glukosestoffwechsels auf die Gedächtnisbildung. Detaillierte Beschreibung siehe 4.2.3. ROS: Sauerstoffradikale. GLUT: Glukosetransporter

und eine verstärkte Translokation von GLUT4-Transportern an die Zelloberfläche findet statt [108]. Der Insulinrezeptorsignalweg wirkt durch verstärktes neuronales Wachstum und Überleben neuroprotektiv [29]. Nach Insulinapplikation zeigen im Tiermodell Ischämien und andere hippocampale Läsionen weniger negative Effekte in Lerntests [166]. Weiterhin moduliert Insulin im Hippocampus über Neurotransmitterspiegel, Membranpotentiale und Langzeitkonsolidierung synaptische Umbauprozesse, die zur Gedächtnisbildung erforderlich sind [37]. Zusammengefasst bedeutet dies, dass intrazerebral ein ausreichend hoher Insulinspiegel erforderlich ist, um die hippocampale Funktionalität zu gewährleisten. Durch periphere Hyperinsulinämie und Insulinresistenz wird weniger Insulin über die Blut-Hirn-Schranke aufgenommen, sodass ein intrazerebrales Insulindefizit entsteht [37]. Dadurch kann es zu Beeinträchtigungen der für die Gedächtnisbildung erforderlichen Prozesse im Hippocampus kommen.

Obwohl die basale Glukoseaufnahme über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn insulinunabhängig erfolgt, wird der intrazerebrale Glukosestoffwechsel durch Insulin zum Beispiel über die Expression von GLUT4 und GLUT8 moduliert [35]. So kann das intrazerebrale Insulindefizit

zu einer Minderversorgung hippocampaler Neurone mit ihrem Hauptmetabolit Glukose führen, was zu einer zusätzlichen Funktionseinschränkung der hippocampalen Lern- und Gedächtnisfunktionen führt.

Eine Erklärung für die erhöhte Inzidenz neurodegenerativer Erkrankungen bei gestörtem Glukose- und Insulinmetabolismus konnte im Tiermodell gefunden werden. Als Folge von peripherer Hyperinsulinämie und dadurch intrazerebralen Insulinmangels war ein verringerter Abbau und Abtransport von β -Amyloid zu beobachten, was zu der für AD pathognomonischen Plaquebildung im Gehirn führt [37].

Die angeführten Mechanismen zeigen Zusammenhänge und pathophysiologische Gemeinsamkeiten zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und der Alzheimer-Erkrankung auf. Einige Forscher vertreten deshalb die Meinung, dass der Alzheimer-Erkrankung ursächlich eine neuroendokrinologische Störung zugrunde liegt. Diese auf das ZNS bezogenen Glukose- und Insulinstoffwechselstörung weist sowohl Überschneidungen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus auf, kann jedoch auch unabhängig von diesen beiden auftreten. Dies führte zu der neuen Bezeichnung der Alzheimer-Erkrankung als Typ-3-Diabetes-mellitus [40, 85].

Der Zusammenhang zwischen Insulinstoffwechsel und der AD-Erkrankung wird möglicherweise durch genetische Komponenten wie den ApoE- ϵ 4-Genotyp modifiziert [166].

Die in der hier untersuchten Studie durch Gewichtsabnahme ausgelöste Senkung des peripheren Insulinspiegels kann also über unterschiedliche Mechanismen zur Verbesserung des verbal-episodischen Gedächtnisses geführt haben, wobei der Hippocampus als anatomisches Korrelat zur Gedächtnisfunktion als möglicher Angriffspunkt im Vordergrund steht.

Ein Überblick über die in diesem Abschnitt beschriebenen Mechanismen ist in Abbildung 4.1 dargestellt. Das Schaubild verdeutlicht, wie ein pathologisch veränderter peripherer Glukosemetabolismus über die Modifikation der Blut-Hirn-Schranke zu Schwankungen der intrazerebralen Glukose- und Insulinspiegel führt und daraus durch unterschiedliche intrazerebrale Prozesse eine gestörte Gedächtnisbildung resultiert.

4.2.4 Exekutive Funktion

Der nach Kovariaten adjustierte BMI-Gruppenvergleich zeigt, dass sich die exekutive Funktion gemessen im Trail making Test B durch eine Gewichtsabnahme statistisch signifikant verbessert. Im Regressionsmodell ist darüber hinaus ein Trend zu erkennen, der den prädiktiven Einfluss der individuellen Gewichtsveränderung auf die Verbesserung der exekutiven Funktion zeigt.

Als weitere Domäne der exekutiven Funktion wurde in der Studie die Interferenzleistung gemessen. Die CR-Gruppe verbessert sich in dieser signifikant stärker als die Kontrollgruppe. In diesem Zusammenhang ist die Veränderung des Körperfettanteils ausschlaggebend, während die Veränderung hier in statistischen Modellen nicht mit der BMI-Veränderung erklärt werden kann.

4.2.5 Exekutive Funktion und Entzündungsstoffwechsel

Durch eine Reduktion des weißen Fettgewebes ist mit einer verringerten Produktion von Entzündungsparametern zu rechnen (vergleiche Abschnitt 1.7). In der Studie verringerten sich durchschnittlich die Entzündungsparameter in der CR- und der BMI⁻-Gruppe, auch wenn diese in einem Gruppenvergleich mit Kontroll- beziehungsweise BMI⁺-Gruppe keine statistische Signifikanz erreichen. Gleichzeitig kam es in der CR- und der BMI⁻-Gruppe auf die Vergleichsgruppen bezogen eher zu einer Abnahme des Körperfettanteils. Dies ist ein Hinweis auf die dargestellten Zusammenhänge zwischen Reduktion von weißem Fettgewebe und Entzündungsparametern. Die Zusammenhänge mit der Interferenzleistung legen nahe, dass diese kognitive Funktion nicht durch die Gewichtsabnahme an sich sondern durch die Verringerung des weißen Fettgewebes und damit verbundene Senkung der Entzündungsaktivität beeinflusst wird.

Die statistisch signifikante Verringerung des Interleukin-6-Spiegels in der Kontrollgruppe ist wahrscheinlich durch die Probanden in dieser Gruppe zu erklären, die während der Studie abnahmen, da nach BMI-Gruppeneinteilung nur in der BMI⁻-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung dieses Entzündungsparameters zu sehen ist. Die Veränderungen der Entzündungsmarker stellen mögliche Mediatoren dar, die an der Verbesserung der exekutiven Funktion beteiligt sind. Dafür sprechen ebenfalls die Korrelationen zwischen TNF- α -Spiegel und TMT-B-Leistungsveränderung sowie der Zusammenhang zwischen hsCRP-Veränderung und Veränderung der Interferenzleistung in der CR-Gruppe.

Dadurch dass für die Auswertung der Entzündungsparameter die Extremwerte der Verteilungen nicht verwendet wurden, kann ein Einfluss durch akute Infektgeschehen auf die Testleistungen weitestgehend ausgeschlossen werden. Die gefundenen Zusammenhänge zwischen Entzündungsstoffwechsel und Testleistungen beziehen sich also auf chronisch erhöhte Entzündungsparameter.

Es kommen unterschiedliche Mechanismen in Frage, wie eine verringerte chronische Entzündungsaktivität die Progredienz des kognitiven Verfalls aufhalten kann. Zum Beispiel hemmt TNF- α den Abtransport von A β -Proteinen in die Peripherie, was zu einer Akkumulation im Gehirn und so zur Entstehung von Plaques führt [36]. Eine andere Theorie ist, dass unter gesteigerter neuroinflammatorischer Aktivität der Prozess der Neurogenese gehemmt wird, welcher für kognitive Funktionen von wichtiger Bedeutung ist [18].

Interleukin-6 als weiterer Entzündungsparameter zeigt in der der Arbeit zugrunde liegenden Studie ein der ursprünglichen Hypothese widersprechendes Verhalten in Bezug auf die Veränderung der Interferenzleistung, vor allem bei Probanden mit Gewichtsabnahme. Dies gilt, wenn von einem negativen Einfluss von Interleukin-6 auf die kognitiven Funktionen ausgegangen wird. Es gibt jedoch in anderen Studien auch Hinweise darauf, dass eine Erhöhung des Interleukin-6-Spiegels protektive Effekte im Gehirn haben könnte. In früheren Studien konnte im Mausmodell beispielsweise gezeigt werden, dass eine erhöhte Interleukin-6-Expression zu einer gesteigerten Clearance der pathognomonischen A β -Plaques in frühen AD-Stadien führen kann [26]. Dieser Mechanismus wäre eine mögliche Erklärung für den positiven Zusammenhang zwischen IL-6-Erhöhung und Interferenzverbesserung in der hier untersuchten Studie.

4.2.6 Arbeitsgedächtnis

In der BMI-Gruppeneinteilung ist erkennbar, dass die BMI⁻-Gruppe sich im Arbeitsgedächtnis verbessert, während sich die BMI⁺-Gruppe leicht verschlechtert. Eine durchschnittlich zu geringe Gewichtsabnahme, die geringe Stichprobengröße und zusätzliche, nicht kontrollierte Störgrößen sind mögliche Gründe dafür, dass der Unterschied im Gruppenvergleich hier trotz Adjustierung nach Kovariaten keine statistische Signifikanz erreicht. Ähnlich wie in der Gedächtnisleistung, unterscheidet sich die Veränderung der Arbeitsgedächtnisleistung nach der ursprünglichen Interventionsgruppeneinteilung nicht. Dies scheint auch hier an der großen Variabilität der Gewichtsabnahme beziehungsweise -zunahme zu liegen. Als weiterer Grund für die durchschnittlich geringen Veränderungen in der gemessenen Leistung des Arbeitsgedächtnisses muss auch eine methodische Problematik in Betracht gezogen werden: Eine Untersuchung an 1250 Probanden deutet auf eine geringe Sensitivität des Tests „Zahlenspanne rückwärts“ für Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses hin [157]. Das bedeutet, dass der Test für die Veränderungen im Arbeitsgedächtnis während der Studie wahrscheinlich nicht sensitiv genug war.

4.2.7 Arbeitsgedächtnis und Glukose- bzw. Entzündungsstoffwechsel

In der BMI⁻-Gruppe wurden statistische Trends in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen Verbesserung im Arbeitsgedächtnis und Veränderung der Blutparameter gezeigt. Sowohl eine Senkung des Insulinspiegels als auch eine Senkung des TNF- α -Spiegels gehen demnach bei Gewichtsabnahme mit einer Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses einher. Dies deutet darauf hin, dass für die Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses sowohl Glukose- als auch Entzündungsmetabolismus als Mechanismen in Frage kommen. Auch in den ihm zugewiesenen anatomischen Hirnstrukturen überschneidet sich das Arbeitsgedächtnis sowohl mit dem Langzeitgedächtnis (Hippocampus) als auch mit den weiteren exekutiven Funktionen (präfrontaler Kortex). Dazu passend konnten in der Studie ebenfalls Übereinstimmungen hinsichtlich der Mechanismen zwischen dem Arbeitsgedächtnis und sowohl dem Langzeitgedächtnis (Glukosestoffwechsel) als auch den weiteren exekutiven Funktionen (Entzündungsstoffwechsel) gefunden werden.

Die Tatsache, dass beide Stoffwechselwege einen Einfluss auf die Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses zeigen, könnte über die schon getrennt erläuterten Mechanismen hinaus auch ein Hinweis darauf sein, dass interaktive Mechanismen zwischen diesen beiden Stoffwechselprozessen existieren, die sich gegenseitig beeinflussen und sich möglicherweise wechselseitig verstärken.

4.2.8 Wechselwirkungen zwischen Glukose- und Entzündungsstoffwechsel

Nach den Ergebnissen einer Studie, die in Abschnitt 1.6 dargestellt wurde, übt innerhalb des metabolischen Syndroms die Hyperglykämie den entscheidenden Einfluss auf die Leistung in kognitiven Tests aus [44]. Hier zeigte sich außerdem, dass eine Interaktion zwischen den Symptomen des metabolischen Syndroms und dem Entzündungsstoffwechsel besteht: bei Patienten mit hohen peripheren Entzündungsmarkern zeigte sich eine starke Korrelation zwischen metabolischem Syndrom und neuropsychologischen Testergebnissen, während eine solche Assoziation bei Patienten mit niedrigen Entzündungswerten nicht bestand.

Verschiedene Mechanismen kommen als Grund für diese Interaktionen in Frage:

Einerseits setzt ein gestörter Insulin- beziehungsweise Glukosestoffwechsel entzündliche Prozesse in Gang. Eine Hyperinsulinämie führt zum Beispiel zu erhöhten proinflammatorischen Zytokinpiegeln im Liquor (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [35]. Die gleichzeitig häufig chronisch erhöhten Glukosespiegel führen zur nichtenzymatischen Verbindung von Einfachzuckern mit Aminosäureketten und bilden so sogenannte „Advanced Glycation Endproducts“. Diese werden über einen Rezeptor von Makrophagen und Mikroglia erkannt und proinflammatorische Signalwege werden in Gang gesetzt. Eine vermehrte Ausschüttung von Zytokinen und anderen Entzündungsparametern ist die Folge [115].

Andererseits beeinflusst ein erhöhter Entzündungsstoffwechsel den Glukose- beziehungsweise Insulinstoffwechsel des Körpers negativ. So konnten Studien zeigen, dass durch erhöhte Entzündungsparameter (zum Beispiel durch im Fettgewebe vermehrt produziertes TNF- α und IL-6) eine Insulinresistenz getriggert werden kann [14, 19].

Entzündungsprozesse und gestörter Glukose/Insulinstoffwechsel verstärken sich demnach gegenseitig. Möglicherweise führen beide Faktoren in Kombination deshalb zu stärkeren Schädigungen und kognitivem Abbau im Gehirn, als durch den rein additiven Effekt der beiden Prozesse zu erwarten wäre. Interaktive Prozesse dieser Art sind auch im Hinblick auf die Ergebnisse der hier untersuchten Studie im Bereich der Einflüsse sowohl von Insulinspiegel als auch von Entzündungsparametern auf die Veränderung des Arbeitsgedächtnisses denkbar.

Die Fragestellung hinsichtlich interaktiver Effekte zwischen Glukose- und Entzündungsstoffwechsel in Bezug auf neuropsychologische Tests wurden in dieser Arbeit nicht untersucht, da statistische Modelle mit Interaktionstermen auf Grundlage von relativ kleinen Stichprobengrößen, wie sie dieser Arbeit zugrunde liegen, eine hohe statistische Instabilität aufweisen. Um die Fragestellung weiter zu erörtern sind Untersuchungen an größeren Stichproben anzustreben.

4.2.9 Weitere Ergebnisse

In keinem der durchgeführten Tests konnten bei Baseline Unterschiede zwischen den mittleren Leistungen in den verglichenen Gruppen gezeigt werden, so dass Verzerrungen der Ergebnisse durch unterschiedliche Leistungsniveaus zu Beginn der Intervention auszuschließen sind.

Es wurde die Hypothese untersucht, dass im Alter durch eine Gewichtsreduktion in den

Domänen Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und exekutiver Funktion Verbesserungen erreicht werden. Die Testergebnisse bezüglich Aufmerksamkeit, allgemeine Arbeitsgeschwindigkeit und Kurzzeitgedächtnis bleiben nach dieser Hypothese unverändert. In der Studie unterscheiden sich die letzteren Funktionen zu keinem der beiden Messzeitpunkte zwischen den Gruppen. Daraus kann geschlossen werden, dass die Intervention tatsächlich zu Verbesserungen der Domänen Gedächtnis und exekutiven Funktion führt und diese Effekte nicht durch erhöhte Aufmerksamkeit oder Konzentration zustande kamen.

