

**Einfluss von Galaktose auf
altersassoziierte kognitive Beeinträchtigungen**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation

von

Dipl. oec. troph. Thamar Triebel
geboren am 4.3.1980 in Bremen

2009

Referent Prof. Dr. Andreas Hahn

Korreferent Prof. Dr. Klaus Hager

Tag der Promotion 18.6.2009

Zusammenfassung

Die Alzheimerdemenz stellt eine der häufigsten Erkrankungen im höheren Lebensalter dar. Im Rahmen der demographischen Entwicklung nimmt ihre gesellschaftliche und gesundheitspolitische Bedeutung zu. Als Vorstufe der Alzheimerdemenz ist die Leichte Kognitive Beeinträchtigung in der Frühdiagnose und frühzeitigen Behandlung dieser Erkrankung von großem Interesse.

In den letzten Jahren mehrten sich die Hinweise, dass die physiologische Funktion von Insulin im Gehirn von Alzheimerpatienten außer Kraft gesetzt ist. Die zerebrale Insulinresistenz ist als Ursache eines zerebralen Glukose-Hypometabolismus vermutlich von pathogenetischer Relevanz im demenziellen Prozess. Galaktose, ein Epimer der Glukose, bietet sich als Alternativsubstrat zur Verbesserung der zerebralen Energieversorgung und als zerebrales Bausubstrat an. Im Tiermodell der Alzheimerdemenz zeigten sich erste positive Effekte einer Galaktosesupplementierung auf die kognitiven Fähigkeiten. Zur Wirkung am Menschen lagen bisher keine Ergebnisse vor.

Ziel dieser Untersuchung war es daher, den Effekt einer Galaktosesupplementierung auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung bzw. beginnender Alzheimerdemenz mit verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren zu überprüfen. Während einer 24-wöchigen Intervention erhielten 63 Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen täglich dreimal 4 g Galaktose oder Glukose als Placebo.

Bezüglich der Veränderung der kognitiven Leistung im Interventionsverlauf zeigte sich nur in einem der verwendeten neuropsychologischen Testverfahren, im Syndrom-Kurztest, ein signifikanter Unterschied zugunsten der Galaktosegruppe. Im Gegensatz dazu unterschied sich die Veränderung der Ergebnisse im Mehrfachwahl-Wortschatztest und im Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung zwischen den beiden Interventionsgruppen nicht signifikant. Im DemTect und im Mini-Mental-Status-Test veränderte sich die Leistung in der Glukosegruppe mit einem Trend zur Signifikanz günstiger als in der Galaktosegruppe.

Insgesamt lässt sich also kein eindeutiger Effekt der Intervention mit Galaktose auf die kognitive Leistung und Alltagskompetenz feststellen.

Schlagerworte: Alzheimerdemenz Leichte Kognitive Beeinträchtigung Galaktose

Abstract

Senile dementia of the Alzheimer type is the third most common disease in old age. With the ageing of society the number of people suffering from dementia will steeply increase and the socioeconomic significance of Alzheimer's disease will continue to grow. Mild cognitive impairment is considered to be a prodrome of dementia and consequently plays an important role with regard to the early detection of this affliction. Patients with early stage Alzheimer's disease and mild cognitive impairment are an important target group for interventions aiming at slowing down the impending neurodegenerative process.

Converging evidence suggests a dysfunction of insulin in the brain of patients with Alzheimer's disease. Central insulin resistance may cause the characteristic cerebral hypometabolism of glucose and may consequently contribute to the pathophysiology and cognitive decline of patients suffering from Alzheimer's disease.

Galactose can be converted into energy in the cell and is substrate to galactosylation reactions. It is thought to be able to serve as an alternative substrate in case of glucose hypometabolism. In animal experiments, galactose administration has been associated with memory improvement in a model of Alzheimer's disease. Galactose effects on cognitive function have not been tested in humans so far.

The purpose of our study was to investigate the effectiveness of oral galactose administration in patients with mild cognitive impairment and early stage Alzheimer's disease. To evaluate cognitive changes various neuropsychological tests were applied. In a randomized controlled trial 63 cognitively impaired patients received either 4 g of galactose or placebo three times a day for a total of 24 weeks.

The changes in test performance differed significantly between the treatment groups only in the "Syndrom-Kurztest". The group treated with galactose enhanced its performance in this test more than the placebo group. There were no significant intergroup differences with respect to the results of the "Mehrfachwahl-Wortschatztest" and the "Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung". DemTect and Mini Mental State Examination results tended towards a significantly better development in the glucose treated group.

Collectively, there was no unequivocal effectiveness of galactose administration on cognitive performance.

Key words: Alzheimer's disease mild cognitive impairment galactose

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1. Alzheimerdemenz und Leichte Kognitive Beeinträchtigung	4
2.1.1. Klassifikation der Demenzen	4
2.1.2. Leichte Kognitive Beeinträchtigung	7
2.1.3. Alzheimerdemenz	11
2.1.4. Epidemiologie der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung und der Alzheimerdemenz	12
2.1.5. Klinik der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung und der Alzheimerdemenz	13
2.1.6. Pathophysiologie der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung und der Alzheimerdemenz	15
2.1.7. Ätiologie und Risikofaktoren	18
2.2. Insulinsensitivität des Gehirns	20
2.2.1. Experimentelle Hinweise	20
2.2.2. Vorkommen von Insulin im Gehirn	22
2.2.3. Zerebrale Insulinrezeptoren und Insulinsignaltransduktion	23
2.2.4. Glukosetransporter im Gehirn	24
2.2.5. Derzeitiger Stand zur Insulinsensitivität des Gehirns	25
2.3. Zerebrale Insulinresistenz bei Alzheimerdemenz	26
2.3.1. Hinweise aus Beobachtungsstudien	26
2.3.2. Herabgesetzte zerebrale Glukoseoxidation	28
2.3.3. Weitere Marker des Insulin- und Glukosestoffwechsels	29
2.3.3.1. Periphere Hyperinsulinämie und zerebrale Hypoinsulinämie	30
2.3.3.2. Insulinresistenz	31
2.3.3.3. Zerebrale Insulinrezeptoren und Signaltransduktion	31
2.3.3.4. Herabgesetzte Dichte der Glukosetransporter	33
2.3.3.5. Verringerte Aktivität glukoseverstoffwechselnder Enzyme	33
2.3.4. Zerebrale Insulinresistenz im Tiermodell der Alzheimerdemenz	34
2.3.5. Weitere Hinweise	34
2.3.6. Mögliche Ursache der zerebralen Insulinresistenz	35

2.3.7.	Zusammenfassung des Kenntnisstandes zur zerebralen Insulinresistenz bei Alzheimerdemenz	35
2.4.	Neurodegenerative Konsequenzen der zerebralen Insulinresistenz	37
2.4.1.	Zellulärer Energiemangel	37
2.4.2.	Acetylcholindefizit	38
2.4.3.	Demenzspezifische Veränderungen	38
2.4.3.1.	Amyloidablagerung	38
2.4.3.2.	Tau-Hyperphosphorylierung	39
2.5.	Galaktose als zerebrales Energie- und Bausubstrat	42
2.5.1.	Struktur und Vorkommen der Galaktose	42
2.5.2.	Metabolismus der Galaktose	43
2.5.3.	Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Tierexperiment	47
2.5.4.	Galaktose als zerebrales Ersatzsubstrat im Rahmen eines demenziell bedingten Hypometabolismus	47
3.	Eigene Untersuchungen	48
3.1.	Studiendesign	48
3.2.	Prüfpräparat	49
3.3.	Biometrische Hypothesen und Fallzahlplanung	49
3.4.	Gewinnung, Voruntersuchung und Auswahl der Studienteilnehmer	51
3.5.	Ablauf der Studie	52
3.6.	Neuropsychologische Testverfahren	53
3.6.1.	DemTect	54
3.6.2.	Syndrom-Kurztest	55
3.6.3.	Mini-Mental-Status-Test	57
3.6.4.	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test	59
3.6.5.	Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung	60
3.6.6.	Bayer-Activities of Daily Living Scale	61
3.7.	Bestimmung klinisch-chemischer Parameter	63
3.8.	Erhebung anthropometrischer Daten	65
3.9.	Weitere Erhebungsinstrumente	65
3.10.	Überprüfung der Compliance	66
3.11.	Statistische Verfahren	66
4.	Ergebnisse	68

4.1. Das Studienkollektiv	68
4.1.1. Soziodemographische Daten	71
4.1.2. Anthropometrische Daten	74
4.1.3. Diagnose und subjektive Einschätzung der kognitiven Beeinträchtigung	74
4.1.4. Medikation und Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln	75
4.1.5. Diabetes mellitus	76
4.1.6. Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil	76
4.1.7. Compliance	78
4.2. Klinisch-chemische Parameter	79
4.2.1. Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels	79
4.2.2. Apolipoprotein-E-Genotyp	81
4.2.3. β -Amyloide	81
4.2.4. B-Vitamine und Homocystein	82
4.2.5. Lipidwerte	84
4.3. Mögliche Einflussfaktoren auf den Interventionseffekt	86
4.4. Neuropsychologische Testverfahren	87
4.4.1. SKT	87
4.4.2. DemTect	91
4.4.3. MMST	93
4.4.4. MWT-B	95
4.4.5. KAI	97
4.4.6. B-ADL-Skala	99
4.5. Subjektive Wahrnehmung des Interventionseffektes	101
4.6. Zusammenfassung des Interventionseffektes	102
5. Diskussion	103
5.1. Methodische Limitationen	103
5.1.1. Fallzahl	103
5.1.2. Rekrutierungsschwierigkeiten	104
5.1.3. Eignung des Kollektivs	105
5.1.4. Dosierung des Prüfpräparates	107
5.1.5. Eignung der psychometrischen Tests	111
5.2. Hypothesenkritik	115