Neben den die Erwartungen erfüllenden Verbesserungen der neuropsychologischen Testergebnisse in der CR- beziehungsweise BMI⁻-Gruppe, zeigen auch die Kontroll- beziehungsweise BMI⁺-Gruppe teilweise Verbesserungen in diesem Bereich – in einzelnen Tests auch auf statistisch signifikantem Niveau. Dies steht im Kontrast zum altersphysiologischen Abbau des verbal-episodischen Gedächtnisses, der exekutiven Funktion und des Arbeitsgedächtnisses. Eine mögliche Erklärung sind Wiederholungseffekte, das heißt, dass Probanden die Durchführung der Tests bei Follow-up leichter fällt als bei Baseline, da sie Testablauf und -anweisungen bewusst und unterbewusst wiedererkennen. Vor allem in Bezug auf die Testleistung im VLMT ist dies wichtig. Sowohl die Konsolidierungs- als auch die Wiedererkennungslleistung prüft bei den Probanden nach halbstündiger Ablenkung die zuvor gelernte Wortliste ab. Bei Baseline rechnen die Probanden nicht mit dieser Aufgabenstellung, während sie sich bei der Follow-up-Untersuchung möglicherweise an diese erinnern und stärker darauf bedacht sind, die Wortliste während der anderen Tests nicht zu vergessen.

Eine möglicherweise geringere Anspannung in Bezug auf die bekannte Testsituation bei Follow-up-Testung kommt hinzu. Die statistisch nicht signifikanten Veränderungen der Stimmungspareparameter zwischen Baseline und Follow-up sprechen jedoch dagegen, dass es durchschnittlich zu großen Veränderungen der Stimmung kam. Zusätzlich konnte durch das Einführen von Kovariaten der Einfluss der individuellen Stimmung zu den Testzeitpunkten und deren Veränderung während der Studie verringert werden. Die dadurch deutlicher sichtbaren Zusammenhänge zwischen BMI-Veränderung und Testleistungsveränderung sprechen für diese Methode.

Eine weitere Erklärung für die generelle Leistungsverbesserung ist der Hawthorne-Effekt [1]. Demnach verändern Probanden während einer Studie ihr natürliches Verhalten, da sie sich der Studienteilnahme und der Tatsache, dass sie unter Beobachtung stehen, bewusst sind.

Neben der Stimmung wurden die statistischen Modelle außerdem für das generelle kardiovaskuläre Risiko der Probanden adjustiert. Die Zusammenhänge zwischen den Baselineparametern BMI und Blutdruck sowie des Glukose- beziehungsweise Entzündungsstoffwechsels und der Veränderung der Testleistungen zeigen, dass Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei Baseline sich während der Studie eher verbessern. Die Tatsache, dass diese Zusammenhänge vor allem in der CR- beziehungsweise BMI⁻-Gruppe zu sehen sind, kann so interpretiert werden, dass die Mechanismen, über die die Intervention beziehungsweise Gewichtsabnahme zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion führt, eine stärkere Wirkung zeigen, wenn metabolische Prozesse schon vorher leicht beeinträchtigt waren.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

4.3.1 Probandenauswahl

Die Probandenrekrutierung über Zeitungs- und Internetannoncen erreichte eine große Anzahl potentieller Probanden im Großraum Berlin. Um dem Einfluss durch mögliche Störfaktoren vorzubeugen, wurde eine möglichst homogene Studienpopulation gesunder Älterer geschaffen. Nach Anlegen der Ein- und Ausschlusskriterien nahmen 61 der 743 kontaktierten Personen vollständig an der Studie teil. Die demografischen Daten in den randomisierten Interventionsgruppen sind gleichmäßig verteilt und darüber hinaus haben Alter, Geschlecht, Bildung sowie prämorbid Intelligenz keinen Einfluss auf das Testoutcome „Veränderung der neuropsychologischen Testleistung“. Dies spricht für eine homogene Studienpopulation und zeigt, dass beide Gruppen aus derselben Population stammen. Bestätigt wird dies dadurch, dass sich auch die beiden a posteriori eingeteilten BMI-Gruppen in den genannten Parametern gleichen.

4.3.2 Verwendete Parameter

Da die vorliegende Studie eine Aussage über den Einfluss der Studienintervention auf die neuropsychologische Testleistungen der Probanden treffen soll, müssen andere bekannte Einflussfaktoren auf diese Testleistung beachtet werden. Zum Beispiel zeigte eine Studie den Einfluss des Blutdrucks auf neuropsychologische Testleistungen. Ein höherer Blutdruck ging mit schlechteren kognitiven Leistungen einher. Die Einnahme antihypertensiver Medikation hatte jedoch keinen Einfluss [83]. Folglich stellte der gemessene Blutdruck eine sinnvolle Kovariate in den beschriebenen Analysen dar, während die Einnahme einer Blutdruckmedikation nicht miteinbezogen wurde.

Die Verwendung der Kovariaten „Stimmungsparameter“ und „arterieller Blutdruck“ ist aufgrund deren Konstanz über die Gruppen zu beiden Messzeitpunkten zulässig und macht den Einfluss der Gewichtsveränderung auf die kognitiven Funktionen transparent.

Da sich die physiologischen Parameter einschließlich der Blutparameter zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung zwischen den Gruppen nicht unterscheiden, können Schlussfolgerungen über den Einfluss der Studienintervention auf Glukose- und Entzündungsstoffwechsel sowie über den Zusammenhang zwischen den Veränderungen dieser Parameter und den kognitiven Funktionen gezogen werden.

4.3.3 Einfluss des Blutglukosespiegels zum Testzeitpunkt

Die gemessenen Nüchternglukose-, HbA1c- und Nüchterninsulinspiegel geben Aufschluss über den generellen Zustand des Glukosemetabolismus der Probanden, welcher durch eine Gewichtsabnahme positiv beeinflusst werden kann. Auf die Leistung in neuropsychologischen Tests nimmt jedoch neben der allgemeinen Stoffwechsellage auch der aktuelle Blutglukosespiegel Einfluss [87]. Die Probanden in der in dieser Arbeit ausgewerteten Studie absolvierten die neuropsychologische Testbatterie nach einer individuell gestalteten Frühstückspause, sodass keine Kontrolle über den

exakten Blutglukosespiegel bei Testung bestand. In zukünftigen Studien wäre ein standardisiertes Frühstück eine denkbare Kontrollmöglichkeit um mit dieser Problematik umzugehen. Zusätzlich könnte der Blutglukosespiegel während der Testung mittels Kapillarblutentnahme bestimmt werden und in die Auswertung als mögliche Einflussgröße eingehen.

4.3.4 Untersuchungsablauf und Tests

Validität und Reliabilität der in der Studie verwendeten international anerkannten Tests und Fragebögen wurden in anderen Arbeiten an großen Stichproben bestätigt (vergleiche Abschnitt 2.3.4). Um Erinnerungseffekte im VLMT auszuschließen wurden für diesen Test bei Baseline und Follow-up verschiedene Versionen (Wortlisten) verwendet. Da in den Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und zur exekutiven Funktion das Langzeitgedächtnis nicht vornehmlich beansprucht wird, wurden hier keine unterschiedliche Versionen benötigt.

Für die Quantifizierung der Gedächtnisleistung wurde der VLMT verwendet, in dem sowohl für die Konsolidierungsleistung als auch für die Wiedererkennungsleistung ein maximaler Score von 15 Punkten erreicht werden kann. Die durchschnittlichen Mittelwerte für diese Leistungen lagen mit 10,1 ($SD = 3,3$) und 11,7 ($SD = 3,4$) bei Baseline vor allem in der Wiedererkennungsleistung bereits auf einem hohen Niveau. Erreichte ein Proband schon bei Baseline eine Punktzahl von 14 oder 15 Punkten, war eine starke Verbesserung bei Follow-up nicht mehr möglich. Dieses Phänomen wird in der Testtheorie als Deckeneffekt bezeichnet [38]. Aufgrund des Deckeneffekts könnten die Verbesserungen der Gedächtnisleistung einiger Probanden durch die VLMT-Scores nicht erfasst worden sein.

Aufgrund von normierten Umgebungsbedingungen und einer festgelegten Test- und Untersuchungsreihenfolge konnten über die Stimmungsparameter hinausgehende äußere Einflüsse auf die Testergebnisse weitestgehend ausgeschlossen werden.

4.3.5 Compliance

Die CR-Gruppe zeigte in der Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Gewichtsverlust. Ein Grund dafür war mangelnde Compliance. Dies ist am Antwortverhalten der CR-Gruppe im Evaluationsbogen zu erkennen, in welchem nur gut zwei Drittel der Probanden überhaupt angaben, sich während der Studie gesünder beziehungsweise anders ernährt zu haben als vor der Studie. Ein Erfolg der CR-Intervention ist trotzdem daran zu erkennen, dass der physiologische Anstieg des Körperfettanteils im Alter, der in der Kontrollgruppe wie erwartet zu beobachten war, in der CR-Gruppe während der Intervention nicht auftrat.

Des Weiteren zeigt die durchschnittlich geringe Gewichtsabnahme in der CR-Gruppe, dass mit den angewendeten Interventionsmethoden unter Alltagsbedingungen das Erreichen einer 30%igen Kalorienreduktion problematisch ist. Trotz individueller Ernährungsberatung und Gruppenschulungen fiel die Einhaltung der vorgegebenen Diät der Hälfte der CR-Probanden in der Studie schwer. Da in der vorliegenden Studie die Planung und Zubereitung ihrer Mahlzeiten

den Probanden oblag, konnten Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und Kalorienzufuhr nicht direkt kontrolliert werden. Im Vergleich dazu erreichen andere CR-Studien durch individuell vorbereitete Mahlzeiten höhere Werte bei der Gewichtsreduktion [70]. Die Autoren *Das et al.* zeigen, dass eine solche CR-Methode innerhalb von sechs Monaten zu einer 10,4%igen Gewichtsabnahme und einer 23,3%igen Körperfettreduktion führen kann [39]. Im Anschluss an diese aufwendige Intervention waren die Probanden weitere sechs Monate dazu angehalten, die kalorienreduzierte Diät nach persönlicher Ernährungsberatung und Gruppenschulungen durch selbstständige Nahrungszubereitung weiter einzuhalten. Während dieser mit der in dieser Arbeit untersuchten Studienintervention vergleichbaren Studienphase nahmen die Probanden wieder an Gewicht zu: Am Ende der Gesamtintervention hatte sich die Gewichtsreduktion auf 7,8 % und die Körperfettveränderung auf 17,0 % verringert. Dies zeigt, dass auch in diesem Probandenkollektiv die Compliance schwächer war, sobald die Probanden die Ernährungsumstellung selbstständig durchführen sollten.

Eine vergleichbare Problematik zeigte sich in einer weiteren Interventionsstudie, in der Probanden über zwölf Wochen durch Kalorienreduktion und Bewegungssteigerung ihr Gewicht reduzieren sollten [27]. Methodisch ähnelte diese Studie der in dieser Arbeit ausgewerteten Studie, da die Lebensstilveränderungen ebenfalls durch Ernährungsberatungen und -schulungen herbeigeführt werden sollten. Trotz einer etwas höheren Kontaktfrequenz zwischen Probanden und Studienmitarbeitern (alle vier Wochen) als in der hier ausgewerteten Studie, wurde am Ende der Intervention durchschnittlich keine Gewichtsveränderung festgestellt. Trotzdem ließ sich in der kombinierten Diät-Sport-Studie eine signifikante Verringerung des durchschnittlichen Nüchterninsulinspiegels und des HOMA-Indexes nachweisen. Dies zeigt, dass Interventionen auch ohne statistisch signifikante Gewichtsreduktion zu positiven Veränderungen im Metabolismus führen können. Dies ist auch in der der Arbeit zugrunde liegenden Studie zum Beispiel an der Veränderung des Körperfettanteils zu erkennen.

Die dreimonatige Intervention der beschriebenen Pilotstudie führte trotz vergleichbarer Methodik zu einer stärkeren Gewichtsabnahme als die hier ausgewertete Studie [159]. Möglicherweise fiel es den Probanden leichter, sich über den kürzeren Interventionszeitraum an die vorgegebenen diätetischen Einschränkungen zu halten. In zukünftigen Studien könnte zum einen eine stark erhöhte Kontaktfrequenz zwischen Ernährungsberatern und Probanden angestrebt werden, um die Compliance auch über den längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Zum anderen könnte eine Zwischenerhebung nach drei Monaten den Verlauf der kognitiven Funktionen und der physiologischen Parameter während der Intervention näher bestimmen.

Eine tägliche Versorgung der Probanden mit individuell zubereiteten Mahlzeiten zum Erreichen einer verstärkten Compliance war in der hier durchgeführten Studie aufgrund des immensen Mehraufwandes nicht vorgesehen. Auch im Nachhinein betrachtet war die Notwendigkeit eines solchen Verfahrens nicht unbedingt gegeben, da bereits die hier beobachtete Gewichtsabnahme positive Effekte auf die Entwicklung der kognitiven Leistungen zeigte. Für eine Validierung der Ergebnisse könnten jedoch die Effekte eines strengeren CR-Regimes untersucht werden.

Hervorzuheben ist die Frage nach der Präventionswirksamkeit einer CR-Intervention gegen die Entwicklung eines kognitiven Leistungsverlustes, die hinter der Studienhypothese steckt. Im klinischen Alltag kann eine tägliche Mahlzeitenversorgung von Patienten, wie in anderen Studien durchgeführt, als unrealistisch angesehen werden. Hingegen zeigt der Interventionserfolg in der hier durchgeführten Studie Effekte präventiver Maßnahmen auf, deren Umsetzung in der täglichen Routine älterer Menschen realistisch wäre.

4.3.6 Zuverlässigkeit von Probandenangaben und -verhalten

Bei der Auswertung von Fragebögen wie in dieser Studie zur Quantifizierung von Stimmungsparemtern und zur Evaluation der Compliance muss beachtet werden, dass die Beantwortung der Fragen durch die Probanden selbst subjektiv ist und die Ergebnisse von den Probanden bewusst und unbewusst beeinflussbar sind. Bei der medizinischen Anamnese muss von der Aufrichtigkeit und Vollständigkeit der Angaben durch die Probanden ausgegangen werden. Ebenso gilt dies für die Einhaltung der Anweisung, das individuelle Bewegungsverhalten während der Studie nicht zu verändern.

Verzerrungen dieser Art fallen in einer relativ kleinen Stichprobe umso stärker ins Gewicht und sind als mögliche Störgröße in der ausgewerteten Studie nicht auszuschließen. Da diese Verzerrungen nicht objektivierbar sind, werden sie in dieser Arbeit nicht betrachtet.

4.3.7 Studiendesign

Der Studie wurde ein kontrolliertes, experimentell prospektives Studiendesign zugrunde gelegt, welches zur Überprüfung von Hypothesen in Bezug auf die medizinische Wirksamkeit einer Interventionsmethode bevorzugt verwendet wird, da es den Einfluss von Störfaktoren minimiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert um einen „Selection bias“ zu vermeiden. Die Verhinderung eines „Information bias“ konnte mittels Verblindung der Untersucher in weiten Teilen erreicht werden, war aber auf Probandenseite aufgrund der Natur der Intervention nicht vollständig möglich. Die Probanden der CR-Gruppe konnten aufgrund der Interventionsart und der Information über die Studienhypothese möglicherweise auf die Gruppenzugehörigkeit und -hypothese schließen.

4.3.8 Kontrollgruppe

Das Generieren einer zuverlässigen Kontrollgruppe war in der vorliegenden Studie nur unter Vorbehalt möglich. Durch eine „Scheinernährungsberatung“ wurde der Effekt verringert, dass die vermehrte Aufmerksamkeit, die den CR-Probanden während der Studie durch die Einzelberatungen und Gruppenschulungen zuteil wurde, die Testleistungen beeinflusst. Die „Scheinernährungsberatung“ sollte die Kontrollprobanden in der Beibehaltung ihrer bisherigen Ernährungsgewohnheiten bestärken. Trotzdem geben die Verteilung der Gewichtsabnahmen in den Gruppen und das Antwortverhalten im Evaluationsfragebogen Anlass zu der Vermutung, dass einige Kontrollproban-

den die Studienteilnahme zum Anlass nahmen ihre Ernährung umzustellen und ihr Gewicht zu reduzieren. Die hier angewandte a-posteriori Gruppeneinteilung nach BMI-Veränderung stellte eine mögliche Lösung für die Problematik dar.

Wie in Abschnitt 2.1 erläutert, sind die beiden hier ausgewerteten Gruppen Teil einer größeren Studie, in der eine Kontrollgruppe mit unterschiedlichen Interventionsgruppen verglichen wird. Da die weiteren Interventionsgruppen Nahrungsergänzungsmittel in Kapselform erhielten, war die Einnahme von Sonnenblumenölkapseln Teil der Kontrollintervention. Die Kapselinnahme verstärkt den Placeboeffekt der Scheinintervention in der Kontrollgruppe, da alle Studienteilnehmer über die Forschungshypothese informiert waren, nach der eine tägliche Einnahme der Verum-Kapseln zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen führt.

Um die Vergleichbarkeit der CR- und Kontrollgruppe zu gewährleisten, nahmen auch die Probanden der CR-Gruppe während der sechsmonatigen Studiendauer Sonnenblumenölkapseln ein. Ein positiver Effekt der Kapselinnahme auf die Compliance der CR-Probanden könnte sein, dass sie dadurch täglich an die Studienteilnahme und damit an die vorgeschriebenen Ernährungsmodifikationen erinnert wurden.

4.3.9 Statistische Limitationen

Die Aufteilung der Probanden in die BMI-Gruppen nach Datenansicht wurde in dem Bewusstsein vorgenommen, dass dieses Vorgehen methodische Schwächen beinhaltet, da es rein datengetrieben ist, und die Anzahl der Subgruppenanalysen weiter erhöht wird. Die Auswertungen nach BMI-Gruppeneinteilung haben aus diesem Grund explorativen Charakter. Es muss in diesem Zusammenhang bedacht werden, dass Probanden, die eine geringe Gewichtszunahme beziehungsweise -abnahme während der Studie zeigten, durch den Split bei 0 kg Gewichtsveränderung in zwei unterschiedliche Gruppen getrennt wurden, obwohl ihre Gewichtsveränderungen sich tatsächlich ähnlicher sind als zwischen Probanden mit geringer Gewichtsabnahme und starker Gewichtsabnahme, die durch die Einteilung derselben Gruppe zugeteilt wurden (vergleiche [98]). Eine Rechtfertigung des Vorgehens ist, dass der Split bei 0 kg Körpergewichtsveränderung einen natürlichen, aussagekräftigen Grenzpunkt darstellt. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass durch die Gruppeneinteilung a posteriori die Randomisierung aufgehoben ist und dadurch Verzerrungen der Ergebnisse möglich sind. Es ist beispielsweise wahrscheinlich, dass sich die Probanden der BMI⁻-Gruppe beziehungsweise der BMI⁺-Gruppe in Parametern wie Motivation unterscheiden. Die gleichmäßige Verteilung aller erhobenen Stimmungsparameter und demografischen Daten in den beiden Gruppen spricht jedoch für eine Ähnlichkeit der Gruppen und gegen einen deutlichen Bias.

Eine Effektstärkenanalyse wurde a priori für die Outcome-Variable verbale Gedächtnisbildung durchgeführt. Dieser lagen die Ergebnisse der Pilotstudie zugrunde. Bei einer erwarteten Verbesserung der Konsolidierungsleistung um 15 % in der Interventionsgruppe, einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und einer Power von 80 % wurde die benötigte Fallzahl mit 40 Probanden pro Gruppe berechnet. Die vorliegende Arbeit untersuchte eine etwas geringere Stichprobengröße.

Dies muss hinsichtlich Generalisierbarkeit und Interpretation der dargestellten Ergebnisse beachtet werden. Für die Fragestellungen hinsichtlich exekutiver Funktion und Arbeitsgedächtnis sowie für die Zusammenhänge zwischen Blutparametern und Testleistungen wurde keine Poweranalyse durchgeführt. Aus diesem Grund haben Auswertungen in diesem Bereich explorativen Charakter. Es können deshalb zwar keine endgültigen und beweisenden Schlussfolgerungen aus den dargestellten Ergebnissen gezogen werden, aber die Arbeit konnte zur Generierung neuer Hypothesen führen, die in weiteren Untersuchungen überprüft werden müssen.

Die Tests, mit deren Hilfe die Erfüllung der formalen Bedingungen für parametrische Tests untersucht wurde, schließen Verletzungen dieser Bedingungen nicht endgültig aus. Die Ergebnisse der parametrischen Tests sollten deshalb mit Vorsicht betrachtet und interpretiert werden. Die verwendeten parametrischen Tests wie zum Beispiel die Kovarianzanalysen gelten jedoch als relativ robust gegen mögliche Verletzungen der formalen Bedingungen.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Studienergebnisse geben mehrfach Hinweise darauf, dass eine Gewichtsabnahme bei gesunden, mäßig übergewichtigen älteren Menschen zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen führen kann. Die Ergebnisse aus Tiermodellen, nach denen eine CR-Intervention auch bei Beginn im fortgeschrittenen Alter zu Verbesserungen in Lerntests führt, sowie die Ergebnisse der Pilotstudie wurden somit bestätigt. Wie aufgrund von anderen Studienergebnissen angenommen, werden Veränderungen des Glukose/Insulinstoffwechsels als potentielle Mechanismen bestätigt, die im Hippocampus zu verbesserter Gedächtnisfunktion führen. Weiterhin konnten die Annahmen bekräftigt werden, dass ein modifizierter Entzündungstoffwechsel, zum Beispiel durch Verringerung des Körperfettgewebes, eher die exekutiven Funktionen, die dem präfrontalen Cortex zugeschrieben werden, verbessert. Die voneinander getrennten anatomischen Korrelate der kognitiven Funktionen erklären die unterschiedlichen Wirkmechanismen.

Ein Überblick des gesamthypothetischen Zusammenhangs zwischen CR und den Veränderungen kognitiver Funktionen einschließlich deren zugrunde liegenden Wirkmechanismen sowie anatomischen Angriffspunkten ist in Abbildung 4.2 dargestellt.

Eine diätetische Gewichtsreduktion hat heute schon einen hohen Stellenwert in den Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer und anderer internistischer Erkrankungen. Die Ergebnisse zeigen, dass solche Präventionsmaßnahmen möglicherweise auch in Bezug auf dementielle Erkrankungen relevant sein können. Vor allem Personen mit leicht erhöhtem kardiovaskulärem Risiko könnten in Bezug auf die Prävention eines kognitiven Abbaus im Alter durch eine mäßige Gewichtsabnahme profitieren.

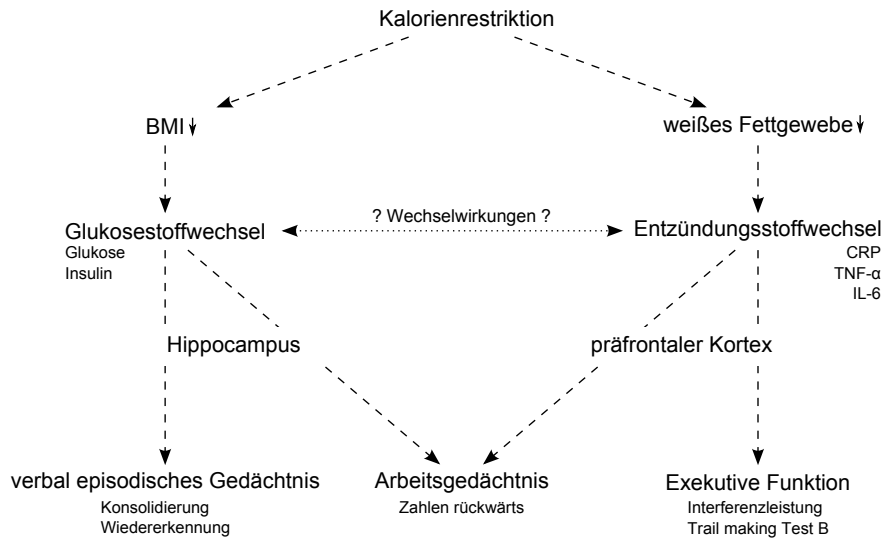


Abbildung 4.2: Aus den Studienergebnissen abgeleitete Gesamthypothese für Zusammenhänge zwischen CR und kognitiven Funktionen

4.4.1 Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Lebensstilmodifikationen

Aus den Ergebnissen ergeben sich weitere Forschungsfragestellungen. In anderen Studien wurde gezeigt, dass das Demenzrisiko von genetischen Faktoren wie zum Beispiel ApoE, BDNF und COMT abhängt [123, 129]. Eine prospektive Studie weist auf Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Kalorienzufuhr in Bezug auf das AD-Risiko hin. In der Studie ging eine erhöhte Kalorienzufuhr mit einem erhöhten AD-Risiko einher, wenn gesunde Probanden betrachtet werden, die das Apolipoprotein E- ϵ 4-Allel (ApoE- ϵ 4) tragen [95]. An einer kleinen Stichprobe konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Wirksamkeit präventiver Lebensstilveränderungen auf die Verlangsamung eines kognitiven Abbaus ebenfalls von diesen genetischen Faktoren beeinflusst wird: Bei genetischen Untersuchungen der Probanden der bereits erwähnten Pilotstudie stellte sich heraus, dass die Probanden, die im COMT-Gen den als hoch-risikoreich eingestuften Genotyp Val/Val tragen, verstärkt von Lebensstilmodifikationen – wie zum Beispiel CR – im Sinne einer Verbesserung der Gedächtnisleistung profitieren [160]. Es wäre aufschlussreich, weitere Interaktionen zwischen Genotypen und Umweltfaktoren in interventionellen Studien an größeren Stichproben zu untersuchen.

4.4.2 CR-Intervention bei anderen Probandenkollektiven

Nachdem die positive Beeinflussung der kognitiven Leistung durch Gewichtsreduktion in dieser Studie an gesunden Älteren gezeigt wurde, kann in weiterführenden Forschungsfragestellungen der Effekt einer vergleichbaren Intervention an kognitiv bereits leicht beeinträchtigten Patien-

ten (MCI) und Patienten mit bereits diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen (zum Beispiel AD) untersucht werden. Um die aus dieser Studie heraus entwickelte Hypothese, nach der vor allem Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko von CR-Interventionen profitieren, zu überprüfen, könnten weitere Probandenkollektive wie zum Beispiel IGT-Patienten oder Patienten mit einem essentiellen Hypertonus oder einer Dyslipoproteinämie genauer untersucht werden.

Neben der Erforschung der Effekte von CR auf gesunde Prozesse im Gehirn wurde an Tiermodellen bereits untersucht, welche Einflüsse CR auf das Gehirn bei akuten ZNS-Schädigungen und chronisch-neurodegenerativen Erkrankungen hat. In Ratten, die unter Intervallfasten gehalten wurden, zeigten hippocampale Neurone eine höhere Resistenz gegenüber durch Kainat induzierte metabolische Exzitotoxizität. Als Resultat wiesen die CR-Tiere geringere Defizite im räumlichen Gedächtnis auf. Dies ist interessant, da die in diesem Experiment geschädigten hippocampalen Pyramidenzellen auch bei AD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen zu Schaden kommen und bei beiden Prozessen die Aktivierung des gleichen Glutamatrezeptors beteiligt ist [22]. Auch bei einem Kainatversuch, bei dem Ratten in fortgeschrittenem Alter erst kurz vor der Behandlung auf CR gesetzt wurden, zeigte die Intervention einen protektiven Effekt auf die Neurone [164]. Dies spricht dafür, dass auch eine kurzfristige Kalorienreduktion zytoprotektive Effekte auslöst.

Weiter wurden protektive Effekte von CR auf die Alzheimererkrankung in Nagetiermodellen untersucht, bei denen durch Genmutationen ein AD-ähnliches Krankheitsbild induziert wurde. Zhu [167] zeigte in einem solchen Mausmodell, dass durch CR die negativen Effekte einer Presenilin-1-Mutation abgeschwächt wurden. Halagappe [66] wies in einem ähnlichen AD-Mausmodell verbesserte Lern- und Gedächtnisleistungen sowohl in einer CR- als auch in einer IF-Gruppe nach. Das pathognomonische β -Amyloid war jedoch nur in der CR-Gruppe reduziert, was für weitere unbekannte durch IF induzierte Mechanismen spricht, die zu der verbesserten Hirnleistung führten. Auch andere Studien zeigten, dass CR im AD-Mausmodell zu einer geringeren A β -Akkumulation im Gehirn führte [149]. Ein weiteres transgenes AD-Mausmodell zeigte unter CR weniger α -Plaques und geringere Astrozytenaktivierung [119].

Geht man von der Annahme aus, dass unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen sich in ihren molekularen und zellulären Schädigungsmechanismen ähneln, sind auch Ergebnisse aus Studien an anderen Tiermodellen von Interesse. So konnte nach induziertem Schlaganfall bei CR-Mäusen weniger kortikaler und striataler Zellschaden festgestellt werden und die Tiere zeigten ein besseres funktionelles Outcome als die normal gefütterten Mäuse [165]. Dies konnte bei Tieren gezeigt werden, die eine generelle Futterrestriktion erhalten hatten, und auch bei solchen, denen man 2-Desoxyglukose (nicht metabolisierbare „Glukose“) verabreicht hatte. Durch beide Interventionen wurde in Striatumzellen das zellprotektive Hitzeschockprotein-70 (HSP-70) in vivo erhöht. Bei Mäusen, jedoch auch im Affenmodell, wurde der positive Effekt einer Ernährungsrestriktion in einem Parkinson-ähnlichen Krankheitsbild gezeigt. Mäuse unter Intervallfastenbedingungen [46] sowie Affen, die eine CR-Diät erhielten [103], zeigten einen längeren

Erhalt der dopaminergen Neurone und eine verbesserte motorische Funktion.

Insgesamt ist festzuhalten, dass eine kalorienreduzierte Fütterung im Tiermodell nicht nur bei gesunden Tieren zu verbesserten Lern- und Gedächtnisleistungen führt, sondern auch protektive Effekte bei Erkrankungen zeigt, die beim Menschen mit dem Verlust von kognitiven Funktionen einhergehen. Eine CR-Intervention könnte also auch bei Patienten, die unter neurodegenerativen Erkrankungen leiden, eine Verbesserung der Prognose und damit eine tertiäre Präventionsmaßnahme darstellen. Dies sollte an entsprechenden Patientenkollektiven untersucht werden. Allerdings ist bei Patienten, die bereits an einer fortgeschrittenen AD leiden, aufgrund der Gefahr einer Mangelernährung eine CR kritisch zu betrachten.

4.4.3 Andere Lebensstilmodifikationen

Neben reinen CR-Interventionen ist auch der Effekt von weiteren Maßnahmen zur Gewichtsreduktion oder deren Kombination in Bezug auf die kognitive Leistungsveränderung im Alter von Interesse. Vor allem in Anbetracht der durchschnittlich schwachen Compliance in der vorliegenden Studie sollten weitere Methoden untersucht werden, die beim gesunden Älteren möglicherweise eine konsequentere Gewichtsabnahme herbeiführen. Einerseits könnte eine CR-Intervention mit verstärkter sportlicher Betätigung kombiniert werden, andererseits sind alternative Ernährungsregime zu prüfen. Im Tiermodell wird häufig das intermittierende Fasten verwendet, obwohl diese Form der Ernährungsmodifikation insgesamt nicht mit einer reduzierten Kalorienzufuhr einhergeht. Trotzdem konnten unter IF positive Effekte auf kognitive Funktionen gezeigt werden, die mit denen unter Kalorienrestriktion vergleichbar sind [88]. Analog zu IF-Tiermodellen könnte am Menschen untersucht werden, ob sich die Verlängerung des zeitlichen Abstandes zwischen Mahlzeiten und damit die Beschränkung der Nahrungsaufnahme auf ein- bis zweimal pro Tag ähnlich positiv auf die kognitive Leistung auswirkt wie eine Kalorienreduktion. Die Alltagstauglichkeit und soziale Kompatibilität einer solchen Ernährungsumstellung ist allerdings fraglich.