5.2.1.	Insulinabhängigkeit des zerebralen Glukosestoffwechsels	115
5.2.2.	Pathogenetischer Stellenwert der zerebralen Insulinresistenz	117
5.2.3.	Insulinabhängigkeit des Galaktosetransportes	119
5.2.4.	Wirkung von Glukose bei Leichter Kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimerdemenz	122
5.2.5.	Dysfunktion von GLUT1 und GLUT3 als pathogenetischer Faktor der alzheimerschen Neurodegeneration	124
5.3.	Fazit	125
6.	Literaturverzeichnis	126
7.	Anhang	146

Abbildungen

Abbildung 2.1	Kontinuum der Entstehung der Alzheimerdemenz (modifiziert nach ZAUDIG [2005B])	9
Abbildung 2.2	Die vier Lappen des Großhirns: Die alzheimersche Neurodegeneration betrifft v. a. Scheitellappen und Schläfenlappen [GRUNST UND SURE 2006]	13
Abbildung 2.3	Die Entstehung des β -Amyloids im Rahmen der amyloidogenen APP- Prozessierung (eigene Darstellung)	16
Abbildung 2.4	Insulinsignaltransduktion (modifiziert nach STAIGER ET AL. [2007])	23
Abbildung 2.5	Strukturformel der Galaktose	42
Abbildung 2.6	Galaktose als Ersatzsubstrat bei Insulinresistenz [MOSETTER UND REUTTER 2007]	44
Abbildung 2.7	Stoffwechsel der Galaktose (nach Löffler [2007] sowie Petry und Reichardt [1998])	46
Abbildung 3.1	Interventionszeiträume der einzelnen Gruppen	52
Abbildung 4.1	Verlauf der Teilnehmergeewinnung	69
Abbildung 4.2	Altersverteilung im Studienkollektiv	71
Abbildung 4.3	Schulabschluss der Studienteilnehmer	73
Abbildung 4.4	Beruflicher Abschluss der Studienteilnehmer	73
Abbildung 4.5	Verteilung der SKT-Ergebnisse (in Fehlerpunkten) zu Studienbeginn	87
Abbildung 4.6	Die SKT-Ergebnisse (Fehlerpunkte) im Studienverlauf	89
Abbildung 4.7	DemTect-Werte der Teilnehmer zu Studienbeginn (Punkte)	91
Abbildung 4.8	Verteilung der MMST-Ergebnisse zu Studienbeginn	93
Abbildung 4.9	Intelligenzniveau nach MWT-B zu Studienbeginn (IQ)	95
Abbildung 4.10	Fluides Intelligenzniveau der Studienteilnehmer (IQ)	97
Abbildung 4.11	Alltagskompetenz der Studienteilnehmer (B-ADL-Punkte)	99
Abbildung 5.1	Zusammenhang zwischen oraler Galaktosezufuhr und mittlerer Galaktoseplasmakonzentration	108

Tabellen

Tabelle 2.1	Übersicht wichtiger Demenzformen	6
Tabelle 2.2	Ausgewählte Konzepte der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung	8
Tabelle 2.3	Wichtige Risikofaktoren der Alzheimerdemenz	19
Tabelle 2.4	Vorkommen und Insulinabhängigkeit der wichtigsten Glukosetransporter nach klassischer Sicht	24
Tabelle 2.5	Leloir-Weg	44
Tabelle 3.1	Übersicht der verwendeten neuropsychologischen Testverfahren	54
Tabelle 3.2	Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung anhand der SKT-Gesamtwerte	56
Tabelle 3.3	Bewertung des MMST-Ergebnisses nach [HAMPEL ET AL. 2003]	58
Tabelle 3.4	Klinisch-chemische Parameter	64
Tabelle 4.1	Gründe für einen Studienabbruch	70
Tabelle 4.2	Geschlechterverteilung im Auswertungskollektiv	71
Tabelle 4.3	Familienstand und Wohnsituation der Studienteilnehmer	72
Tabelle 4.4	Anthropometrische Daten zu Studienbeginn und Gewichtsveränderung während der Intervention	74
Tabelle 4.5	Häufigkeit der Einnahme von Antidementiva	75
Tabelle 4.6	Verzehr von Milch und Milchprodukten	76
Tabelle 4.7	Tägliche Trinkmenge der Studienteilnehmer	77
Tabelle 4.8	Trainingsaktivität im Studienverlauf	77
Tabelle 4.9	Nüchternplasmaglukose in mmol/l	79
Tabelle 4.10	Insulinkonzentration im Serum (mU/l) und Insulinresistenz nach HOMA	80
Tabelle 4.11	ApoE4-Status des Auswertungskollektivs	81
Tabelle 4.12	Plasmakonzentration der β -Amyloide im Studienverlauf	82
Tabelle 4.13	Folatstatus der Studienteilnehmer	83
Tabelle 4.14	Cobalaminkonzentrationen im Serum (pmol/l)	83
Tabelle 4.15	Homocysteinkonzentration im Plasma in μ mol/l	84
Tabelle 4.16	Lipidwerte im Serum in mmol/l	85
Tabelle 4.17	SKT-Ergebnisse im Studienverlauf	88
Tabelle 4.18	SKT-Ergebnisse im Studienverlauf	89
Tabelle 4.19	DemTect-Ergebnisse im Studienverlauf	92

Tabelle 4.20	MMST-Ergebnisse im Studienverlauf	94
Tabelle 4.21	MMST-Ergebnisse im Studienverlauf	94
Tabelle 4.22	MWT-B-Ergebnisse im Studienverlauf	96
Tabelle 4.23	KAI-Ergebnisse im Studienverlauf	98
Tabelle 4.24	KAI-Ergebnisse im Studienverlauf	98
Tabelle 4.25	B-ADL-Ergebnisse im Studienverlauf	100
Tabelle 4.26	Subjektive Beurteilung des Interventionseffektes	101
Tabelle 5.1	Galaktose-Plasmakonzentration bei unterschiedlich hoher oraler Zufuhr	108
Tabelle 5.2	Veränderung der Leistung in den neuropsychologischen Tests während der Intervention mit Galaktose	123
Tabelle 5.3	Veränderung der Leistung in den neuropsychologischen Tests während der Intervention mit Glukose	123

Abkürzungen

In diesem Verzeichnis nicht aufgeführte Abkürzungen werden als allgemein bekannt vorausgesetzt.

AACD	<u>A</u> ging- <u>A</u> ssociated <u>C</u> ognitive <u>D</u> ecline
AAMI	<u>A</u> ge <u>A</u> ssociated <u>M</u> emory <u>I</u> mpairment, altersbedingte Gedächtnisbeeinträchtigung
ADAS-cog	<u>A</u> lzheimer's <u>D</u> isease <u>A</u> ssessment <u>S</u> cale- <u>c</u> ognitive Subscale
ANOVA	<u>a</u> nalysis of <u>v</u> ariance, Varianzanalyse
APP	<u>a</u> myloid <u>p</u> recursor <u>p</u> rotein, Amyloidvorläuferprotein
ATP	<u>A</u> denosin <u>t</u> riphosphat
B-ADL-Skala	<u>B</u> ayer- <u>A</u> ctivities of <u>D</u> aily <u>L</u> iving Scale
BMI	<u>B</u> ody <u>M</u> ass <u>I</u> ndex
BuL	<u>B</u> uchstaben <u>l</u> esezeit
CDR	<u>C</u> linical <u>D</u> ementia <u>R</u> ating
CERAD	<u>C</u> onsortium to <u>E</u> stablish a <u>R</u> egistry for <u>A</u> lzheimer's <u>D</u> isease
DGEM	<u>D</u> eutsche <u>G</u> esellschaft für <u>E</u> rnährungs <u>m</u> edizin
DSM-IV	<u>D</u> iagnostic and <u>S</u> tatistical <u>M</u> anual of Mental Disorders, Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Ausgabe
et al.	<u>e</u> t <u>a</u> lii, und andere
FDG-PET	2-(¹⁸ E)fluoro-2-deoxy-d- <u>G</u> lukose- <u>P</u> ositronen- <u>E</u> missions- <u>T</u> omographie
g	Erdschwerebeschleunigung von 9,81 m/s ² , Schleuderziffer
GDS	<u>G</u> lobal <u>D</u> eterioration <u>S</u> cale
GLUT	Glukosetransporter
HDL	<u>h</u> igh <u>d</u> ensity <u>l</u> ipoprotein
HOMA-IR	<u>I</u> nsulin <u>r</u> esistenz nach dem <u>H</u> omeostatic <u>M</u> odell <u>A</u> ssessment
ICD-10	<u>I</u> nternational Statistical <u>C</u> lassification of <u>D</u> iseases and Related Health Problems, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, <u>10</u> . Revision
IGF-1	<u>i</u> nsulin like <u>g</u> rowth <u>f</u> actor <u>1</u> , insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1, Somatomedin C
IRS	<u>I</u> nsulin <u>r</u> ezeptor <u>s</u> ubstrat
KAI	<u>K</u> urztest für <u>a</u> llgemeine Basisgrößen der <u>I</u> nformationsverarbeitung