4.4.4 CR-Mimetika

Eine in der ausgewerteten Studie deutlich erkennbare Problematik ist die eingeschränkte Compliance hinsichtlich veränderter Ernährungsvorschriften. Deshalb stellt sich die Frage, ob die positiven Effekte einer CR-Intervention möglicherweise auch ohne Veränderung von lebenslang entwickelten Verhaltensweisen zu erreichen ist. Die Entwicklung sogenannter CR-Mimetika verfolgt das Ziel Medikamente herzustellen, die im Körper die CR-typischen Hormesis-Reaktionen auslösen sollen. Wie in Abschnitt 1.3 beschrieben führt die leichte Stressreaktion zu einer langfristigen Erhöhung der Widerstandsfähigkeit des Organismus.

Ein möglicher Angriffspunkt für CR-Mimetika ist die Hemmung des Glykolyseprozesses. Ein Beispiel aus dieser Gruppe ist 2-Desoxyglukose (2-DG), welches bisher an Nagetieren lebensverlängernde Effekte und verbessertes Outcome nach induziertem Schlaganfall gezeigt hat. Diese Effekte sind mit denen einer herkömmlichen Kalorienreduktion vergleichbar [88]. Tierstudien,

die die Sicherheit von 2-DG untersuchten, zeigten jedoch toxische Effekte und ein erhöhtes Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Auch wenn 2-DG aus diesem Grund beim Menschen nicht anwendbar ist, werden weitere Angriffsmöglichkeiten im Glykolyseprozess als Ziele von CR-Mimetika untersucht. Es kommt zum Beispiel die Hemmung von Glukosetransportern oder Enzymreaktionen (zum Beispiel die Hexokinase-Reaktion der Glykolyse) in Frage [79].

Weitere potentielle CR-Mimetika modulieren den Lipidstoffwechsel (speziell Leptin, Adiponektin) oder greifen auf genetischer Ebene an den Sirtuinen an. Als Beispielsubstanz soll Resveratrol angeführt werden, ein Polyphenol, das in Tierstudien mit CR vergleichbare lebensverlängernde Effekte gezeigt hat und Zellen *in vitro* vor verschiedenen Stressoren wie Strahlung, oxidativem Stress und Ischämie schützt. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass Resveratrol, welches vor allem in der Schale roter Weintrauben zu finden ist, beim Menschen das Risiko mehrerer altersassoziierter Erkrankungen senken kann [79].

Weitere Experimente müssen nun folgen, um die Effekte der genannten CR-Mimetika auch auf kognitive Leistungen zu untersuchen. Eine solche Studie ist der in Abschnitt 2.1 erwähnte Studienarm der in dieser Arbeit ausgewerteten Studie, in welchem die Probanden täglich Resveratrolkapseln zu sich nehmen. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests und die physiologischen Parameter dieser Interventionsgruppe sollen wie in der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen werden.

Der Nutzen medikamentöser Behandlungen mit CR-Mimetika muss jedoch kritisch evaluiert werden, da die Substanzen in zentrale Energiestoffwechselprozesse eingreifen und damit immer mit den Risiken unerwünschter Arzneimittelwirkungen einhergehen.

Es ist hervorzuheben, dass von einer kontrollierten mäßigen CR-Intervention, wie sie in der ausgewerteten Studie angewendet wurde, keinerlei schädliche Nebenwirkungen für den Organismus zu erwarten sind. Weiterhin stellt eine solche Intervention einen relativ geringen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar. In Kombination mit den in der Studie beobachteten Verbesserungen der kognitiven Funktionen bedeutet dies, dass eine mäßige Gewichtsreduktion eine sinnvolle und dabei unbedenkliche Präventionsmaßnahme darstellt, die dem kognitiven Abbau im Alter entgegenwirken kann.

Zusammenfassung

Hintergrund Die steigende Prävalenz dementieller Erkrankungen stellt eine enorme soziale und ökonomische Belastung der deutschen Gesellschaft dar. Da gegenwärtig keine kurativen Therapieoptionen der Demenz zur Verfügung stehen, müssen präventive Maßnahmen entwickelt werden, die den Abbau kognitiver Funktionen im Alter aufhalten können. In Tierexperimenten konnte eine 30-50%ige Kalorienreduktion (CR) mit einer Leistungsverbesserung in kognitiven Tests assoziiert werden. Als Wirkmechanismen dieser kognitiven Verbesserungen durch CR kommen eine Optimierung des Glukose-/Insulinstoffwechsels sowie eine Reduktion der peripheren Entzündungsmediatoren in Betracht.

Aufbauend auf eine Pilotstudie der Universität Münster, die erstmals am Menschen eine Verbesserung der verbal-episodischen Gedächtnisleistung durch CR-Intervention zeigen konnte, wurden diese Ergebnisse an einer weiteren Stichprobe überprüft. Zusätzlich wurden die Effekte von CR auf weitere kognitive Leistungen – exekutive Funktion und Arbeitsgedächtnis – untersucht.

Methoden Im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Längsschnittstudie wurde der Einfluss von CR auf die kognitive Leistung gesunder, älterer (50-80 Jahre), leicht übergewichtiger Probanden (BMI 24-32) untersucht. Die Interventionsgruppe ($n = 34$) führte eine sechsmonatige Kalorienreduktion unter Anleitung einer Ernährungsberaterin durch und wurde mit einer Kontrollgruppe ($n = 27$) verglichen. Die Testungen zu Studienbeginn und Studienabschluss bestanden aus neuropsychologischen Tests (VLMT für verbal-episodische Gedächtnisleistung, Trail making Test B (TMT-B) und Farbe-Wort-Interferenz-Test für exekutive Funktion, Zahlen rückwärts für Arbeitsgedächtnisleistung), Fragebögen, einer medizinischen Untersuchung mit bioelektrischer Impedanzanalyse und Laboranalysen (insbesondere Glukose-/Insulin- und Entzündungsparameter).

Die statistischen Analysen wurden in einem Intention-to-treat-Ansatz für die ursprünglichen Interventionsgruppen durchgeführt. Aufgrund von mangelhafter Compliance, die in keiner statistisch signifikanten Gewichtsreduktion der CR-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe resultierte, wurde zusätzlich im Rahmen einer explorativen Datenanalyse eine weitere Gruppeneinteilung eingeführt: Probanden, die während der Studie an Gewicht abgenommen hatten (BMI⁻-Gruppe), wurden mit Probanden, die während der Studie an Gewicht zugenommen hatten (BMI⁺-Gruppe), verglichen.

Ergebnisse Die Ergebnisse zeigen, dass eine Gewichtsabnahme mit besseren Leistungen des verbalen Gedächtnisses verbunden war. Es bestand eine Korrelation zwischen der Abnahme des Körpergewichts und der Verbesserung der Gedächtnisleistung (Konsolidierungsleistung: $p = 0,034$). Physiologisch zeigten diese diätassozierten Verbesserungen Zusammenhänge mit positiven Veränderungen im Glukosestoffwechsel ($p = 0,008$).

Die exekutive Funktion wurde durch die sechsmonatige CR-Intervention beziehungsweise Gewichtsabnahme ebenfalls positiv beeinflusst. Sie verbesserte sich im Gruppenvergleich in der CR- ($p = 0,017$) beziehungsweise BMI⁻-Gruppe ($p = 0,035$) gegenüber Kontrollbedingungen, wenn für Kovariaten adjustiert wurde, die die Stimmung und das kardiovaskuläre Risiko messen. Korrelationen bestanden zwischen der Verbesserung der Testleistungen und der BMI-Veränderung (TMT-B: statistischer Trend) beziehungsweise der Veränderung des Körperfettanteils (Interferenz: $p = 0,026$). Die Verbesserungen der exekutiven Funktionen gingen mit positiven Veränderungen im Entzündungsstoffwechsel einher (Interleukin-6: $p = 0,005$, TNF- α und hsCRP: statistische Trends).

Eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses in der BMI⁻-Gruppe gegenüber der BMI⁺-Gruppe deutete sich in statistischen Trends an. Sowohl Veränderungen im Glukose- als auch im Entzündungsstoffwechsel kommen im Zusammenhang mit der Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses bei Gewichtsabnahme als Mechanismen in Frage.

Schlussfolgerung Die Studie liefert Hinweise, dass eine mäßige Gewichtsreduktion bei gesunden, älteren Probanden eine kostengünstige und gesundheitlich unbedenkliche Präventionsmaßnahme darstellt, die vor kognitivem Abbau im Alter und damit perspektivisch auch vor der Entwicklung dementieller Erkrankungen schützen kann. Die Ergebnisse legen eine Grundlage für die Aufnahme der Gewichtsoptimierung in die Leitlinien zur Prävention von dementiellen Erkrankungen. Kausale Zusammenhänge sollten an interventionellen Studien mit stärkerer tatsächlicher Gewichtsabnahme überprüft und die entwickelten Hypothesen bezüglich der Mechanismen weitergehend untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Adair J G. The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact. *Journal of Applied Psychology*: 1984. 69(2):334–345.
- [2] Adams M M, Shi L, Linville M C, et al.. Caloric restriction and age affect synaptic proteins in hippocampal CA3 and spatial learning ability. *Experimental neurology*: 2008. 211(1):141–9.
- [3] Amiel S A. Nutrition of the brain: macronutrient supply. *The Proceedings of the Nutrition Society*: 1994. 53(2):401–5.
- [4] Amor S, Puentes F, Baker D, van der Valk P. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*: 2010. 129(2):154–69.
- [5] Armeni T, Pieri C, Marra M, Saccucci F, Principato G. Studies on the life prolonging effect of food restriction: glutathione levels and glyoxalase enzymes in rat liver. *Mechanisms of ageing and development*: 1998. 101(1-2):101–10.
- [6] Baddeley A. Working memory and language: an overview. *Journal of communication disorders*: 2003. 36(3):189–208.
- [7] Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*: 2004. 79(2):235–51.
- [8] Bäumler G. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop, Handanweisung*. Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen, Toronto, Zürich: 1985.
- [9] Beck A T. Beck Depression Inventory. *Depression*: 1961. 2006(20/11):2–4.
- [10] Bellush L L, Wright A M, Walker J P, Kopchick J, Colvin R A. Caloric restriction and spatial learning in old mice. *Physiology & behavior*: 1996. 60(2):541–7.
- [11] Beydoun M A, Beydoun H A, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*: 2008. 9(3):204–18.

- [12] Bickel H. Die Epidemiologie der Demenz. In: *Reihe "Das Wichtigste - Informationsblätter"*. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Berlin: 2010.
- [13] Bishop N A, Lu T, Yankner B A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*: 2010. 464(7288):529–35.
- [14] Black P H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Medical hypotheses*: 2006. 67(4):879–91.
- [15] Blacker D, Lee H, Muzikansky A, et al.. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Archives of neurology*: 2007. 64(6):862–71.
- [16] Blum S, Aviram M, Ben-Amotz A, Levy Y. Effect of a Mediterranean meal on postprandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Annals of nutrition & metabolism*: 2006. 50(1):20–4.
- [17] Bodkin N L, Alexander T M, Ortmeier H K, Johnson E, Hansen B C. Mortality and morbidity in laboratory-maintained Rhesus monkeys and effects of long-term dietary restriction. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*: 2003. 58(3):212–9.
- [18] Bodles A M, Barger S W. Cytokines and the aging brain - what we don't know might help us. *Trends in neurosciences*: 2004. 27(10):621–6.
- [19] Bordone L, Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nature reviews. Molecular cell biology*: 2005. 6(4):298–305.
- [20] Bronner L L, Kanter D S, Manson J E. Primary prevention of stroke. *The New England journal of medicine*: 1995. 333(21):1392–400.
- [21] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*: 2001. 414(6865):813–20.
- [22] Bruce-Keller A J, Umberger G, McFall R, Mattson M P. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Annals of neurology*: 1999. 45(1):8–15.
- [23] Cadenas E, Davies K J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free radical biology & medicine*: 2000. 29(3-4):222–30.
- [24] Cavallini G, Donati A, Gori Z, Bergamini E. Towards an understanding of the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Current aging science*: 2008. 1(1):4–9.

- [25] Cefalu W T, Wagner J D, Wang Z Q, et al.. A study of caloric restriction and cardiovascular aging in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*): a potential model for aging research. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*: 1997. 52(1):B10–9.
- [26] Chakrabarty P, Jansen-West K, Beccard A, et al.. Massive gliosis induced by interleukin-6 suppresses Abeta deposition in vivo: evidence against inflammation as a driving force for amyloid deposition. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*: 2010. 24(2):548–59.
- [27] Chihara H, Kawase R, Otsubo Y, Hiraizumi Y, Takeshita T. Effect of insulin resistance improvement due to lifestyle intervention on overweight perimenopausal Japanese women: a preliminary study. *Journal of Nippon Medical School = Nihon Ika Daigaku zasshi*: 2008. 75(1):15–22.
- [28] Chung H Y, Kim H J, Kim J W, Yu B P. The inflammation hypothesis of aging: molecular modulation by calorie restriction. *Annals of the New York Academy of Sciences*: 2001. 928:327–35.
- [29] Cole G M, Frautschy S A. The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer’s Disease. *Experimental gerontology*: 2007. 42(1-2):10–21.
- [30] Colman R J, Anderson R M, Johnson S C, et al.. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science (New York, N.Y.)*: 2009. 325(5937):201–4.
- [31] Convit A. Links between cognitive impairment in insulin resistance: an explanatory model. *Neurobiology of aging*: 2005. 26 Suppl 1:31–5.
- [32] Cook C I, Yu B P. Iron accumulation in aging: modulation by dietary restriction. *Mechanisms of ageing and development*: 1998. 102(1):1–13.
- [33] Cotter V T. The burden of dementia. *The American journal of managed care*: 2007. 13 Suppl 8:S193–7.
- [34] Cournot M, Marquié J C, Ansiau D, et al.. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*: 2006. 67(7):1208–14.
- [35] Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer’s disease: age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiology of aging*: 2005. 26 Suppl 1:65–9.
- [36] Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Archives of neurology*: 2009. 66(3):300–5.
- [37] Craft S, Watson G S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet neurology*: 2004. 3(3):169–78.

- [38] Cramer D, Howitt D. *The Sage Dictionary of Statistics: A Practical Resource for Students in the Social Sciences*. Sage Publications Ltd: 2004.
- [39] Das S K, Gilhooly C H, Golden J K, et al.. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*: 2007. 85(4):1023–30.
- [40] de la Monte S M, Wands J R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *Journal of diabetes science and technology*: 2008. 2(6):1101–13.
- [41] de la Torre J C. Alzheimer's disease is incurable but preventable. *Journal of Alzheimer's disease*: 2010. 20(3):861–70.
- [42] Dehmelt H. Re-adaptation hypothesis: explaining health benefits of caloric restriction. *Medical hypotheses*: 2004. 62(4):620–4.
- [43] Deutsche Gesellschaft für Ernährung eV. Der neue DGE-Ernährungskreis. 2004. In: DGEInfo. Internetdokument. Zuletzt abgerufen: 29.04.2012. <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=413>.
- [44] Dik M G, Jonker C, Comijs H C, et al.. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes care*: 2007. 30(10):2655–60.
- [45] Drag L L, Bieliauskas L a. Contemporary review 2009: cognitive aging. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*: 2010. 23(2):75–93.
- [46] Duan W, Mattson M P. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Journal of neuroscience research*: 1999. 57(2):195–206.
- [47] Dubey A, Forster M J, Lal H, Sohal R S. Effect of age and caloric intake on protein oxidation in different brain regions and on behavioral functions of the mouse. *Archives of biochemistry and biophysics*: 1996. 333(1):189–97.
- [48] Dwyer J. Starting down the right path: nutrition connections with chronic diseases of later life. *The American journal of clinical nutrition*: 2006. 83(2):415S–420S.
- [49] Dziedzic T. Systemic inflammatory markers and risk of dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*: 2006. 21(4):258–62.
- [50] Eckles-Smith K, Clayton D, Bickford P, Browning M D. Caloric restriction prevents age-related deficits in LTP and in NMDA receptor expression. *Brain research. Molecular brain research*: 2000. 78(1-2):154–62.

- [51] Ehrenfried J A, Evers B M, Chu K U, Townsend C M, Thompson J C. Caloric restriction increases the expression of heat shock protein in the gut. *Annals of surgery*: 1996. 223(5):592–9.
- [52] Elias M F, Elias P K, Sullivan L M, Wolf P A, D'Agostino R B. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*: 2003. 27(2):260–8.
- [53] Farr S A, Yamada K A, Butterfield D A, et al.. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology*: 2008. 149(5):2628–36.
- [54] Ferri C P, Prince M, Brayne C, et al.. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*: 2006. 366(9503):2112–2117.
- [55] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*: 1975. 12(3):189–98.
- [56] Fontán-Lozano A, Sáez-Cassanelli J L, Inda M C, et al.. Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*: 2007. 27(38):10185–95.
- [57] Fontana L, Meyer T E, Klein S, Holloszy J O. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*: 2004. 101(17):6659–63.
- [58] Fung T T, McCullough M L, Newby P K, et al.. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*: 2005. 82(1):163–73.
- [59] Gatterer G. *AKT Alters-Konzentrations-Test*. Hogrefe, Göttingen, 2. Auflage: 2008.
- [60] Geiger-Kabisch C, Weyerer S. [The Geriatric Concentration Test. Results of a study of patients over 65 years of age in Mannheim]. *Zeitschrift für Gerontologie*: 1993. 26(2):81–5.
- [61] Gorelick P B. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*: 2010. 1207:155–62.
- [62] Granholm A C, Bimonte-Nelson H A, Moore A B, Nelson M E, Freeman L R, Sambamurti K. Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*: 2008. 14(2):133–45.

- [63] Grant W B. Dietary links to Alzheimer's disease: 1999 update. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*: 1999. 1(4-5):197–201.
- [64] Greenwood C E, Winocur G. Cognitive impairment in rats fed high-fat diets: a specific effect of saturated fatty-acid intake. *Behavioral neuroscience*: 1996. 110(3):451–9.
- [65] Griffin W S, Sheng J G, Royston M C, et al.. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*: 1998. 8(1):65–72.
- [66] Halagappa V K M, Guo Z, Pearson M, et al.. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*: 2007. 26(1):212–20.
- [67] Hashimoto T, Watanabe S. Chronic food restriction enhances memory in mice—analysis with matched drive levels. *Neuroreport*: 2005. 16(10):1129–33.
- [68] Hautzinger M. Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) in der Klinik. *Der Nervenarzt*: 1991. 62(11):689–96.
- [69] Hedden T, Gabrieli J D E. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature reviews. Neuroscience*: 2004. 5(2):87–96.
- [70] Heilbronn L K, de Jonge L, Frisard M I, et al.. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*: 2006. 295(13):1539–48.
- [71] Heilbronn L K, Noakes M, Clifton P M. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*: 2001. 21(6):968–70.
- [72] Helmstaedter, Christoph and Lendt, Michael and Lux S. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Manual*. Beltz Test, Göttingen: 2001.
- [73] Hendrie H C, Hall K S, Ogunniyi A, Gao S. Alzheimer's disease, genes, and environment: the value of international studies. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*: 2004. 49(2):92–9.
- [74] Hendrie H C, Ogunniyi A, Hall K S, et al.. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA : the journal of the American Medical Association*: 2001. 285(6):739–47.

- [75] Heydari A R, You S, Takahashi R, Gutschmann A, Sarge K D, Richardson A. Effect of caloric restriction on the expression of heat shock protein 70 and the activation of heat shock transcription factor 1. *Developmental Genetics*: 1996. 18(2):114–124.
- [76] Hori N, Hirotsu I, Davis P J, Carpenter D O. Long-term potentiation is lost in aged rats but preserved by calorie restriction. *Neuroreport*: 1992. 3(12):1085–8.
- [77] Idrobo F, Nandy K, Mostofsky D I, Blatt L, Nandy L. Dietary restriction: effects on radial maze learning and lipofuscin pigment deposition in the hippocampus and frontal cortex. *Archives of gerontology and geriatrics*: 1987. 6(4):355–62.
- [78] Ingram D K, Weindruch R, Spangler E L, Freeman J R, Walford R L. Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice. *Journal of gerontology*: 1987. 42(1):78–81.
- [79] Ingram D K, Zhu M, Mamczarz J, et al.. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging cell*: 2006. 5(2):97–108.
- [80] Jung S H, Park H S, Kim K S, et al.. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *The Journal of nutritional biochemistry*: 2008. 19(6):371–5.
- [81] Kalani R, Judge S, Carter C, Pahor M, Leeuwenburgh C. Effects of caloric restriction and exercise on age-related, chronic inflammation assessed by C-reactive protein and interleukin-6. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*: 2006. 61(3):211–7.
- [82] Kemnitz J W, Roecker E B, Weindruch R, Elson D F, Baum S T, Bergman R N. Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys. *The American journal of physiology*: 1994. 266(4 Pt 1):E540–7.
- [83] Knecht S, Wersching H, Lohmann H, et al.. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension*: 2008. 51(3):663–8.
- [84] Koss E, Ober B A, Delis D C, Friedland R P. The Stroop color-word test: indicator of dementia severity. *The International journal of neuroscience*: 1984. 24(1):53–61.
- [85] Kroner Z. The relationship between Alzheimer’s disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*: 2009. 14(4):373–9.
- [86] Kyle U G, Bosaeus I, De Lorenzo A D, et al.. Bioelectrical impedance analysis–part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*: 2004. 23(5):1226–43.
- [87] Lamport D J, Lawton C L, Mansfield M W, Dye L. Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*: 2009. 33(3):394–413.

- [88] Lane M A, de Cabo R, Mattison J, Anson R M, Roth G S, Ingram D K. The Roy Walford legacy: diet restriction from molecules to mice to monkeys to man and onto mimetics. *Experimental gerontology*: 2004. 39(6):897–902.
- [89] Larson-Meyer D E, Heilbronn L K, Redman L M, et al.. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes care*: 2006. 29(6):1337–44.
- [90] Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger C D. *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Beltz Test, Weinheim: 1981.
- [91] Lee C K, Weindruch R, Prolla T A. Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nature genetics*: 2000. 25(3):294–7.
- [92] Lehrl S. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: Manual mit Block MWT-B*. Spitta Verlag, Balingen: 1999.
- [93] Lindqvist A, Mohapel P, Bouter B, et al.. High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*: 2006. 13(12):1385–8.
- [94] Luchsinger J, Gustafson D. Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*: 2009. 16(4):693–704.
- [95] Luchsinger J, Tang M, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*: 2002. 59(8):1258–1263.
- [96] Luchsinger J A, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer’s disease. *Lancet neurology*: 2004. 3(10):579–87.
- [97] Lukaski H C. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *The American journal of clinical nutrition*: 1996. 64(3 Suppl):397S–404S.
- [98] MacCallum R C, Zhang S, Preacher K J, Rucker D D. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychological methods*: 2002. 7(1):19–40.
- [99] MacLulich A M J, Deary I J, Starr J M, Walker B R, Secki J R. Glycosylated hemoglobin levels in healthy elderly nondiabetic men are negatively associated with verbal memory. *Journal of the American Geriatrics Society*: 2004. 52(5):848–9.
- [100] Major D E, Kesslak J P, Cotman C W, Finch C E, Day J R. Life-long dietary restriction attenuates age-related increases in hippocampal glial fibrillary acidic protein mRNA. *Neurobiology of aging*: 1999. 18(5):523–6.
- [101] Masoro E J. Overview of caloric restriction and ageing. *Mechanisms of ageing and development*: 2005. 126(9):913–22.

- [102] Masoro E J, McCarter R J, Katz M S, McMahan C A. Dietary restriction alters characteristics of glucose fuel use. *Journal of gerontology*: 1992. 47(6):B202–8.
- [103] Maswood N, Young J, Tilmont E, et al.. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*: 2004. 101(52):18171–6.
- [104] Matsuo M, Gomi F, Kuramoto K, Sagai M. Food restriction suppresses an age-dependent increase in the exhalation rate of pentane from rats: a longitudinal study. *Journal of gerontology*: 1993. 48(4):B133–6.
- [105] Mattson M P. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology*: 2003. 60(4):690–5.
- [106] Mattson M P. The impact of dietary energy intake on cognitive aging. *Frontiers in aging neuroscience*: 2010. 2:5.
- [107] Mattson M P, Duan W, Guo Z. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. *Journal of neurochemistry*: 2003. 84(3):417–31.
- [108] McCay C M, Crowell M F, Maynard L A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*: 1989. 5(3):155–72.
- [109] McEwen B S. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism: clinical and experimental*: 2003. 52(10 Suppl 2):10–6.
- [110] McNay E C, Fries T M, Gold P E. Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during a spatial task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*: 2000. 97(6):2881–5.
- [111] Means L W, Higgins J L, Fernandez T J. Mid-life onset of dietary restriction extends life and prolongs cognitive functioning. *Physiology & behavior*: 1993. 54(3):503–8.
- [112] Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiology of aging*: 2005. 26 Suppl 1:26–30.
- [113] Möller H J. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Thieme, Stuttgart, 4 Auflage: 2009.
- [114] Morgan T E, Rozovsky I, Goldsmith S K, Stone D J, Yoshida T, Finch C E. Increased transcription of the astrocyte gene GFAP during middle-age is attenuated by food restriction: implications for the role of oxidative stress. *Free radical biology & medicine*: 1997. 23(3):524–8.

- [115] Morgan T E, Wong A M, Finch C E. Anti-inflammatory mechanisms of dietary restriction in slowing aging processes. *Interdisciplinary topics in gerontology*: 2007. 35:83–97.
- [116] Nadel L, Hardt O. Update on Memory Systems and Processes. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*: 2010. 36(1):251–273.
- [117] Nilsson L G. Memory function in normal aging. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*: 2003. 179:7–13.
- [118] Okereke O I, Kurth T, Pollak M N, Gaziano J M, Grodstein F. Fasting plasma insulin, C-peptide and cognitive change in older men without diabetes: results from the Physicians' Health Study II. *Neuroepidemiology*: 2010. 34(4):200–7.
- [119] Patel N V, Gordon M N, Connor K E, et al.. Caloric restriction attenuates Abeta-deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiology of aging*: 2005. 26(7):995–1000.
- [120] Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*: 2005. 19(6):668–70.
- [121] Pitsikas N, Algeri S. Deterioration of spatial and nonspatial reference and working memory in aged rats: protective effect of life-long calorie restriction. *Neurobiology of aging*: 1992. 13(3):369–73.
- [122] Rattan S I S. Aging intervention, prevention, and therapy through hormesis. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*: 2004. 59(7):705–9.
- [123] Reinvang I, Deary I, Fjell A, Steen V, Espeseth T, Parasuraman R. Neurogenetic effects on cognition in aging brains: a window of opportunity for intervention? *Frontiers in Aging Neuroscience*: 2010. 2(November):1–15.
- [124] Reitan R M, Herring S. A short screening device for identification of cerebral dysfunction in children. *Journal of clinical psychology*: 1985. 41(5):643–50.
- [125] Roth G S, Ingram D K, Lane M A. Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*: 2001. 928:305–15.
- [126] Roth G S, Mattison J A, Ottinger M A, Chachich M E, Lane M A, Ingram D K. Aging in rhesus monkeys: relevance to human health interventions. *Science (New York, N.Y.)*: 2004. 305(5689):1423–6.
- [127] Sabatino F, Masoro E J, McMahan C A, Kuhn R W. Assessment of the role of the glucocorticoid system in aging processes and in the action of food restriction. *Journal of gerontology*: 1991. 46(5):B171–9.

- [128] Saß A C, Wurm S, Ziese T. Somatische und psychische Gesundheit. In: Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T (Herausgeber), *Gesundheit und Krankheit im Alter*, Kapitel 2.1, Seiten 31–61. Statistisches Bundesamt, Bonn, Deutsches Zentrum für Altersfragen, Berlin, Robert Koch-Institut, Berlin, Berlin: 2009.
- [129] Seripa D, Panza F, Franceschi M, et al.. Non-apolipoprotein E and apolipoprotein E genetics of sporadic Alzheimer’s disease. *Ageing research reviews*: 2009. 8(3):214–36.
- [130] Shi L, Adams M M, Linville M C, et al.. Caloric restriction eliminates the aging-related decline in NMDA and AMPA receptor subunits in the rat hippocampus and induces homeostasis. *Experimental neurology*: 2007. 206(1):70–9.
- [131] Smith E E, Jonides J. Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive psychology*: 1997. 33(1):5–42.
- [132] Sohal R S, Agarwal S, Candas M, Forster M J, Lal H. Effect of age and caloric restriction on DNA oxidative damage in different tissues of C57BL/6 mice. *Mechanisms of ageing and development*: 1994. 76(2-3):215–24.
- [133] Sohal R S, Dubey A. Mitochondrial oxidative damage, hydrogen peroxide release, and aging. *Free radical biology & medicine*: 1994. 16(5):621–6.
- [134] Sohal R S, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science (New York, N.Y.)*: 1996. 273(5271):59–63.
- [135] Spaulding C C, Walford R L, Effros R B. Calorie restriction inhibits the age-related dysregulation of the cytokines TNF-alpha and IL-6 in C3B10RF1 mice. *Mechanisms of ageing and development*: 1997. 93(1-3):87–94.
- [136] Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18.11.2009 in Berlin*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: 2009.
- [137] Stewart J, Mitchell J, Kalant N. The effects of life-long food restriction on spatial memory in young and aged Fischer 344 rats measured in the eight-arm radial and the Morris water mazes. *Neurobiology of aging*: 1989. 10(6):669–75.
- [138] Stranahan A M, Mattson M P. Impact of energy intake and expenditure on neuronal plasticity. *Neuromolecular medicine*: 2008. 10(4):209–18.
- [139] Stranahan A M, Norman E D, Lee K, et al.. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*: 2008. 18(11):1085–8.
- [140] Tchernof A, Nolan A, Sites C K, Ades P A, Poehlman E T. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*: 2002. 105(5):564–9.

- [141] Tewes U. *HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung.* Verlag Hans Huber, Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: 1994.
- [142] Thies W, Bleiler L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*: 2011. 7(2):208–44.
- [143] Tuccitto D E, Giacobbi P R, Leite W L. The Internal Structure of Positive and Negative Affect: A Confirmatory Factor Analysis of the PANAS. *Educational and Psychological Measurement*: 2009. 70(1):125–141.
- [144] Twamley E W, Ropacki S A L, Bondi M W. Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*: 2006. 12(5):707–35.
- [145] van Oijen M, Okereke O I, Kang J H, et al.. Fasting insulin levels and cognitive decline in older women without diabetes. *Neuroepidemiology*: 2008. 30(3):174–9.
- [146] Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, et al.. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes care*: 1998. 21(3):398–402.
- [147] Voytko M L. Impairments in acquisition and reversals of two-choice discriminations by aged rhesus monkeys. *Neurobiology of aging*: 1999. 20(6):617–27.
- [148] Walford R L, Mock D, MacCallum T, Laseter J L. Physiologic changes in humans subjected to severe, selective calorie restriction for two years in biosphere 2: health, aging, and toxicological perspectives. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*: 1999. 52(2 Suppl):61–5.
- [149] Wang J, Ho L, Qin W, et al.. Caloric restriction attenuates beta-amyloid neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*: 2005. 19(6):659–61.
- [150] Watson D, Clark L A, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*: 1988. 54(6):1063–1070.
- [151] Watson G S, Reger M A, Baker L D, et al.. Effects of exercise and nutrition on memory in Japanese Americans with impaired glucose tolerance. *Diabetes care*: 2006. 29(1):135–6.
- [152] Weindruch R, Sohal R S. Caloric intake and aging. *The New England journal of medicine*: 1997. 337(14):986–94.
- [153] Weindruch, R Walford R. *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction.* Charles Thomas, Springfield, Illinois: 1988.