kDa	<u>K</u> ilodalton
LDL	<u>L</u> ow <u>d</u> ensity <u>l</u> ipoprotein
MCI	<u>M</u> ild <u>C</u> ognitive <u>I</u> mpairment, Leichte Kognitive Beeinträchtigung
MHH	<u>M</u> edizinische <u>H</u> ochschule <u>H</u> annover
MLHB	<u>M</u> edizinisches <u>L</u> abor <u>B</u> remen
MMST	<u>M</u> ini- <u>M</u> ental- <u>S</u> tatus- <u>T</u> est
mU	<u>M</u> illiunits
MWT	<u>M</u> ehrfachwahl- <u>W</u> ortschatz- <u>T</u> est
MWT-B	<u>M</u> ehrfachwahl- <u>W</u> ortschatz- <u>T</u> est, Version B
P_{ANOVA}	Signifikanzniveau nach ANOVA
p_{χ^2}	Signifikanzniveau nach dem Chi-Quadrat-Test
PI3K	<u>P</u> hosphatidylinositol- <u>3</u> - <u>K</u> inase
PKerk40	<u>e</u> xtracellular signal <u>r</u> egulated <u>k</u> inase
p_{MW}	Signifikanzniveau nach dem <u>M</u> ann- <u>W</u> hitney- <u>U</u> -Test
p_t	Signifikanzniveau nach t-Test
RT-PCR	<u>R</u> eal- <u>T</u> ime <u>P</u> olymerase <u>C</u> hain <u>R</u> eaction Technology, Real-Time-Polymerase-Kettenreaktionstechnologie
SKT	<u>S</u> yndrom- <u>K</u> urztest
vs.	<u>v</u> ersus
WHO	<u>W</u> orld <u>H</u> ealth <u>O</u> rganization, Weltgesundheitsorganisation
ZNS	<u>z</u> entrales <u>N</u> ervensystem

1. Einleitung und Fragestellung

Altersabhängige kognitive Störungen stellen eine der großen Herausforderungen der modernen Medizin dar. In Deutschland leben gegenwärtig bereits etwa 1,2 Millionen Demenzkranke; zwei Drittel von ihnen sind von Morbus Alzheimer betroffen [MAIER 2007]. Im Zuge der demographischen Entwicklung wird die Bedeutung dieser „Alterskrankheit“ weiter zunehmen.

Da eine ursachenbezogene Behandlung nicht möglich ist, sind Früherkennung der Erkrankung sowie die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten ein wichtiger Forschungsschwerpunkt. Im Rahmen der Früherkennung von Demenzen wird seit einiger Zeit der Begriff der „Leichten Kognitiven Beeinträchtigung“ diskutiert. Hierunter versteht man ein Zwischenstadium zwischen physiologischer altersabhängiger Verränderung der geistigen Leistungsfähigkeit und manifester Demenz [ZAUDIG 1999]. In einem Großteil der Fälle stellt die leichte kognitive Beeinträchtigung ein Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz dar.

Entwicklung und Verlauf von kognitiven Beeinträchtigungen werden nach heutiger Kenntnis auch durch Ernährungsfaktoren beeinflusst. So lassen Studien ungünstige Auswirkungen eines hohen Fettverzehrs vermuten, während sich eine mediterrane Ernährung mit viel Gemüse, Früchten und Fisch als günstig erwies [FÖRSTL ET AL. 2009A]. Erste Anwendungsbeobachtungen deuten darauf hin, dass sich möglicherweise auch das Kohlenhydrat Galaktose positiv auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität von Personen mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimerdemenz auswirken kann.

Hierfür findet sich auch eine biochemische Rationale: Bei der Pathogenese von kognitiven Störungen und ihrer möglichen Weiterentwicklung zur Demenz vom Alzheimer-Typ könnte eine Störung der Glukoseverwertung in den Nervenzellen des Gehirns beteiligt sein [FRÖLICH UND HOYER 2002]. Eine Herabsetzung der Glukoseoxidation wurde bei Alzheimerpatienten mehrfach klinisch bestätigt [DRZEZGA ET AL. 2005A; HIRONO ET AL. 2004; HOYER 1993]. Sie lässt sich vermutlich auf eine Störung der zerebralen Insulinsignaltransduktion zurückführen: FRÖLICH ET AL. [1998] fanden eine signifikante Beeinträchtigung der Tyrosinkinase-Aktivität als essenziellem Bestandteil der Insulinsignaltransduktion im Gehirn von Alzheimerpatienten.

Die Störung des Glukosestoffwechsels hat einen Mangel an dem zelleigenen Energie-lieferanten Adenosintriphosphat (ATP) sowie an Acetylcholin und anderen

Neurotransmittern zur Folge. Der Mangel an ATP beeinträchtigt einerseits unspezifisch die Funktionstüchtigkeit der Nervenzellen, der Mangel an Neurotransmittern die synaptische Signalweiterleitung. Andererseits begünstigt der ATP-Mangel nach neuesten Veröffentlichungen die Entstehung demenzspezifischer Veränderungen.

Vor dem Hintergrund einer Glukosestoffwechselstörung bei einem demenziellen Prozess vom Alzheimer-Typ erscheint es biochemisch plausibel, dass sich das Kohlenhydrat Galaktose positiv auf die Krankheitsentwicklung auswirkt. Es wird postuliert, dass Galaktose im Gegensatz zu Glukose insulinunabhängig in die Zellen aufgenommen wird und daher die zusätzliche Gabe von Galaktose die Energieversorgung der Nervenzellen verbessert. Außerdem werden so Substrate für die Synthese von Zellbestandteilen geliefert, die für die spezifische Funktion der Nervenzellen und die Prävention der Ausprägung von Alzheimersymptomen essenziell sind.

Die Verbesserung der Gedächtnisleistung durch Galaktose bei zerebralem Diabetes konnte in neuesten Untersuchungen zumindest am Tiermodell belegt werden [SALKOVIC-PETRISIC ET AL., IN VORBEREITUNG]. Es liegen allerdings noch keinerlei Ergebnisse aus Studien am Menschen vor. In der geplanten ernährungsphysiologischen Untersuchung soll die postulierte positive Wirkung der Galaktose daher erstmals am Menschen überprüft werden.

2. Theoretischer Hintergrund

Als Hintergrund der ernährungsphysiologischen Studie zur Beeinflussung von altersabhängigen kognitiven Beeinträchtigungen durch Galaktose wird im Folgenden kurz die Alzheimerdemenz dargestellt und in den Kontext der verschiedenen Demenzformen eingeordnet. Als wichtiges Vorläuferstadium einer Demenz wird die Leichte Kognitive Beeinträchtigung vorgestellt.

Die Verabreichung von Galaktose an Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und mit beginnender Alzheimer-Demenz beruht auf der Hypothese, dass eine Störung der zerebralen Insulinwirkung und des zerebralen Glukosestoffwechsels in der Pathogenese dieser Erkrankung eine wichtige Rolle spielt und Galaktose als Ersatzsubstrat den dadurch ausgelösten Veränderungen entgegenwirken kann.

Diese Hypothese beinhaltet die unten aufgeführten Annahmen, die im Folgenden näher erläutert werden sollen:

1. Die Glukoseverwertung im Gehirn des Gesunden wird – zumindest größtenteils – durch Insulin reguliert. Diese Insulinabhängigkeit bzw. Insulinsensitivität kann auf drei verschiedenen Ebenen bestehen: der Transport der Glukose über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn, der Transport in die Hirnzellen oder die Verstoffwechslung in den Hirnzellen. Dafür müsste folgendes im Gehirn vorhanden sein:
 - Insulin, entweder durch Transport von der Peripherie über die Blut-Hirn-Schranke oder durch hirneigene Synthese oder beides
 - Insulin-Rezeptoren und weitere Moleküle der Insulinsignalweiterleitungskaskade (u. a. Tyrosinkinase, Insulinrezeptorsubstrat)
 - insulinabhängige Glukosetransporter
2. Die Wirkung des Insulins ist im Gehirn von Alzheimerpatienten gestört, durch Mangel an Insulin, Insulinrezeptoren oder eine gestörte Weiterleitung des Insulinsignals. Diese gestörte Insulinwirkung wird teilweise auch als zerebraler Diabetes oder „Diabetes Typ 3“ bezeichnet. Da diese Bezeichnung jedoch noch nicht allgemein anerkannt ist, wird im Folgenden die Bezeichnung „zerebrale Insulinresistenz“ verwendet.
3. Galaktose wird insulinunabhängig aufgenommen und kann daher die insulinresistenzbedingte Unterversorgung des zerebralen Gewebes ausgleichen.

2.1. Alzheimerdemenz und Leichte Kognitive Beeinträchtigung

Die Alzheimerkrankheit gehört zu der bedeutendsten Gruppe psychiatrischer Erkrankungen im Alter, den Demenzen oder demenziellen Syndromen. Neben der Alzheimerdemenz gibt es verschiedene andere Formen der Demenz. Nach den kardiovaskulären und onkologischen Erkrankungen kommen die psychiatrischen Erkrankungen bei älteren Menschen am dritthäufigsten vor. Der starke Anstieg der Altenbevölkerung führt zu einer Zunahme ihrer Prävalenz und gesundheitspolitischen Bedeutung [ZAUDIG 2005F].

2.1.1. Klassifikation der Demenzen

Die Bezeichnung Demenz leitet sich vom lateinischen *dementia* ab, was Unvernunft bedeutet [IVEMEYER UND ZERFAß, S. 1]. Unter einer Demenz versteht man nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein „Syndrom aufgrund einer Erkrankung des Gehirns, im Allgemeinen chronischer und progressiver Natur, mit einer Störung multipler höherer kortikaler¹ Funktionen einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Verständnis, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteil. Das Bewusstsein ist lange Zeit nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen sind im Allgemeinen begleitet von Störungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder des Antriebs; diese können gelegentlich auch vorausgehen.“ [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2002] Die demenziellen Syndromen lassen sich in primäre und sekundäre Formen einteilen (s. Tabelle 2.1) [ZAUDIG UND MÖLLER 2005B].

Die **primär-degenerativen Demenzformen** beginnen meist schleichend und die Abgrenzung zur normalen Hirnalterung ist schwierig. Die Atrophie des Hirngewebes beruht auf spezifischen degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich klinisch-diagnostisch oder durch technische Untersuchungen objektivieren lassen. Morbus Alzheimer ist die am häufigsten vorkommende Form der primären oder neurodegenerativen Demenzen [BERGENER 2005].

¹ kortikal: die Hirnrinde (Kortex) betreffend

Weitere primär-degenerative Demenzformen sind beispielsweise die frontotemporale Demenz oder die Lewy-Körperchen-Demenz. Sie unterscheiden sich symptomatisch deutlich von der Alzheimererkrankung; nicht kognitive Defizite wie Persönlichkeitsveränderungen stehen im Vordergrund [KURZ ET AL. 2005].

Bei den **sekundären Demenzen** führen chronische – meist extrazerebrale – Erkrankungen sekundär zu einer Hirnschädigung, die die Demenzsymptome auslöst. Die häufigsten sekundären Demenzen sind vaskulär bedingt. Die Ursache des kognitiven Abbaus bei vaskulärer Demenz ist nicht, wie früher angenommen wurde, eine chronische Ischämie, die durch fortschreitende arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen hervorgerufen wird [HAMAN UND LIEBETRAU 2005]. Vielmehr resultiert eine vaskuläre Demenz meist aus einer Reihe von transitorischen ischämischen Attacken² oder Hirninfarkten (Multiinfarktdemenz oder vaskuläre Demenz mit akutem Beginn). Selten entwickelt sie sich nach einem einzelnen Schlaganfall (vaskuläre Demenz mit akutem Beginn). Die Ischämie kann vorwiegend kortikal oder subkortikal lokalisiert sein [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2002]. Weitere sekundäre Demenzformen beruhen häufig auf metabolischen Hirnschäden (v. a. bei Hypothyreose) oder chronischen Intoxikationen (v. a. bei Alkoholismus). Teilweise sind die sekundären Demenzen reversibel [ZAUDIG UND MÖLLER 2005B].

² transitorische ischämische Attacke = flüchtige zerebrale Ischämie mit einer Dauer von maximal 24 Stunden, Vorstufe des Schlaganfalls

Tabelle 2.1 Übersicht wichtiger Demenzformen

Demenzen	
primär / degenerativ	sekundär / symptomatisch
Alzheimerdemenz	vaskuläre Demenz <ul style="list-style-type: none"> ▪ vaskuläre Demenz mit akutem Beginn ▪ Multiinfarktdemenz ▪ subkortikale vaskuläre Demenz (Binswanger-Syndrom)
Frontotemporale Degeneration / Morbus Pick	Demenz aufgrund von metabolischen Störungen (Hypo- oder Hyperthyreose)
Lewy-Körperchen-Demenz	Demenz aufgrund von Intoxikationen (z. B. Alkohol)
Demenz als Symptom bei Morbus Parkinson oder Chorea Huntington	Demenz aufgrund von Infektionen (HIV, Syphilis)
	Demenz als neurologisches Symptom eines Vitaminmangels (z. B. bei perniziöser Anämie)
	Demenz aufgrund von Hirntumoren
	Demenz aufgrund von Hydrozephalus
	Demenz aufgrund von Enzephalitiden
Demenz bei Alzheimerkrankheit, gemischte Form (Mischform von Alzheimerdemenz und vaskulärer Demenz)	
Pseudodemenz (bei Depression)	

2.1.2. Leichte Kognitive Beeinträchtigung

Im Verlauf der normalen Alterung treten in einzelnen Hirnregionen, wie dem basalen Vorderhirn, Nervenzellverluste auf. Zudem nehmen die Synapsendichte und der Gehalt an verschiedenen Neurotransmittern ab. Diese altersbedingten Veränderung von Gehirnstruktur und Gehirnstoffwechsel können individuell unterschiedlich gut kompensiert werden und gehen nicht zwangsläufig mit fassbaren funktionellen Veränderungen einher [BIGL UND ARENDT 2003]. Grundsätzlich treten im Zuge gesunden Alterns nur selektive Funktionsverluste auf: Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und andere fluide kognitive Leistungen nehmen ab, Gedächtnisleistungen, die unter Zeitdruck erledigt werden müssen, lassen nach [MARKOWITSCH UND CALABRESE 2003].

Die Leichte Kognitive Beeinträchtigung beschreibt den Übergangsbereich zwischen normalem kognitiven Altern und Demenz bzw. die Vorstufe einer Demenz. Eine einheitliche Definition existiert bisher nicht. Die Kriterien der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) sind ungeeignet zur Beschreibung dieser Zwischengruppe [ZAUDIG 1995]. Es wurden verschiedene Konzepte zur Definition vorgeschlagen (Tabelle 2.2). Im englischen Sprachgebrauch wird die Leichte Kognitive Beeinträchtigung meist als Mild Cognitive Impairment (MCI) bezeichnet. Wie anhand von Tabelle 2.2 erkennbar ist, liegt einigen Konzepten die Annahme zugrunde, dass die leichte kognitive Beeinträchtigung eine gutartige, nicht fortschreitende Altersvergesslichkeit sei. Die meisten Konzepte sehen die leichte kognitive Beeinträchtigung allerdings als Vorstufe einer Demenz an.

Tabelle 2.2 Ausgewählte Konzepte der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung

	Konzept	Definition	Quelle
gutartige, stabile Vergesslichkeit	AAMI Age Associated Memory Impairment (altersbedingte Gedächtnisbeeinträchtigung)	subjektive und objektive Gedächtnisstörung, intellektueller Abbau, keine Demenz	[ZAUDIG 1995; CROOK ET AL. 1990]
	AACD Aging-Associated Cognitive Decline	in Anlehnung an die ICD-10-Diagnose „Leichte Kognitive Störung“: reversibel im Alter oder bei organischen Erkrankungen	Internationale Psychogeriatrische Vereinigung [LEVY 1994]
	Multiple Domains MCI	breit gestreute kognitive Probleme (exekutive Funktionen, Sprache, Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion ³)	[PETERSEN UND MORRIS 2005; ZAUDIG 2005A; PETERSEN ET AL. 2001A]
Demenzvorstufe	CDR 0,5 Fragliche Demenz (Stadium 0,5 des Clinical Dementia Rating)	beständige leichte Vergesslichkeit, keine Orientierungsstörungen, keine oder leichte Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit	[REISBERG ET AL. 2008; HUGHES ET AL. 1982]
	GDS 3 Leichter Kognitiver Abbau (Stadium 3 der Global Deterioration Scale)	Objektivierbare Gedächtnisstörungen und andere kognitive Defizite	[REISBERG ET AL. 2008]
	„Minimal Dementia“ (Kategorie der Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly)	Gedächtnisbeeinträchtigung, leichte Orientierungsstörungen, leichte Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit	[O'CONNOR ET AL. 1991; O'CONNOR ET AL. 1990]
	Amnestic MCI	subjektive und objektivierbare Gedächtnisstörungen, ansonsten normale kognitive Funktionsfähigkeit, intakte Alltagsfunktionen	[PETERSEN UND MORRIS 2005; ZAUDIG 2005A; PETERSEN ET AL. 2001A]
	Single, Non-Memory Domain MCI	Störungen in einem kognitiven Bereich, keine Gedächtnisstörungen	[PETERSEN UND MORRIS 2005; ZAUDIG 2005A; PETERSEN ET AL. 2001A]

Eine sehr verbreitete Definition der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung ist die „Amnestic MCI“ (amnesticische Leichte Kognitive Beeinträchtigung) nach PETERSEN ET AL. [2001A]. Kennzeichnend für die Leichte Kognitive Beeinträchtigung ist nach dieser Definition, dass die kognitive Funktion bis auf eine Gedächtnisstörung unbeeinträchtigt

³ Visuokonstruktion = Fähigkeit, komplexe Formen oder Muster zu erkennen und zu reproduzieren

ist. Das Konzept wird jedoch kritisiert, da sich in vielen Studien gezeigt hat, dass die meisten Personen mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung neben Gedächtnisstörungen auch Probleme in der Sprache, Orientierung und Praxis⁴ haben [Zaudig 2005a; Ritchie et al. 2001]. Das MCI-Konzept nach Petersen erfüllt daher nach RITCHIE ET AL. [2001] nicht die Kriterien einer eigenen Entität.