- [154] Weraarchakul N, Strong R, Wood W G, Richardson A. The effect of aging and dietary restriction on DNA repair. *Experimental cell research*: 1989. 181(1):197–204.
- [155] White C L, Pistell P J, Purpera M N, et al.. Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: contributions of maternal diet. *Neurobiology of disease*: 2009. 35(1):3–13.
- [156] Whitmer R A, Gunderson E P, Barrett-Connor E, Quesenberry C P, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*: 2005. 330(7504):1360.
- [157] Wilde N J, Strauss E, Tulskey D S. Memory span on the Wechsler Scales. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*: 2004. 26(4):539–49.
- [158] Wimo A, Winblad B, Jönsson L. The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*: 2010. 6(2):98–103.
- [159] Witte A V, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*: 2009. 106(4):1255–60.
- [160] Witte A V, Jansen S, Schirmacher A, Young P, Flöel A. COMT Val158Met Polymorphism Modulates Cognitive Effects of Dietary Intervention. *Frontiers in Aging Neuroscience*: 2010. 2:146.
- [161] Wu A, Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*: 2003. 119(2):365–75.
- [162] Wycherley T P, Brinkworth G D, Noakes M, Buckley J D, Clifton P M. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*: 2008. 10(11):1062–73.
- [163] Yanai S, Okaichi Y, Okaichi H. Long-term dietary restriction causes negative effects on cognitive functions in rats. *Neurobiology of aging*: 2004. 25(3):325–32.
- [164] Youssef F F, Ramchandani J, Manswell S, McRae A. Adult-onset calorie restriction attenuates kainic acid excitotoxicity in the rat hippocampal slice. *Neuroscience letters*: 2008. 431(2):118–22.
- [165] Yu Z F, Mattson M P. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. *Journal of neuroscience research*: 1999. 57(6):830–9.

- [166] Zhao W Q, Chen H, Quon M J, Alkon D L. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *European journal of pharmacology*: 2004. 490(1-3):71–81.
- [167] Zhu H, Guo Q, Mattson M P. Dietary restriction protects hippocampal neurons against the death-promoting action of a presenilin-1 mutation. *Brain research*: 1999. 842(1):224–9.
- [168] Ziegler U, Doblhammer G. Projections of the Number of People with Dementia in Germany 2002 Through 2047. In: Doblhammer G, Scholz R (Herausgeber), *Ageing, care need and quality of life: the perspective of care givers and people in need of care*, Seiten 94–111. VS Verlag, Wiesbaden: 2010.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Als erstes bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel für die Überlassung des Themas, das entgegengebrachte Vertrauen sowie die begleitende Unterstützung und kritische Beurteilung meiner Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dr. rer. nat. Veronica Witte für die exzellente Betreuung während der Studiendurchführung und -auswertung sowie für die jederzeit geduldige und qualifizierte Hilfestellung während der Verfassung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Lucia Kerti bedanken, mit der ich die neuropsychologischen Testungen der Probanden durchführen konnte. Ich danke ihr für die kompetente und unkomplizierte Zusammenarbeit und die gemeinsamen Stunden im Büro, die mir nie die Lust an der Arbeit vergehen ließen.

Auch bei allen anderen Kollegen der AG Flöel möchte ich mich für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe, für Rat und Tat sowie viele Stunden in netter Arbeitsatmosphäre bedanken.

Ich danke Herrn Dr. Uwe Malzahn aus der Arbeitsgruppe „Klinische Epidemiologie und Versorgungsforschung des Schlaganfalls“ für die kritische und fachkundige Überprüfung meiner durchgeführten statistischen Analysen.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Probanden, die sich in den Dienst der Wissenschaft gestellt haben und diese Studie durch ihre Mitarbeit und Kooperation überhaupt erst ermöglichten.

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Korrekturlesern für die kritische Durchsicht meiner Arbeit bedanken.

Meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich an dieser Stelle von ganzem Herzen einen Dank aussprechen für ihre Liebe und die uneingeschränkte Förderung meines bisherigen Lebenswegs.

Für seine ständige Motivation und seinen liebevollen Beistand in jeder erdenklichen Hinsicht gebührt mein tief empfundener Dank meinem Ehemann Peter.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Henrike Hermannstädter, geborene Rupp, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Beeinflussung der kognitiven Leistungen durch Kalorienrestriktion“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

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

Publikationsliste

- Abstract für Konferenzbeitrag (DGKN 2011):
Steigerung der kognitiven Leistungen im Alter durch Kalorienrestriktion und Omega-3-Supplementierung.
Kerti, L., *Rupp, H.*, Witte, A.V., Flöel, A.
- Abstract für Konferenzbeitrag, Vortrag (DGKN 2011):
Einfluss der Ernährung auf die funktionelle Konnektivität des alternden Gehirns.
Witte, A.V., Margulies, D.S., Kerti, L., *Rupp, H.*, Fiebach, J., Flöel, A.
- Abstract für Konferenzbeitrag (HBM 2011):
Impact of dietary interventions on resting state functional connectivity in healthy elderly individuals.
Witte, A.V., Margulies, D.S., Kerti, L., *Rupp, H.*, Fiebach, J., Flöel, A.
- Abstract für Konferenzbeitrag, Vortrag (DGN 2011):
Kann eine gesunde Ernährung die strukturelle Integrität der weißen Substanz im Alter verbessern?
Witte, A.V., Kerti, L., *Rupp, H.*, Leppert, R., Flöel, A.
- Artikel eingereicht bei Nature Neuroscience im Juli 2012:
Effects of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain function and structure in healthy older adults.
A. Veronica Witte, Lucia Kerti, *Henrike M. Hermannstädter*, Jochen B. Fiebach, Jan Philipp Schuchardt, Andreas Hahn, Agnes Flöel.

Anhang A

Teilnehmerinformation

**CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Studienteilnehmer/in

**Klinik und Poliklinik für Neurologie
Alte Nervenklinik
Bonhoefferweg 3**

Direktor: Prof. Dr. med. M. Endres

Pathophysiologie cerebrovaskulärer Erkrankungen
Prof. Dr. med. Agnes Flöel
Tel. 030/450 - 560 284
Fax. 030/450 - 560 932
agnes.flöel@charite.de
www.charite.de/neurologie/

Datum

Information zur Teilnahme an der Studie: „Beeinflussung der Gehirnleistung im Alter durch Ernährungsmodifikation.“*Sehr geehrte/r Teilnehmer/in,*

mit dem Altern der Gesellschaft treten typische Alterserkrankungen häufiger auf. Auch der Abbau geistiger Fähigkeiten im Alter, als Demenz bezeichnet, ist eine häufiger werdende Erkrankung. Sie bedeutet für die Betroffenen und deren Familien eine erhebliche Belastung. Die Behandlungsmöglichkeiten bei bereits bestehender Demenz sind bisher gering. Daher werden zur Zeit intensiv neue Vorbeugungs- und Behandlungsoptionen geprüft.

Ein interessanter Ansatz besteht in einer Ernährungsmodifikation: In den letzten Jahren haben Tierstudien und Befragungen großer Bevölkerungsgruppen wichtige Hinweise geliefert, dass sich eine gesunde Ernährung nicht nur positiv auf Gewicht, Blutdruck, Blutzucker sowie „die Gefäße“ im Allgemeinen auswirkt, sondern direkt positiv auf das Gehirn! Dies gilt sowohl für die erfassten Hirnfunktionen, wie z. B. das Gedächtnis oder die Aufmerksamkeit, als auch für die Funktion der Nervenzellen an sich.

In der vorliegenden Untersuchung wollen wir daher systematisch untersuchen, ob durch veränderte Essgewohnheiten (Reduzierung der Energiezufuhr) oder durch eine Zugabe von bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln, in diesem Fall Fischölkapseln, über insgesamt 6 Monate eine Verbesserung der objektiven Parameter des Lernverhaltens und der Funktion der Nervenzellen zu erreichen ist. Die Studie wurde durch die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Flöel selbstständig initiiert.

StudienablaufEingangsuntersuchung:

Zu Beginn der Studie werden Sie an zwei Terminen in unserer Klinik neurologisch und testpsychologisch untersucht.

Zur Klärung ob Sie an der Studie ohne gesundheitliche Risiken teilnehmen können, ist es erforderlich, dass Sie am ersten Studien-Termin nüchtern zur Untersuchung kommen. An diesem Termin wird in der medizinischen Untersuchung u.a. Ihr Körperfettgehalt und der sog. „Body-Mass-Index“ (BMI) bestimmt, der sich aus Körpergröße und -gewicht errechnet. Außerdem wird Ihnen aus einer Armvene Blut abgenommen (insgesamt 6 Röhrchen), zwecks Bestimmung von Blutfetten, Entzündungsparametern, Nervenwachstumsfaktoren und Hormonspiegeln, sowie des Blutbildes, Elektrolyten-, sowie Leber- und Nierenwerten. Dabei wird (in pseudoanonymisierter Form) auch eine wissenschaftliche genetische Untersuchung durchgeführt, aus deren Ergebnis keinerlei gesundheitsrelevante Schlüsse für Sie gezogen werden können. Selbstverständlich werden die Ergebnisse nicht an Dritte weitergegeben, die ärztliche Schweigepflicht bleibt gewährleistet (weitere Datenschutzinformationen s. Einwilligungsbblatt). Nach der Blutabnahme gibt es eine Frühstückspause.

Am ersten oder zweiten Termin erhalten Sie mehrere medizinisch-psychologische Fragebögen und ein Ernährungsprotokoll, welches Sie in der folgenden Woche (7 Tage) ausfüllen sollen. Zusätzlich sollen Sie einen ausführlichen Fragebogen bezüglich ihrer bisherigen Essgewohnheiten beantworten. Ihre Lern- und Gedächtnisleistungen werden mit einer Aufgabe untersucht, die unten genauer erklärt wird. Daneben gibt es noch einige weitere Aufgaben zur Aufmerksamkeit, Reaktionsschnelle und logischem Denken. Außerdem wird eine Kernspintomographie des Kopfes durchgeführt (näheres s. unten).

Im Anschluss an die Eingangsuntersuchungen wird Ihnen mitgeteilt, ob Sie an der Studie teilnehmen können.

Ernährungsumstellung:

Zu Beginn der dreimonatigen Diätphase erhalten Sie eine umfassende Einführung in das Thema Ernährung (Nahrungsgrundstoffe, Kalorientabellen, täglicher Bedarf) durch ausgebildete Diätassistenten in der Diätberatung des Klinikums. Von uns durch Zufallszahlen ermittelt werden Sie einer von drei Gruppen zugeordnet. Diese Vorgehensweise ist in wissenschaftlichen Studien notwendig, um die allgemeingültige Aussagekraft der Ergebnisse zu sichern.

Die erste Gruppe soll eine Reduktion der bisher zugeführten Kalorienzahl durchführen („weniger essen“; =20-35%), über insgesamt 6 Monate. Basierend auf Ihrem 7-tägigen Ernährungsprotokoll und dem Fragebogen zu Ihren Essgewohnheiten erhalten Sie einen individuellen Ernährungsplan

3/7

während der Diätberatung. Während der Diätphase werden Sie durch Gruppentreffen mit erfahrenen Diätassistenten geschult und begleitet.

Die zweite Gruppe erhält eine Zugabe von Nahrungsergänzungsmitteln (Fischölkapseln) über 6 Monate, während die dritte Gruppe über diesen Zeitraum ein Placebopräparat erhält. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, erhält auch die Kalorienreduktions-Gruppe Placebo-Kapseln. Die Nahrungsergänzungsmittel werden Ihnen regelmäßig ausgehändigt. Dabei werden übriggebliebene Kapseln gezählt und ggf. wieder eingesammelt. Während der Studiendauer steht Ihnen telefonisch und persönlich ein Ansprechpartner zur Verfügung.

Ein wichtiges Instrument zur Erfassung Ihrer Ernährung ist das Ernährungsprotokoll, welches vor, ein Mal während und nach Abschluss der Diätphase jeweils eine Woche lang von Ihnen ausgefüllt werden muss. Hierin sollen Sie auch die Anzahl der Kapseln, die Sie tatsächlich eingenommen haben, eintragen. Dabei ist unerheblich, ob Sie die Ernährungsvorgaben Ihrer Gruppe (Kalorienreduktion+Placebo oder Fischölkapseln oder Placebo) tatsächlich eingehalten haben. Für die Analyse der Studie entscheidend ist allein das gewissenhafte Eintragen der Speisen und Getränke und Kapseln, die Sie an den jeweiligen Tagen zu sich nehmen. Nur durch Ihre Mithilfe ist die Erhebung aussagekräftiger Daten möglich!

Nach 6 Monaten (also am Ende der Ernährungsumstellung/-Kapseleinnahme), werden erneut die Untersuchungen zu Körperfettgehalt und -gewicht, die Blutentnahme sowie die Lernaufgaben durchgeführt. Außerdem erhalten Sie erneut ein MRT des Kopfes.

Untersuchungen

„Sprachliches Lernen und Gedächtnis“

Zur Testung ihres sprachlichen Lernvermögens und Ihres Gedächtnisses wird Ihnen mehrfach eine Liste von Worten vorgelesen. Ihre Aufgabe ist es, sich diese Wortliste möglichst genau einzuprägen und auf Aufforderung selbstständig wiederzugeben. Die Wortliste wird insgesamt 5mal vorgelesen, Sie erhalten jedes Mal anschließend die Möglichkeit, die Liste zu wiederholen. 30 Min. später werden Sie erneut aufgefordert, die Wortliste zu wiederholen, und sie müssen die gelernten Wörter aus einer Liste wiedererkennen.

Magnetresonanztomographie.

Die Magnetresonanztomographie – oder kurz MRT – ist ein modernes diagnostisches Verfahren, das krankhafte Veränderungen des Körpers sichtbar macht. Daneben kann es auch zur Abbildung der Hirnanatomie (strukturelle Bildgebung) und der Hirntätigkeit (funktionelle Bildgebung) eingesetzt werden.

Die strukturelle Bildgebung kann z.B. Veränderungen in der Dichte der grauen Substanz oder in der Faserdichte der weißen Substanz des Gehirns aufzeigen. Zur Messung des cerebralen Blutvolumens ist es nötig, dass Ihnen vor der MRT-Untersuchung ein Kontrastmittel appliziert wird.

Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um ein Gadoliniumpräparat, ein speziell für die Magnetresonanztomographie entwickeltes Kontrastmittel. Die „funktionellen Untersuchungen“ erlauben demgegenüber eine „Markierung“ der Hirnareale, die während einer Aufgabenstellung „aktiv“ sind und miteinander arbeiten. Anstelle von Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffen arbeitet das MRT-Gerät zur Bildherstellung mit Radiofrequenzen im UKW-Bereich in einem starken Magnetfeld. Die Signale aus Ihrem Körper werden von einer sehr empfindlichen Spule („Antenne“) aufgefangen und über Computerprogramme in Bilder umgewandelt.

Die MRT- Untersuchung wird in einem speziellen Raum durchgeführt.