Nach ZAUDIG [1999] lässt sich die Leichte Kognitive Beeinträchtigung folgendermaßen beschreiben:

- objektivierbare Gedächtnisbeeinträchtigung und/oder objektivierbares Nachlassen der intellektuellen Fähigkeiten
- nur sehr leichte Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit
- keine oder nur sehr leichte Verschlechterung von sozialer Kontrolle etc.
- Ausschluss einer Demenz nach ICD-10 oder DSM-IV
- keine anderen psychischen Störungen (Depression, Delir etc.), keine objektiven Hinweise auf eine spezifische organische Ursache
- niedrige Intelligenz und mangelnde Bildung müssen ausgeschlossen bzw. berücksichtigt werden
- Dauer der Störung: mindestens zwei Wochen

Die Konzepte, die in der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung eine Demenzvorstufe sehen, stehen in Einklang mit der **Kontinuitätshypothese**. Diese besagt, dass die Demenz, insbesondere die Alzheimerdemenz, den Endpunkt einer kontinuierlichen Verschlechterung der Kognition darstellt [Zaudig 2005b] (s. Abbildung 2.1).



Abbildung 2.1 Kontinuum der Entstehung der Alzheimerdemenz (modifiziert nach ZAUDIG [2005b])

Für die Kontinuitätshypothese spricht, dass Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung in mehreren Langzeitstudien ein deutlich erhöhtes Demenzrisiko

⁴ Praxie: Fähigkeit, erlernte und zweckmäßige Bewegungen auszuführen

gegenüber der Normalbevölkerung aufwiesen [RITCHIE ET AL. 2001; PETERSEN ET AL. 2001A; PETERSEN ET AL. 2001B; DALY ET AL. 2000; BOWEN ET AL. 1997; DEVANAND ET AL. 1997; TIERNEY ET AL. 1996; FLICKER ET AL. 1991]. Es wurden Personen mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung nach verschiedenen Konzepten (MCI nach Petersen, CDR 0,5, GDS 3, AACD u. a.) untersucht. Die jährliche Rate der Demenzentwicklung lag in fast allen Studien zwischen 12 % und 15 %, in zwei Studien bei 6 % [DALY ET AL. 2000] bzw. 25 % [FLICKER ET AL. 1991]. Die Längsschnittuntersuchung von RITCHIE ET AL. [2001] liefert einen weiteren deutlichen Hinweis gegen die Annahme, dass die Leichte Kognitive Beeinträchtigung eine gutartige Alterserscheinung ist: Entgegen der theoretischen Annahme des AACD-Konzepts entwickelte ein beträchtlicher Teil der Personen mit AACD (28 %) innerhalb von drei Jahren eine Demenz.

Als weiteres Argument für die Kontinuitätshypothese ist anzuführen, dass Personen mit genetisch erhöhtem Alzheimerisiko bereits dann eindeutige neuropathologische Veränderungen zeigen, wenn noch keinerlei kognitive Beeinträchtigungen zu erkennen sind. Dies ist als asymptomatisches Stadium der Alzheimerdemenz anzusehen. Das Ausmaß dieser neuropathologischen Veränderungen korreliert mit den später auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen [BOOKHEIMER ET AL. 2000].

Eine durch die oben aufgeführten Kriterien charakterisierte Leichte Kognitive Beeinträchtigung ist nach heutiger Sicht mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Vorläuferstadium einer sich später entwickelnden Demenz [ZAUDIG 2005B]. Aus epidemiologischen Erwägungen (s. Kap. 2.1.4) ist die Leichte Kognitive Beeinträchtigung in den meisten Fällen als ein Prodromalstadium der Alzheimerdemenz anzusehen [HAMPEL ET AL. 2005].

2.1.3. Alzheimerdemenz

Die Demenz bei Alzheimer-Krankheit wird auch als primär degenerative Demenz vom Alzheimerstyp bzw. Alzheimerdemenz bezeichnet. Die Alzheimer-Krankheit ist nach Definition der WHO „eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen...“ [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2005]. Die charakteristischen Gehirnveränderungen sind neurofibrilläre Bündel und neuritische Plaques aus Amyloid (s. Kap. 2.1.6) sowie eine deutliche Verminderung des Enzyms Cholin-Acetyltransferase, des Acetylcholins selbst und anderer Neurotransmitter und Neuromodulatoren [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2002].

Die Erkrankung beginnt schleichend. Bei einer Manifestation der Demenz nach dem 65. Lebensjahr spricht man von einer **Alzheimerdemenz mit spätem Beginn**. Diese Form tritt gewöhnlich erst am Ende des 7. Lebensjahrzehnts oder später auf und zeichnet sich durch einen langsames Vorschreiten aus. Sie wird auch als Alzheimer-Krankheit Typ 1 oder senile Demenz vom Alzheimerstyp bezeichnet.

Bei einem Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr spricht man von **Alzheimerdemenz mit frühem Beginn** (Synonyme: Alzheimerkrankheit Typ 2, präsenile Demenz vom Alzheimerstyp). Diese Form schreitet schneller voran. Patienten mit Down-Syndrom haben ein hohes Risiko, eine Alzheimer-Erkrankung Typ 2 zu entwickeln [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2005]. Die präsenile Demenz ist die Form der Erkrankung, die Alois Alzheimer im Jahre 1906 erstmalig beschrieb.

Bei einem nicht unwesentlichen Teil der Demenzpatienten sind sowohl Merkmale der Alzheimerdemenz als auch der vaskulären Demenz vorhanden [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2005]. Nach heutigem Wissenstand geht man davon aus, dass solche Fälle **gemischter Demenz** letztendlich Fälle einer Alzheimerdemenz sind, bei denen zusätzlich Hirninfarkte oder andere vaskuläre Veränderungen auftreten und den kognitiven Abbauprozess begünstigen [HAMAN UND LIEBETRAU 2005]. Nach der ICD-10 wird die gemischte Demenz demgemäß als „Demenz bei Alzheimerkrankheit, gemischte Form“ bezeichnet [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2005].

2.1.4. Epidemiologie der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung und der Alzheimerdemenz

Da für die **Leichte Kognitive Beeinträchtigung** noch keine einheitliches Konzept und damit keine verbindlichen Diagnosekriterien existieren, schwanken die Prävalenzzahlen beträchtlich. Für die Bevölkerungsgruppe der über 65-Jährigen werden Häufigkeiten zwischen 1,5 % und 25 % berichtet [KRATZ ET AL. 1998]. Unter Berücksichtigung von Langzeitdaten lässt sich jedoch abschätzen, dass die Prävalenz der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung etwa 10-15 % der über 65-Jährigen beträgt [ZAUDIG 2005D]. Damit liegt die Prävalenz der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung in der gleichen Größenordnung wie die der Demenz.

Der Anteil der **demenzkranken** Menschen in der Bevölkerungsgruppe der über 64-Jährigen beträgt etwa 10-12 %. An einer **Demenz vom Alzheimer**typ leiden 50-60 % dieser Demenzkranken, weitere 10-15 % an einer Mischform aus Alzheimer- und vaskulärer Demenz. Weitere 20 % der Demenzen sind vaskulär bedingt; nur etwa 5 % entfallen auf die übrigen primären und sekundären Demenzformen [BERGENER 2005; WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2005; ZAUDIG UND MÖLLER 2005A].

Das Erkrankungsrisiko liegt vor dem 65. Lebensjahr unter 0,1 % [MASUHR UND NEUMANN 2007]; die präsenile Form der Alzheimerdemenz ist also deutlich seltener als die senile Form. Die Prävalenz der Alzheimerdemenz nimmt mit steigendem Alter exponentiell zu, sie verdoppelt sich alle 4,5 Jahre. Dieser Anstieg ist nicht allein durch eine Kumulation der chronischen Krankheitsverläufe zu erklären. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter ebenfalls an: Bei den 60- bis 69-Jährigen beträgt die Inzidenz 0,3 bis 0,5 %, bei den 70- bis 79-Jährigen bereits 1,2 bis 2,3 % und bei den über 80-Jährigen sogar 3,3 bis 3,9 % [BERGENER 2005].

2.1.5. Klinik der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung und der Alzheimerdemenz

Bevor eine **Leichte Kognitive Beeinträchtigung** diagnostiziert werden kann, besteht häufig eine subjektiv empfundene kognitive Beeinträchtigung [REISBERG UND GAUTHIER 2008; JORM ET AL. 2001]. Die ersten objektivierbaren Symptome einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung sind Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Konzentration; diese sind jedoch weniger ausgeprägt als bei einer Demenz. Die betroffene Person weist eine subnormale Leistung in sensitiven psychometrischen Tests auf, hat beispielsweise Schwierigkeiten beim verzögerten Abruf einer Wortliste. Im Alltag verlegt sie Gegenstände und vergisst (meist unwichtige) Daten wie Telefonnummern oder politische Ereignisse. Angehörige und andere nahe stehende Personen bemerken, dass die betroffene Person weniger aufmerksam ist. Die psychosoziale Funktionsfähigkeit, also die Fähigkeit zur Bewältigung von Aufgaben im Alltag, ist nur minimal eingeschränkt [ZAUDIG 2005E].

Die **Alzheimerdemenz** entwickelt sich schleichend aus einer diagnostizierten oder unerkannten Leichten Kognitiven Beeinträchtigung. Den Symptomen der Alzheimerdemenz liegt ein über Jahrzehnte langsam fortschreitender Untergang von Nervenzellen zugrunde. Die Atrophie betrifft die Hirnrinde (kortikal) und das darunter liegende Nervengewebe (subkortikal), insbesondere des Schläfen- und Scheitellappens in beiden Hirnhälften [POECK UND HACKE 2006] (Abbildung 2.2).

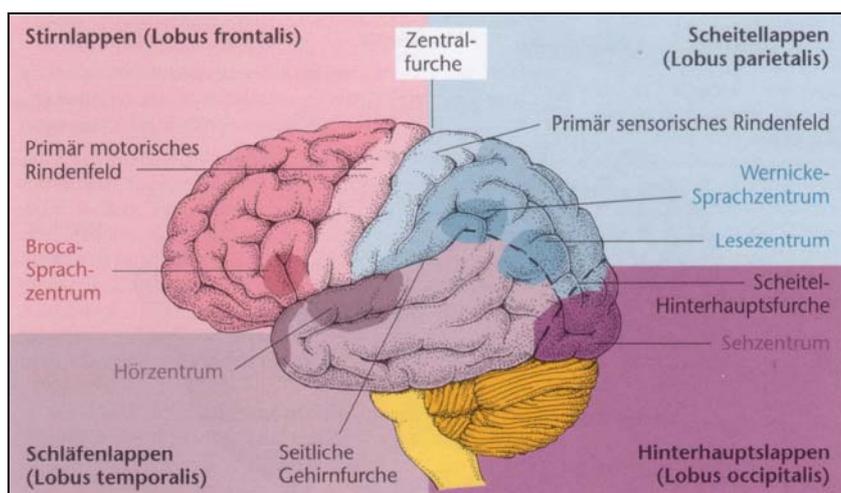


Abbildung 2.2 Die vier Lappen des Großhirns: Die alzheimersche Neurodegeneration betrifft v. a. Scheitellappen und Schläfenlappen [GRUNST UND SURE 2006]

Der neurodegenerative Prozess führt zu den unten aufgeführten kognitiven und nicht kognitiven Symptomen. Die Symptome treten nacheinander in der dargestellten Reihenfolge auf, die meisten verschlechtern sich im Krankheitsverlauf [ZAUDIG UND MÖLLER 2005A; MUMENTHALER UND MATTLE 2002]:

- Amnesie: (Störungen des Gedächtnisses): Zuerst sind das Kurzzeitgedächtnis und das Neugedächtnis betroffen, später das Langzeitgedächtnis und das Altgedächtnis
- optisch-räumliche Störungen: Orientierungsschwierigkeiten und Störungen der Visuokonstruktion (Fähigkeit, komplexe Formen oder Muster zu erkennen und zu reproduzieren)
- Wortfindungsstörungen als erstes Anzeichen von Störungen der Sprache
- Defizite im Denken, Konzentrationsstörungen
- Angst, Aggressionen, Paranoia
- formale Denkstörungen: Logoklonie (krankhaftes Wiederholen von Wort- oder Satzenden), Perseveration (krankhaftes Verweilen bei einem Denkinhalt), Echolalie (sinnloses Nachsprechen gehörter Worte)
- Aphasie: Störungen der Sprache, des Sprachverständnisses und des Ausdrucks
- Agraphie: Schreibstörung
- Alexie: Störungen der Lesekompetenz
- Apraxie: Störungen der Ausführung von Willkürbewegungen
- Agnosie (Störungen des Erkennens trotz normaler Sehschärfe), inkl. Prosopagnosie (Unfähigkeit, vertraute Gesichter zu erkennen)

Werkzeugstörungen;
treten besonders früh und ausgeprägt bei der präsenilen Alzheimerdemenz auf

Das Hauptmerkmal der senilen Form sind die **Gedächtnisstörungen**. Sie führen nicht nur zu einer akuten Beeinträchtigung im Alltag, sondern auch zu einem Verlust der Fähigkeit, neue Erinnerungen aufzubauen. Die Patienten sind daher in späteren Demenzstadien auf die vor der Erkrankung liegende Vergangenheit fixiert [ZAUDIG UND MÖLLER 2005A].

Die Gesamtdauer der Erkrankung beträgt bei der sehr viel häufiger auftretenden senilen Alzheimerdemenz durchschnittlich acht bis zehn Jahre, bei der präsenilen Erkrankungsform hingegen nur drei bis sechs Jahre. Im Endstadium der Demenz sind Alzheimerpatienten intensiv pflegebedürftig. Durch die Immobilität steigt die Infektionsanfälligkeit, die häufigsten Todesursachen sind Lungenentzündungen und aufsteigende Harnwegsinfektionen [ZAUDIG UND MÖLLER 2005A].

2.1.6. Pathophysiologie der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung und der Alzheimerdemenz

Die Alzheimerdemenz ist neuropathologisch durch das Auftreten von Amyloidplaques und neurofibrillären Bündeln gekennzeichnet. Beides sind Ablagerungen aggregierter Proteine. **Neurofibrilläre Bündel** befinden sich im perinukleären Zytoplasma von Neuronen und bestehen aus Filamenten hyperphosphorylierter Formen des mit Mikrotubuli assoziierten Tauproteins [WALTER UND HAASS 2003; SELKOE 2001].

Die **Amyloidplaques** werden auch als senile oder neuritische Plaques bezeichnet und sind extrazelluläre Ablagerungen. Sie bestehen hauptsächlich aus dem Peptid β -Amyloid, das in den Plaques in einer β -Faltblattstruktur vorliegt. Im Rahmen der Amyloid-Kaskaden-Hypothese wird die vermehrte Entstehung dieses Peptids als zentraler pathogenetischer Faktor der Alzheimererkrankung angesehen. Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese ist derzeit die wichtigste Hypothese zur Entstehung der Alzheimerkrankheit. Die molekularbiologischen Befunde, auf denen diese Hypothese aufgebaut wurde, stammen allerdings von genetisch gut charakterisierten familiären Fällen der Erkrankung. Inwieweit die Hypothese auf die die Mehrheit der Betroffenen ausmachenden nicht genetisch bedingten Fälle übertragbar ist, ist daher unklar [FRÖLICH UND PADBERG 2005; WALTER UND HAASS 2003].

Das β -Amyloid entsteht aus der proteolytischen Spaltung des Amyloidvorläuferproteins (amyloid precursor protein, APP). APP wird u. a. von Neuronen, Astrozyten und Mikroglia gebildet und ist als transmembranales Protein in der Signalvermittlung und Neuroprotektion von Bedeutung, wobei die genauen Funktionen bisher nicht aufgeklärt sind [FRÖLICH UND PADBERG 2005]. Nach der Expression des APP-Gens wird das entstandene APP posttranslational modifiziert und vom endoplasmatischen Retikulum über den Golgi-Apparat zur Zelloberfläche transportiert. Währenddessen kann es durch verschiedene Proteasen geschnitten werden (Abbildung 2.3).

Die α -Sekretase schneidet dabei innerhalb der A β -Domäne, wodurch eine Entstehung des β -Amyloids verhindert wird. Daher bezeichnet man den Proteolyseweg, der durch die α -Sekretase eingeleitet wird, auch als **nicht amyloidogene Prozessierung**. Alternativ kann APP auch durch die β -Sektretase geschnitten werden. Dabei entsteht eine große, lösliche N-terminale Domäne (APP_s β), die von der Zelle sezerniert werden kann, sowie ein C-terminales Fragment (CtF β), das die vollständige A β -Sequenz enthält. Diese wird durch eine folgende Spaltung des C-terminalen Fragments durch die γ -Sekretase freigesetzt (**amyloidogene Prozessierung**). Der Schnitt der γ -Sekretase scheint uneinheitlich zu sein; es entstehen A β -Peptide mit einer Länge von 39 bis 43

Aminosäuren. Zu etwa 90 % entsteht eine Variante, die 40 Aminosäuren enthält ($A\beta_{1-40}$), zu etwa 10 % $A\beta_{1-42}$. [WALTER UND HAASS 2005]. Diese etwas längeren β -Amyloide sind schlechter löslich als die kürzeren, aggregieren schneller und stellen den Hauptbestandteil der Amyloidplaques dar [FRÖLICH UND PADBERG 2005].

Der Anteil der amyloidogenen bzw. nicht amyloidogenen Prozessierung von APP wird durch die relativen Aktivitäten von α - und β -Sekretase bestimmt. Die Aktivität der α -Sekretase wird u. a. durch die Proteinkinase C gesteuert [WALTER UND HAASS 2005].

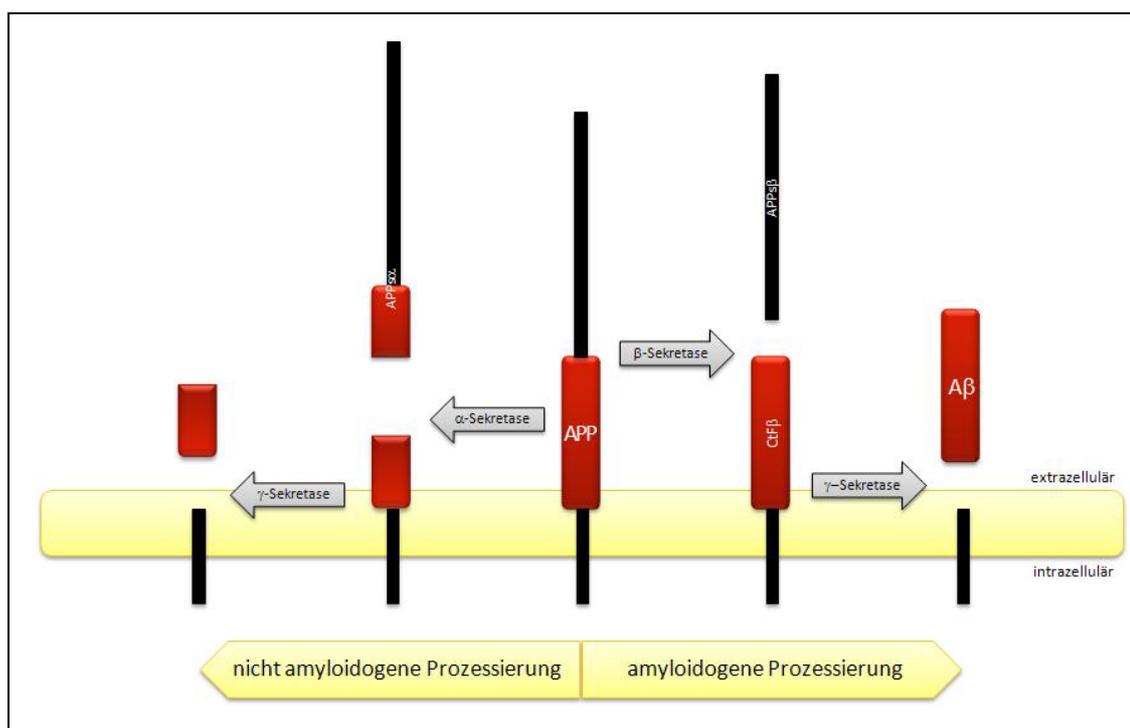


Abbildung 2.3 Die Entstehung des β -Amyloids im Rahmen der amyloidogenen APP-Prozessierung (eigene Darstellung)