Sie werden zunächst mit der Umgebung des Experimentes und mit der Antworttastatur vertraut gemacht. Dann werden Sie in den Scanner gelegt. Sie liegen auf einer beweglichen Liege, die etwa 1 m in die Öffnung eines starken Magneten (eine große „Röhre“ mit 60 cm Durchmesser) gefahren wird. Unser MRT-Personal hilft Ihnen bei der Lagerung. Zur ärztlichen Überwachung wird Ihre Pulskurve während der Untersuchung aufgezeichnet, und Sie werden durch ein Fenster beobachtet. Über eine Klingel (Druckball) und eine Sprechanlage können Sie sich ggf. mit uns verständigen. Sie können jederzeit aus dem MRT-Magneten hinausgefahren werden, wenn Sie dies wünschen. Während der eigentlichen Messung werden Sie unterschiedlich laute Klopfgeräusche hören, die Ihnen signalisieren, dass jetzt Daten aufgenommen werden. Um eine überhöhte Belastung auszuschließen, erhalten Sie Ohrstöpsel und einen Kopfhörer zum Lärmschutz. Die Gesamtdauer der MRT-Untersuchung ist etwa 45 Minuten.

Einschlusskriterien

An der Untersuchung teilnehmen können gesunde, rechtshändige Probanden im Alter zwischen 50 und 80 Jahren, bei denen keine psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen bestehen oder ein Konsum von Drogen oder Aufputzmitteln sowie übermäßiger Alkoholkonsum vorliegt. Personen mit schwerer Arteriosklerose (Verkalkung der Blutgefäße) oder fortgeschrittener Herz- oder Atemwegserkrankung, schweren Leber-, Nieren- oder Stoffwechselkrankheiten, unbehandelten Schilddrüsenfunktionsstörungen, einem Diabetes mellitus („Zuckerkrankheit“) oder häufigen Nierensteinbildungen oder eingeschränkter Nierenfunktion sowie starke Raucher werden ebenfalls von der Untersuchung ausgeschlossen. Ausgeschlossen sind auch Probanden mit einer bestehenden Bulimie („Ess-Brech-Störung“) oder anamnestisch bekannten Magersucht. Weiter sollten sie einen sog. „Body-Mass-Index“ („BMI“, der sich errechnet aus Gewicht [in kg] geteilt durch Größe [in m] zum Quadrat) von 25-30 aufweisen. Ausgeschlossen sind auch Personen mit elektrisch, magnetisch oder mechanisch aktivierten metallischen Implantaten. Dazu gehören auch Piercings oder Tätowierungen mit metallhaltigen Farben. Außerdem ausgeschlossen sind Probanden, die bereits an einer anderen Studie zu Ernährungsumstellung und Gedächtnis teilgenommen haben. Insgesamt 300 gesunde Probanden werden an dieser Untersuchung teilnehmen.

Risiken

Alle Teilnehmer werden in der Eingangsuntersuchung ausführlich neurologisch, medizinisch und neurophysiologisch untersucht. Weiter wird durch das Einschlusskriterium des BMI sichergestellt, dass keine Probanden, die bereits an Untergewicht oder einer Essstörung leiden, an der Diät teilnehmen. Auch werden Probanden mit manifester Niereninsuffizienz oder bekannter Neigung zu Nierensteinen, die sich unter einer kalorienreduzierten Diät verschlechtern könnte, ausgeschlossen. Probanden mit fortgeschrittenen internistischen Krankheiten, wie schweren Atemwegs-, Herz- oder Lebererkrankungen werden ebenfalls ausgeschlossen. Zur Vereinheitlichung der Studienpopulation können Probanden mit Diabetes mellitus nicht teilnehmen. Das Risiko einer Diät besteht hauptsächlich in einer Unterversorgung an essentiellen Nährstoffen. Da es sich in dieser Studie jedoch um nur mäßig kalorienreduzierte Mischkost bzw. Zunahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr sowie ausreichender Zufuhr an essentiellen Nahrungsbestandteilen über einen kurzen Zeitraum handelt, ist das Risiko äußerst gering, eine Mangelerscheinung zu entwickeln. Auch Beschwerden wie Hunger, Schwindelgefühl, Schwäche, Zustände von Ohnmacht, nervöse Reizbarkeit, Verstimmung, Magenbeschwerden, Erbrechen, Kopfschmerzen und Durchfälle, die bei extremen oder einseitigen Diäten möglich sind, sollten nicht auftreten. Unter Umständen kann es zu einem fischartigen Nachgeschmack (Aufstoßen) nach Einnahme der Kapseln kommen, was jedoch durch eine Einnahme während der Mahlzeiten vermieden werden kann. Außerdem kann es zu leichten Durchfällen durch die Einnahme der Fischölkapseln kommen. Durch die Supervision und regelmäßige Betreuung durch Neurologen, Ernährungsmediziner und Diätassistenten, z.B. während der Gruppensitzungen, werden die Auswirkungen des Diätprogramms ständig überwacht, ggf. kann die Diät/Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln einfach beendet werden.

Diesen (geringen) Risiken stehen die vielfältigen positiven Auswirkungen von gesunder Ernährung/Normalgewicht bzw. von Fischölkapseln auf Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems entgegen. Insgesamt kann daher durch die Teilnahme an der Studie für den einzelnen Probanden ein beschützender Effekt bezüglich Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems wie Bluthochdruck, Schlaganfall, Herzinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (Verstopfung der kleinen Arterien z. B. in den Beinen) eintreten, sowie für die Kalorienreduktions-Gruppe zusätzlich das Risiko für die Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus verringert werden.

Venöse Blutentnahme

Die venöse Blutentnahme wird von erfahrenen Ärzten durchgeführt nach voriger Desinfektion der Einstichstelle. Komplikationen wie Hämatome, Infektion oder Schmerz an der Einstichstelle sind daher selten. Diese Komplikationen sind gut behandelbar und vollständig reversibel.

Kernspintomographie:

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildstörungen führen!

Deshalb müssen sämtliche metallische, magnetische und elektronische Gegenstände vor Betreten des Untersuchungsraums abgelegt werden. Beispielsweise betrifft dies Prothesen, herausnehmbaren Zahnersatz, Brille, Hörgeräte, Geldbörsen und Kreditkarten, Uhren, Mobiltelefone, Haarspangen, Schmuck, Piercings, Kugelschreiber, Schlüssel, Taschenmesser, etc. Ihre Wertgegenstände können Sie für die Zeit der Untersuchung in einem Schrank verschließen. Auch in Make-ups bzw. Lidschatten können metallische Anteile sein, die die Bildqualität beeinträchtigen. Zu Ihrer eigenen Sicherheit bitten wir Sie, sich an die Anweisungen des MRT-Personals zu halten.

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z. B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) im oder am Körper haben. Wenn Sie Träger eines medizinischen Implantats sind (z. B. künstliche Herzklappe, Shunt, Portsystm, künstliche Gelenke, Schrauben nach Knochenbrüchen), muss vor der Untersuchung überprüft werden, ob das Implantat für eine MRT-Untersuchung geeignet ist. Die räumlichen Verhältnisse im MRT-Magneten lassen es nicht zu, Personen mit starken Rückenbeschwerden oder übermäßigem Übergewicht zu untersuchen. Auch sollten starke, schnelle Bewegungen im MR-Magneten unterbleiben.

Bisher sind keine Kontraindikationen für die Anwendung des Kontrastmittels bekannt. Sehr selten wurden leichte Nebenwirkungen wie kurzzeitige lokale Wärme- bzw. Schmerzgefühle im Zusammenhang mit der Venenpunktion und der Kontrastmittelinjektion beschrieben. Bei rascher Injektion können in manchen Fällen Geschmackssensationen auftreten. Allergische Reaktionen sind möglich. Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion werden von der Studie ausgeschlossen, um die Entstehung einer "Nephrogenen Systemischen Fibrose" nach Anwendung von gadoliniumhaltiger Kontrastmittel zu vermeiden.

Für die Teilnahme wird nach Beendigung der Studie eine kleine Aufwandsentschädigung von Euro 150 gezahlt.

Für eventuell durch die Teilnahme an der Studie verursachte gesundheitliche Schäden ist für Sie keine Probandenversicherung abgeschlossen, jedoch ist der/die Studienarzt/ärztin bei der Betriebshaftpflichtversicherung der Charité gegen Haftungsansprüche, welche aus ihrem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte vor Beginn der Untersuchung an die Versuchsleiterin, Frau Prof. Dr. Flöel. Für eventuell später auftretende Fragen oder Probleme

bezüglich der Studie kontaktieren Sie Frau Prof. Dr. Flöel unter der Telefon-Nr. 030-450650248.
Vielen Dank für Ihre freundliche Mitarbeit!

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Die Zusage kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen zurückgezogen werden.

Anhang B

Einwilligungserklärung



CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Alte NervenKlinik
Bonhoefferweg 3

Direktor: Prof. Dr. med. M. Endres

Pathophysiologie cerebrovaskulärer Erkrankungen
Prof. Dr. med. Agnes Flöel
Tel. 030/450 - 560 284
Fax. 030/450 - 560 932
agnes.flöel@charite.de
www.charite.de/neurologie/

Datum Oktober 2009

Einwilligungserklärung

Teilnahme an der Studie: „Beeinflussung der Gehirnleistung im Alter durch Ernährungsmodifikation.“

Hiermit erkläre ich,

Vorname, Name

Adresse

Geburtsdatum

Code-Nr (wird von Studienmitarbeitern ausgefüllt)

dass ich durch Herrn/Frau Dr. _____

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Studienarzt/Studienärztin zu klären.

- 2 -

2

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Teilnehmerinformation (Version Oktober 2009) verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Einwilligungserklärung zur Datenerhebung- und Datenverarbeitung

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch den Studienarzt erhoben pseudonymisiert auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.

Darüber hinaus bin ich mit der Entnahme, Herauslösung, Verschlüsselung, Untersuchung sowie Lagerung meines im Rahmen dieser klinischen Studie entnommenen Blutes, Gewebes und der hieraus ggf. entnommenen genetischen Materialien in pseudonymisierter Form für den Zweck der Studie durch den/die Studienarzt/-Studienärztin bzw. das Labor einverstanden.

Berlin, den

Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Teilnehmer/in am _____ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Berlin, den

Unterschrift des/der aufklärenden Studienmitarbeiters/in

Anhang C

Telefonscreening

Einschlußbefähigung (Telefonscreening)

Name: Herr Frau _____

Telefon: _____

Email: _____

Anschrift: _____

wie haben Sie von der Studie erfahren (welche Zeitung etc)?

Vorraussetzungen:Wie alt sind Sie? _____ Jahre (zwischen 50-80) ja **nein**Ist Deutsch Ihre Muttersprache? ja **nein**Sind Sie Rechtshänder (umerzogen=nein)? ja **nein**

Wie groß sind Sie? _____ m

Wie viel wiegen Sie? _____ kg

BMI=kg/m² größer 25? _____ ja **nein**Leiden Sie an einer Zuckerkrankheit (Diabetes)? _____ **ja** neinLeiden Sie an einer Stoffwechselkrankheit? _____ **ja** nein*Das Diätprogramm findet vorr. zwischen.. und ...
statt. Könnten Sie sich vorstellen, Ihre Ernährung in dieser Zeit
deutlich zu verändern/umzustellen?* ja **nein***Dabei entweder deutlich auf kalorienhaltige Speisen zu verzichten
und/oder regelmäßig, d.h. täglich, Nahrungsergänzungsmitteln in
Kapselform einzunehmen?* ja **nein**Planen Sie in dieser Zeit einen längeren Urlaub bzw. eine Operation?
Wenn ja, wann/wie lange? _____ ja **nein**Leiden Sie an einer Essstörung (z.B. Magersucht, Ess-/Brech-Sucht) oder
hat sich Ihr Gewicht in den letzten 3 Monaten stark geändert (>3 kg)? **ja** neinNehmen Sie bereits an einer anderen Studie teil, bzw. planen Sie dies? Wenn
ja, an welcher, worum geht es dort? **ja** neinHaben Sie schon an Studien zur Gedächtnisleistung teilgenommen? **ja** nein

Informationen über die Studie: s. Studienzusammenfassung

Medizinische Fragen:

<i>Haben Sie einen Herzschrittmacher oder eine Medikamentenpumpe?</i>	ja nein
Schwere unbehandelte art. Hypertonie (behandelt: dauerhaft syst. RR> 140)?	ja nein
<i>Schwere unbehandelte Herz- oder Gefäßerkrankung?</i>	ja nein
Jemals Durchblutungsstörungen des Gehirns (Schlaganfall)?	ja nein
<i>Schwere unbehandelte Schilddrüsenüberfunktion?</i>	ja nein
Schwere unbehandelte Leber- oder Niereninsuffizienz?	ja nein
Werden Sie wegen einer Einschränkung der Nierenfunktion behandelt?	ja nein
Leiden Sie an Platzangst?	ja nein
Gab es bei einer vorangegangenen Kontrastmittelgabe Probleme?	ja nein
Ist bei Ihnen eine Allergie bekannt?	ja nein
<i>Schwere unbehandelte Atemwegserkrankung?</i>	ja nein
Neurologische Erkrankung?	ja nein
Hatten Sie schon einmal eine Krebserkrankung? Wenn Bei Frauen: Hatten Sie schon einmal Brustkrebs?	ja nein ja nein
<i>Jemals Tumor im Kopf festgestellt worden?</i>	ja nein
Jemals Kopfverletzung mit Bewußtseinsstörung oder nachgewiesener Hirnschädigung erlitten?	ja nein
<i>Jemals Epilepsie/ epileptische Anfälle?</i>	ja nein
Haben Sie häufiger Anfälle/ leidet jemand in Ihrer Familie an Epilepsie?	ja nein
Nehmen Sie regelmäßig Medikamente? Wenn ja: welche ? (Aspirin/ASS = Ausschluss!)	

Sind Sie zur Zeit in psychiatr. Behandlung (Depression, Manie, Schizophrenie) ? **ja** nein

Andere: _____

Sind in Ihrem Körper Metallteile (Künstliche Herzklappe, Cochlea-Implantat, Künstliche Linse, Stents (in Gefäßen), Shunt, Gefäßclips, Metallsplitter, Port, Permanent Make-Up/sonstiges Tattoos)? **ja** nein

Haben Sie eine akute Erkrankung? _____ **ja** nein

Besteht eine Drogen- / Medikamenten -/ Alkohol**abhängigkeit**? **ja** nein

Wie viele Tassen **Kaffee** oder andere koffeinhaltige Getränke trinken Sie pro Tag? ____ (*mehr als 6 = ja = mögl. Ausschluss*)

Trinken Sie **Alkohol**? Wenn ja, wie viele Gläser regelmäßig pro Tag? ____ (*mehr als ½ l Wein oder 1 l Bier*) ? (*mehr als 50g = ja = mögl. Ausschluss*) **ja** nein

Rauchen Sie? *Wenn ja*, wie viele **Zigaretten** pro Tag ? _____ **ja** nein
(*mehr als 10 = ja = mögl. Ausschluss*)

Bei Frauen zwischen 50-55: sind Sie schon in der **Menopause**? **ja** nein

(→ wenn nein: Sind sie zur Zeit schwanger, besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?) **ja** nein

Sonstige Anmerkungen/Fragen?:

Name, Telefon-Info

Danke!

Anhang D

Evaluationsfragebogen

Abschlussstermin: Fragebogen zum Studienverlauf

Name: _____

Prob-ID: _____

1.) Bitte schätzen Sie Ihre momentanen Essgewohnheiten auf einer Skala von 1-5 ein:

- gesund 1 2 3 4 5 ungesund
- anders als vor Studienbeginn 1 2 3 4 5 genau wie vor Studienbeginn
- anders als vor einigen Jahren 1 2 3 4 5 genau wie vor einigen Jahren
- gesünder als vor Studienbeginn 1 2 3 4 5 nicht gesünder als vor Studienbeginn
- gesünder als vor einigen Jahren 1 2 3 4 5 nicht gesünder als vor einigen Jahren

2.) Bitte schätzen Sie Ihr momentanes allgemeines Befinden ein:

- ich fühle mich insgesamt leistungsfähiger als vorher 1 2 3 4 5 ich fühle mich insgesamt weniger leistungsfähig als vorher
- meine Stimmung ist insgesamt besser als vorher 1 2 3 4 5 meine Stimmung ist insgesamt schlechter als vorher

3.) Haben Sie sich an die regelmäßige Einnahme der Kapseln gehalten?