In einer Vielzahl von Zellkulturstudien wirkten β -Amyloide ab einer bestimmten Konzentration neurotoxisch, jedoch nur in aggregierter Form [YANKNER 1996]. Hieraus ergab sich die Hypothese, dass $A\beta$ eine grundlegende Ursache der Neurodegeneration bei der Alzheimererkrankung sein könnte. Es gibt Hinweise, dass die Toxizität u. a. darin besteht, dass $A\beta$ die Freisetzung von Sauerstoffradikalen stimuliert und den Kalziumeinstrom in die Zellen erhöht [FRÖLICH UND PADBERG 2005]. Nach einer autoptischen Untersuchung an Patienten ohne Demenz bzw. mit verschiedenen Schweregraden der Alzheimerdemenz sind die $A\beta$ -Gehalte im Hirngewebe bereits im frühen Demenzstadium erhöht und korrelieren positiv mit der Schwere der Erkrankung [NÄSLUND ET AL. 2000].

Andererseits sind die Amyloidablagerungen nicht spezifisch für Morbus Alzheimer. Nach Fallbeschreibungen sind Menschen mit voll ausgeprägtem neuropathologischen Bild der Alzheimererkrankung bis zu ihrem Tod ohne die geringsten demenziellen Symptome geblieben [Blass 2001]. Demnach müssen Amyloidablagerungen nicht zwangsläufig zur Neurodegeneration führen, sie stellen aber ein notwendiges und charakteristisches Kennzeichen der Alzheimerdemenz dar.

Zusätzlich zur Ablagerung in Plaques ist Amyloid auch in der Wand von Arteriolen der Hirnrinde und der weichen Hirnhaut zu finden. Diese Amyloidablagerungen sind nicht mit der lokalen Konzentration der Amyloidplaques assoziiert und werden als **zerebrale Amyloidangiopathie** bezeichnet [FRÖLICH UND PADBERG 2005].

Das zweite Hauptmerkmal der Alzheimerpathologie sind die **neurofibrillären Bündel** oder Neurofibrillen. Es sind Strukturen abnormer Faserbildung, die in Nervenzellen, aber auch extrazellulär in neuritischen Plaques, zu finden sind. Ihr Hauptbestandteil sind gepaarte helikale Filamente, die aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen. Unter normalen Bedingungen ist das Tau-Protein an die Mikrotubuli angelagert und für die Funktion und Stabilisierung des Zytoskeletts von Bedeutung. Das Tau-Protein ist an fünf Epitopen phosphoryliert und es herrscht ein Gleichgewicht in der Aktivität der Kinasen, die Tau phosphorylieren (u. a. extracellular signal regulated kinase PKerk40 und Glykogensynthasekinase-3), und der Phosphatasen, die Tau dephosphorylieren. Bei der Alzheimerdemenz wird Tau an 21 Epitopen phosphoryliert [FRÖLICH UND PADBERG 2005]. Durch die Hyperphosphorylierung verliert das Tau-Protein seine Fähigkeit zur Bindung an Mikrotubuli und damit seine biologische Funktion [Gong et al. 2006; Iqbal et al. 2005]. Dadurch kommt es zur Unterbrechung des axonalen Transports und zur neuronalen Dysfunktion, die bis zur irreversiblen neuronalen Degeneration reicht. Das hyperphosphorylierte Tau akkumuliert intrazellulär und aggregiert in gepaarten helikalen Filamenten, die die neurofibrillären Bündel bilden [FRÖLICH UND PADBERG 2005].

Bereits zu Beginn des neurodegenerativen Prozesses gehen synaptische Verbindungen verloren, besonders im Bereich der neuritischen Plaques. Der **Synapsenverlust** korreliert mit den kognitiven Veränderungen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem fortschreitenden Untergang von Neuronen. Bisher ist nicht geklärt, ob der **Zelluntergang** nekrotisch oder apoptotisch erfolgt; vieles spricht jedoch für eine neuronale Apoptose. Die Neurodegeneration zeigt ein regionenspezifisches Muster: Zuerst ist vorwiegend die transentorhinale Region betroffen, danach der Hippocampus und andere Teile des limbischen Systems und später weitere kortikale Gebiete, v. a. Assoziationsareale. Zudem ist die Degeneration zelltypspezifisch, was sich in der

Beeinträchtigung bestimmter Neurotransmittersysteme widerspiegelt. Insbesondere das cholinerge System ist betroffen. Die Ausschüttung von Acetylcholin nimmt allmählich ab, die Aktivität der Cholin-Acetyltransferase sinkt und cholinerge Neuronen gehen zugrunde. Dies bezeichnet man als **cholinerges Defizit** [FRÖLICH UND PADBERG 2005].

Darüber hinaus treten altersspezifische **Veränderungen der Membranzusammensetzung** und -funktion bei der Alzheimerdemenz verstärkt auf. Weiterhin gibt es verschiedene Zeichen von **inflammatorischer Mechanismen** im Rahmen der Alzheimererkrankung: vermehrte Aktivierung von Astroglia, Produktion verschiedener Zytokine, Aktivierung des Komplementweges u. a. [FRÖLICH UND PADBERG 2005].

2.1.7. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Demenz vom Alzheimerstyp ist nach Definition der WHO eine Erkrankung mit unbekannter Ätiologie (s. Kap. 2.1.3) [WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2005]. Dennoch sind einige Risikofaktoren bekannt.

Einige wenige Fälle der Alzheimerdemenz können durch das Vorhandensein genetischer Faktoren vollständig geklärt werden, hier spricht man von **autosomal dominanter Alzheimerdemenz**. In diesen Fällen wird die Alzheimerdemenz durch Mutationen in den Genen, die für APP sowie Präsenilin 1 und 2 kodieren, verursacht [PAPASSOTIROPOULOS ET AL. 2003]. Neben APP sind auch die Präseniline an der Amyloidentstehung beteiligt – diskutiert wird, dass sie direkt als γ -Sekretase wirken oder für die korrekte Funktion dieses Enzyms von Bedeutung sind [FRÖLICH UND PADBERG 2005].

Die überwiegende Mehrzahl der Alzheimererkrankungen tritt jedoch ohne erkennbare familiäre Häufung auf und ist nicht allein aufgrund genetischer Faktoren zu erklären. Dies wird als **sporadische Alzheimerdemenz** bezeichnet. Dennoch beeinflussen auch hier genetische Faktoren das Erkrankungsrisiko. Der wichtigste und als einziger zweifelsfrei bestätigte genetische Risikofaktor ist das Allel $\epsilon 4$ des Apolipoprotein-E-Gens (ApoE4). Das $\epsilon 4$ -Allel ist für die Entstehung der Alzheimerdemenz nicht hinreichend, erhöht aber das Erkrankungsrisiko um das Doppelte bis Dreifache, wenn es in heterozygoter Form vorliegt. In homozygoter Form beträgt die Risikoerhöhung sogar mehr als das Sechsfache [PAPASSOTIROPOULOS ET AL. 2003; BICKEL 2003].

Darüber hinaus können soziodemographische Faktoren sowie Lebensstil- und Umweltfaktoren das Risiko einer Alzheimerdemenz beeinflussen (s. Tabelle 2.3).

Tabelle 2.3 Wichtige Risikofaktoren der Alzheimerdemenz

Risikofaktor-Kategorie	Risikofaktor	relatives Risiko (nach BICKEL 2003)
genetisch	ApoE4	1,8-6,2
soziodemographisch	geringe Schulbildung Beruf mit geringer Qualifizierung	1,2-2,6
Lebensstil und Ernährung	Rauchen Alkoholmissbrauch	0,7-2,3
klinisch	systolische Hypertonie im mittleren Alter	1,1-4,8
	erhöhter Serumcholesterinspiegel	2,2-3,1
	Diabetes mellitus	1,3-2,2
	Schädel-Hirn-Trauma	1-5,4

2.2. Insulinsensitivität des Gehirns

Glukose ist das maßgebliche Energiesubstrat des Gehirns [WIESINGER ET AL. 1997] und dient der Biosynthese vieler Neurotransmitter [HOYER 1996]. In großen Teilen der Körperperipherie wird die Aufnahme und Verwertung der Glukose durch das Hormon Insulin gesteuert. Im Gegensatz dazu galt das Gehirn bis zu der Entdeckung von Insulin im Rattenhirn durch [HAVRANKOVA ET AL. 1978] als insulinunabhängiges Organ. Auch heute noch ist diese Vorstellung in Lehrbüchern weit verbreitet. Dennoch wurde in den vergangenen Jahrzehnten deutlich gezeigt, dass Insulin auch im Gehirn wichtige Funktionen erfüllt.