- Einnahme nie vergessen
- Max. 5 Einnahmen insgesamt vergessen
- Max. 5 Einnahmen pro Monat vergessen
- Max. 5 Einnahmen pro Woche vergessen
- Mehr als 5 Einnahmen pro Woche vergessen

4.) Hatten sie Nebenwirkungen bedingt durch die Kapseleinnahme?

- nein
- ja, und zwar: _____
- _____
- _____

5.) Haben Sie Ihre Ernährung in den letzten sechs Monaten bewusst umgestellt?

- ja nein (weiter bei Punkt 6)

Falls ja:

- **Haben Sie sich dabei an unsere Diätvorgaben gehalten?** (Bitte nur eine Antwort ankreuzen)
 - trifft voll und ganz zu
 - trifft überwiegend zu
 - weder zutreffend noch unzutreffend
 - trifft eher nicht zu
 - trifft überhaupt nicht zu
- **Gab es andere Diättempfehlungen, an denen Sie sich orientiert haben?**
 - ja, und zwar: _____
 - nein
- **Fiel es Ihnen schwer, sich an die von uns vorgegebene Diät zu halten?** (Bitte nur eine Antwort ankreuzen)
 - trifft voll und ganz zu
 - trifft überwiegend zu
 - weder zutreffend noch unzutreffend
 - trifft eher nicht zu
 - trifft überhaupt nicht zu
- **Verspürten Sie während der Diät oft Hunger oder Heißhunger?** (Bitte nur eine Antwort ankreuzen)
 - trifft voll und ganz zu
 - trifft überwiegend zu
 - weder zutreffend noch unzutreffend
 - trifft eher nicht zu
 - trifft überhaupt nicht zu

- **Fühlten Sie sich ausreichend informiert und betreut, um nach der Diätberatung Ihre Ernährung selbstständig umzustellen?** *(Bitte nur eine Antwort ankreuzen)*

- trifft voll und ganz zu
- trifft überwiegend zu
- weder zutreffend noch unzutreffend
- trifft eher nicht zu
- trifft überhaupt nicht zu

6.) Können Sie sich vorstellen, die Ernährungsumstellung/ Kapsleinnahme in Zukunft beizubehalten?

- ja
- nein

7.) Anmerkungen, Kritik, sonstige Kommentare:

Vielen Dank!

Anhang E

Ernährungsprotokoll



7-TAGE-VERZEHRSPROTOKOLL

HINWEISE ZUM AUSFÜLLEN

Name: _____ Zeitraum von: _____ bis _____

Versuchen Sie Ihr Ess- und Trinkverhalten an den Protokolltagen nicht zu ändern.
 Nehmen Sie Ihr Ernährungsprotokoll bitte überall mit hin. Notieren Sie alles, z. B. auch Nüsse, Bonbons und Snacks beim Fernsehen und Wasser, das Sie trinken.
 Machen Sie jeweils einen Strich für die angegebene Portionsgröße. Ändern Sie die Mengenangaben nicht, außer Sie haben die Portion genau abgewogen.
 Sollte ein Lebensmittel nicht vorhanden sein, ergänzen Sie dieses bitte am Ende des Protokolls.
 Nach sieben Tagen zählen Sie bitte die Anzahl der Striche zusammen und tragen Sie diese in die Spalte Gesamt ein.

geh. = gehäuft EL = Esslöffel TL = Teelöffel
 1 Tasse = 125 ml 1 EL = 10 ml 1 TL = 5 ml

STUDIEN-KAPSEL-EINNAHME

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7

BROT UND BACKWAREN

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖÙE	ANZAHL	GESAMT
Vollkornbrot	1 Scheibe 60 g		
Mehrkornbrot	1 Scheibe 50 g		
Misch- / Graubrot	1 Scheibe 50 g		
Weißbrot / Toast	1 Scheibe 20 g		
Vollkorntoast	1 Scheibe 30 g		
Brötchen	1 Stück 50 g		
Mehrkornbrötchen	1 Stück 60 g		
Vollkornbrötchen	1 Stück 60 g		
Croissant	1 Stück 70 g		
Knäckebrot	1 Stück 10 g		
Zwieback	1 Stück 10 g		

GETREIDE, GETREIDEPRODUKTE

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖÙE	ANZAHL	GESAMT
Haferflocken, trocken	1 EL 10 g		
Müsli, trocken	1 EL 15 g		
Cornflakes, trocken	1 EL 10 g		
Mehl, Paniermehl, Graupen	1 geh. EL 10 g		
Vollkornmehl, -grieß	1 geh. EL 10 g		
Stärke, Sago	1 geh. EL 6g		
Weizenkeime, -kleie	1 geh. EL 10 g		

OBST

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Apfel, Birne	1 Stück <i>Kernobst</i> 125 g		
Apfelsine, Grapefruit, Mandarine, Zitrone	1 Portion <i>Zitrusfrüchte</i> 150 g		
Aprikose, Kirsche, Pflaume, Pfirsich	1 Portion <i>Steinobst</i> 125 g		
Banane	1 Stück 140 g		
Weintrauben	1 Portion 125 g		
Blau-, Brom-, Erd-, Him-, Johannis-, Stachelbeeren	1 Portion <i>Beerenfrüchte</i> 125 g		
Ananas, Feige, Kiwi, Mango, Papaya	1 Portion <i>Südf Früchte</i> 125 g		
Melone	1 Portion 125 g		
Obstkompott	1 Portion 125 g		
Trockenfrüchte	1 Stück 8 g		
Rosinen	1 geh. EL 20 g		

GEMÜSE, PILZE, HÜLSENFRÜCHTE

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Blumenkohl, Broccoli, Kohlrabi, Rot-, Weißkohl, Rosenkohl, Wirsing	1 Portion <i>Kohlgemüse</i> 150 g		
Sauerkraut	1 Portion 150 g		
Spinat, Mangold	1 Portion 150 g		
Aubergine, Gurke, Paprika, Tomate, Zucchini	1 Portion <i>Fruchtgemüse</i> 150 g		
Fenchel, Lauch, Porree, Spargel, Zwiebeln	1 Portion <i>Sprossengemüse</i> 150 g		
Möhren, Radieschen, Rettich, Rote Beete, Rüben, Sellerie, Schwarzwurzeln	1 Portion <i>Wurzel- und Knollengemüse</i> 150 g		
Bohnen, Erbsen (grün)	1 Portion 150 g		
Pilze, gegart	1 Portion 120 g		
Endivien-, Eisberg-, Blatt-, Kopfsalat	1 Portion <i>Salate</i> 30 g		
Sprossen	1 EL 30 g		
Rohkostsalat	1 Portion 150 g		
Hülsenfrüchte, gegart	1 Tasse 100 g		
Avocado	1 Portion 25 g		
Kräuter, frisch	1 g		
Essigsauer eingelegtes Gemüse	1 Portion 50 g		
Oliven	1 Stück 4 g		

NÜSSE UND SAMEN

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Cashewkern	1 Stück 2 g		
Erdnüsse; frisch	1 EL 10 g		
Haselnuss	1 Stück 2 g		

Kürbiskerne	1 EL	10 g	
Leinsamen	1 EL	10 g	
Mandel	1 Stück	2 g	
Pistazien	1 EL	10 g	
Sonnenblumenkerne	1 EL	10 g	
Walnuss	1 Stück	4 g	

KARTOFFEL, REIS UND NUDELN

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Kartoffeln	1 Stück	60 g	
Kartoffelpüree	1 Portion	200 g	
Bratkartoffeln	1 Portion	200 g	
Pommes frites	1 Portion	150 g	
Kartoffelpuffer	1 Stück	75 g	
Kartoffelsalat	1 Portion	200 g	
Klöße, Knödel	1 Stück	100 g	
Reis, gekocht	1 Portion	150 g	
Naturreis, gekocht	1 Portion	150 g	
Nudeln, gekocht	1 Portion	150 g	
Vollkornnudeln	1 Portion	150 g	
Nudelsalat	1 Portion	200 g	

MILCH UND -ERZEUGNISSE

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Trinkmilch 3,5 % Fett	1 Glas	200 ml	
Trinkmilch 1,5 % Fett	1 Glas	200 ml	
Trinkmilch 0,3 % Fett	1 Glas	200 ml	
Buttermilch, Kefir	1 Glas	200 ml	
Fruchtbuttermilch	1 Glas	200 ml	
Naturjoghurt 3,5 % Fett	1 Becher	150 g	
Naturjoghurt 1,5 % Fett	1 Becher	150 g	
Naturjoghurt 0,1 % Fett	1 Becher	150 g	
Fruchtjoghurt 3,5 % Fett	1 Becher	150 g	
Fruchtjoghurt 1,5 % Fett	1 Becher	150 g	
Speisequark 40 % F.i.Tr.	1 EL	30 g	
Magerquark	1 EL	30 g	
Kakao	1 Tasse	150 ml	
Kondensmilch, Kaffeesahne	1 TL	5 g	
Saure Sahne	1 geh. EL	20 g	
Schlagsahne, flüssig	1 EL	15 g	
Schmand	1 geh. EL	20 g	
Crème fraîche	1 geh. EL	20 g	

KÄSE; QUARK; EIER

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Hartkäse (Parmesan, Bergkäse)	1 Portion	30 g	
Schnittkäse 20 bis 44 % F.i.Tr.	1 Portion	30 g	
Schnittkäse mind. 45 % F.i.Tr.	1 Portion	30 g	
Weichkäse 20 – 44 %F.i.Tr.	1 Portion	30 g	
Weichkäse mind. 45 % F.i.Tr.	1 Portion	30 g	
Frischkäse (Doppelrahstufe)	1 TL	10 g	

Frischkäse (Rahmstufe)	1 TL	10 g		
Mozarella	1 Portion	30 g		
Sauermilchkäse (Harzer)	1 Portion	30 g		
Schmelzkäse	1 Portion	20 g		
Hühnerei	1 Stück	60 g		

FLEISCH, WURST, GEFLÜGEL

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Kotelett, Schnitzel paniert	1 Portion	150 g	
Steak, Schnitzel (natur)	1 Portion	150 g	
Putenschnitzel paniert	1 Portion	150 g	
Hähnchenbrust (ohne Haut)	1 Portion	150 g	
Braten	1 Portion	125 g	
Gulasch, Ragout	1 Portion	200 g	
Bratwurst	1 Stück	150 g	
Bockwurst, Wiener	1 Portion	100 g	
Boulette, Klops	1 Stück	80 g	
Leber, Herz, Niere	1 Portion	125 g	
Mett, Gehacktes	1 Portion	125 g	
Fleischsalat	1 Portion	50 g	
Bierschinken	1 Scheibe	20 g	
Corned Beef	1 Scheibe	20 g	
Fleischwurst	1 Scheibe	20 g	
Leberwurst	1 Portion	20 g	
Mettwurst	1 Portion	20 g	
Salami/Cervelatwurst	1 Portion	20 g	
Schinken gekocht	1 Scheibe	20 g	
Schinken roh	1 Scheibe	10 g	
Teewurst	1 Portion	20 g	

FISCH UND FISCHERZEUGNISSE, MEERESFRÜCHTE

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Lachs, gebraten	1 Portion	125 g	
Makrele, Hering, Thunfisch gebraten	1 Portion	150 g	
Süßwasserfisch, gebraten	1 Portion	150 g	
Süßwasserfisch, paniert	1 Portion	150 g	
Fischstäbchen	1 Stück	30 g	
Räucherfisch	1 Stück	80 g	
Rollmops, Brathering	1 Stück	80 g	
Muscheln, Krabben, Tintenfisch	1 Portion	100 g	
Fischkonserve (Hering in Tomatensauce o.ä.)	1 EL	30 g	
Thunfisch im eigenen Saft	1 kleine Dose	65 g	
Thunfisch in Öl	1 kleine Dose	65 g	

SUPPEN, EINTÖPFE, SAUCEN UND DRESSINGS

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Klare Suppe	1 Teller	250 ml	
gebundene Suppe	1 Teller	250 ml	

Gemüse-Eintopf ohne Fleisch	1 Teller	500 ml		
Bechamelsauce	1 EL	20 ml		
Bratensauce	1 EL	20 ml		
Tomatensauce	1 EL	20 ml		
Tomatenketchup	1 EL	20 g		
Tomatenmark	1 TL	5 g		
Senf	1 TL	5 g		
Mayonnaise	1 EL	20 g		
Joghurt dressing	1 EL	15 g		
Essig-Öl-Marinade	1 EL	20 g		

SÜßE BROTAUFSTRICHE, KUCHEN, DESSERTS, SÜßES, KNABBEREIEN

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Konfitüre, Marmelade, Gelee	1 EL 20 g		
Pflaumenmus	1 EL 20 g		
Honig	1 EL 20 g		
Nuss-Nougat-Creme	1 EL 20 g		
Obstkuchen	1 Stück 120 g		
Rührkuchen	1 Stück 70 g		
Sahne-, Cremetorte	1 Stück 150 g		
Quark-, Käsekuchen	1 Stück 125 g		
Pfannkuchen (Berliner), Spritzkuchen	1 Stück 55 g		
Blätterteiggebäck	1 Stück 70 g		
Creemeeis	1 Kugel 50 g		
Wassereis	1 Kugel 50 g		
Pudding, Cremespeise	1 Schälchen 150 g		
Bonbon	1 Stück 5 g		
Kekse	1 Stück 5 g		
Schokolade	1 Stück 6 g		
Pralinen	1 Stück 13 g		
Schokoriegel	1 Riegel 60 g		
Müsl-Riegel, Fruchtschnitte	1 Riegel 25 g		
Gummibonbons, -tiere	2 Stück 5 g		
Marzipan	1 Portion 10 g		
Nüsse gesalzen	1 Portion 25 g		
Salzstangen	10 Stück 15 g		
Knabbereien (Chips, Flips)	1 Tasse 30 g		

FETTE UND ÖLE

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Butter	1 TL 5 g		
Margarine (vollfett)	1 TL 5 g		
Margarine (halbfett)	1 TL 5 g		
Rapsöl	1 EL 10 g		
Olivenöl	1 EL 10 g		
Keimöl	1 EL 10 g		
Sonnenblumenöl	1 EL 10 g		
Schmalz	1 TL 5 g		

SÜßUNGSMITTEL UND SALZ

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Zucker	1 TL 5 g		
Fruchtzucker	1 TL 5 g		
Süßstoffe	1 Tablette/Tropfen 1 g		
Sirup, Birnendicksaft	1 TL 10 g		
Salz ohne Jodzusatz	1 TL 5 g		
Salz mit Jodzusatz	1 TL 5 g		

ESSEN AUSSERHALB

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Döner ohne Soßen	1 Stück 350 g		
Pizza	1 Stück 300 g		
Pizza, vegetarisch	1 Stück 300 g		
Chicken Nuggets	6 Stück 150 g		
Currywurst mit Curryketchup	1 Stück 150 g		
Nudelpfanne	1 Portion 350 g		
Reispfanne	1 Portion 350 g		

GETRÄNKE

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT
Kaffee	1 Tasse 150 ml		
Schwarzer, Grüner Tee	1 Tasse 150 ml		
Kräuter-, Früchtetee	1 Tasse 150 ml		
Fruchtsaft	1 Glas 200 ml		
Fruchtnektar	1 Glas 200 ml		
Limonade, Cola	1 Glas 200 ml		
Diät-, Light-Getränke	1 Glas 200 ml		
Mineralwasser	1 Glas 200 ml		
Gemüsesaft	1 Glas 200 ml		
Bier, alkoholfrei	1 Glas 300 ml		
Bier	1 Glas 300 ml		
Wein, Sekt	1 Glas 200 ml		
Spirituosen	1 Schnapsglas 20 ml		

WEITERE LEBENSMITTEL

LEBENSMITTEL	PORTIONSGRÖßE	ANZAHL	GESAMT