Die Annahme, dass die Aufnahme und/oder der Stoffwechsel von Glukose im Gehirn durch Insulin reguliert werden, ist ein wichtiger Bestandteil der Hypothese dieser Arbeit. Daher soll der Einfluss von Insulin auf die zerebrale Glukoseaufnahme und -verstoffwechslung im Folgenden untersucht werden.

2.2.1. Experimentelle Hinweise

Der Einfluss von Insulin auf den zerebralen Glukosetransport und -metabolismus ist noch nicht eindeutig geklärt, sowohl In-vitro- als auch In-vivo-Untersuchungen liefern widersprüchliche Ergebnisse [LELOUP ET AL. 1996].

Bereits 1972 belegte PRASANNAN ex vivo die Stimulation der zerebralen Glukoseaufnahme und -metabolisierung durch Insulin. Dazu inkubierte er Gewebeproben aus Rattenhirnen in Nährmedien mit bzw. ohne Insulin. Die Zugabe von Insulin erhöhte die Glukoseaufnahme des Gehirngewebes um etwa 39 % sowie dessen Sauerstoffverbrauch um etwa 26 %. Unter anaeroben, ansonsten aber vergleichbaren Bedingungen erhöhte sich unter Insulinzugabe der Laktatgehalt drastisch, was neben der oben erwähnten Erhöhung der Sauerstoffaufnahme auf eine Stimulation der Glukoseverstoffwechslung durch Insulin hindeutet. Auch in einer Gliazellkultur stimulierte Insulin dosisabhängig die Glukoseaufnahme [CLARKE ET AL. 1984]. In anderen Ex-vivo-Untersuchungen zeigte sich dagegen keine Wirkung von Insulin auf Glukoseaufnahme und -verstoffwechslung [TAKEZAKO ET AL. 1999; HEIDENREICH ET AL. 1988; BOYD, JR. ET AL. 1985; LAUTALA UND MARTIN 1981].

Verschiedene In-vivo-Experimente bestätigten prinzipiell eine Steigerung der zerebralen Glukosenutzung durch Insulin. Die intrazerebrale Verabreichung von Insulin erhöhte die kortikale Glukosenutzung bei Ziegen um 8-15 % [PELLIGRINO ET AL. 1987]. In Untersuchungen an Nagetieren bewirkte die intrazerebrale Injektion von Insulin zudem eine Aktivitätssteigerung der Hexokinase (Schlüsselenzym der Glykolyse) und der Pyruvatdehydrogenase, die Verstoffwechslung von Glukose wurde also stimuliert [HOYER ET AL. 1996; HOYER ET AL. 1993]. Nach MARFAING ET AL. [1990] führte Hyperinsulinämie im Rahmen einer Clamp-Technik allerdings nicht zu einer Erhöhung der Glukoseutilisation, sondern sogar zu einer geringfügigen, nicht signifikanten Verringerung derselben. Auch HOM ET AL. [1984] stellten keinen Einfluss von Insulin auf den zerebralen Glukosemetabolismus von Ratten fest.

GOTTSTEIN ET AL. [1965] konnten am Menschen nachweisen, dass eine intravenöse Injektion von Insulin und Glukose die Glukoseaufnahme ins Gehirn deutlich erhöht. Im Gegensatz dazu hatten alleinige Infusionen von Glukose oder von Glukagon, das den Glukosespiegel über eine Stimulation der Glykogenolyse erhöht, keinen solchen Effekt. Bei Gesunden stieg die zerebrale Glukoseaufnahme um durchschnittlich 47 % an, bei Patienten mit zerebraler Atherosklerose, die eine verminderte Glukoseutilisation hatten, betrug der Anstieg sogar 84 %. Dabei normalisierte sich der respiratorische Quotient, d. h. die vorher erhöhte Oxidation von anderen Substraten (z. B. Aminosäuren) verringerte sich zugunsten der Glukoseoxidation. Zudem vermuteten die Untersucher, dass ein Großteil der zusätzlich aufgenommenen Glukose für die Glykogen- und Neurotransmittersynthese genutzt wurde. Im Gegensatz dazu veränderte die Hyperinsulinämie in einer anderen Untersuchung den Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke und die zerebrale Glukoseverstoffwechslung nicht [HASSELBALCH ET AL. 1999].

Die Untersuchungen, die keinen Effekt von Insulin auf den zerebralen Glukosestoffwechsel zeigten, setzten jeweils supraphysiologische Insulindosen ein. Sie untersuchten also die Wirkung von Hyperinsulinämie [HASSELBALCH ET AL. 1999; MARFAING ET AL. 1990]. Darauf könnte der negative Befund dieser Untersuchungen bezüglich einer zerebralen Insulinsensitivität zurückzuführen sein.

Im Unterschied zur Hyperinsulinämie untersuchten BINGHAM ET AL. [2002] den Effekt von Insulin in Höhe der Nüchternkonzentration. Sie konnten zeigen, dass bereits Insulinspiegel in Höhe der Nüchternkonzentration ausreichen, um Glukoseaufnahme und -metabolismus zu stimulieren. Sie verabreichten gesunden Personen Somatostatin, um die endogene Insulinproduktion weitgehend zu unterdrücken. Anschließend infundierten sie genügend Insulin, um die Nüchternkonzentration wiederherzustellen.

Hierdurch kam es zu einem signifikanten Anstieg der Gesamtrate der Glukosenutzung im Gehirn um $15,3 \pm 12,5 \%$ ($p = 0,008$).

Hieraus kann man ableiten, dass die zerebrale Glukosenutzung beim Menschen zumindest teilweise durch Insulin reguliert wird. Im Vergleich zu anderen insulinsensitiven Geweben wie Skelettmuskel oder Fettgewebe ist die Dosis-Wirkungs-Kurve allerdings verschoben; die zerebrale Glukosenutzung scheint schon bei basalem Insulinspiegel maximal stimuliert zu sein. Dies ist auch in physiologischer Hinsicht sinnvoll, da die Glukoseversorgung des Gehirns vor der Versorgung anderer Gewebe Priorität besitzt.

Einen weiteren Hinweis dafür, dass die zerebrale Glukoseverwertung durch Insulin gesteuert wird, liefern Untersuchungsergebnisse von CRAFT [2007]. Nach diesen Untersuchungen verbessert Insulin in optimaler Dosierung die Gedächtnisleistung im gesunden menschlichen Organismus unter der Bedingung, dass genügend Glukose zur Verfügung steht.

2.2.2. Vorkommen von Insulin im Gehirn

Nach diesen experimentellen Hinweisen wurden auch die molekularen Voraussetzungen für einen insulinsensitiven Glukosemetabolismus im Gehirn schrittweise aufgeklärt. Das Vorhandensein von Insulin im menschlichen Gehirn ist inzwischen eindeutig erwiesen. Über die Herkunft desselben herrschte lange Zeit wissenschaftlicher Diskurs. Sowohl für den Transport von Insulin aus dem Blut über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn als auch für eine hirneigene Entstehung gibt es viele Belege [WOZNIAK ET AL. 1993]. Die Synthese von Insulin im Gehirn selbst wurde u. a. belegt, indem mittels hochsensitiver Real-Time-Polymerase-Kettenreaktionstechnologie⁵ (RT-PCR) die Expression des Insulingens in verschiedenen Hirnbereichen gezeigt wurde [STEEN ET AL. 2005]. Inzwischen wird angenommen, dass das zerebrale Insulin überwiegend aus der Peripherie stammt [SALKOVIC-PETRISIC UND HOYER 2007]. Der Transport über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt vermutlich über einen Carrier-vermittelten Prozess, das Transportermolekül ist noch nicht identifiziert. Der Transport ist bei normaler Plasma-Glukosekonzentration nahezu vollständig gesättigt [BANKS 2004].

⁵ Real-Time-Polymerase-Kettenreaktionstechnologie: Vervielfältigungsmethode für Nukleinsäuren, die die Quantifizierung der gewonnenen DNA ermöglicht

2.2.3. Zerebrale Insulinrezeptoren und Insulinsignaltransduktion

Bereits HOPKINS UND WILLIAMS [1997] konnten zeigen, dass Insulinrezeptoren im menschlichen Gehirn weit verbreitet sind und Insulin binden. Seitdem konnte dies in vielen weiteren Untersuchungen bestätigt werden; die Synthese von zerebralen Insulinrezeptoren ist u. a. durch die Expression des entsprechenden Gens nachgewiesen [STEEN ET AL. 2005]. Der zerebrale Insulinrezeptor unterscheidet sich strukturell geringfügig von dem in der Peripherie: die α - und β -Untereinheiten haben ein etwas niedrigeres Molekulargewicht [SALKOVIC-PETRISIC UND HOYER 2007]. Die Weitergabe des Insulinsignals an das Zellinnere erfolgt ebenso wie im übrigen Organismus auch (Abbildung 2.4): Die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor induziert die Autophosphorylierung der intrinsischen Tyrosinkinase, wodurch spezifische Proteine, hauptsächlich das Insulinrezeptorsubstrat (IRS) phosphoryliert werden [GEROZISSIS 2008; DE LA MONTE UND WANDS 2005]. Dies führt zur Aktivierung von zwei Signaltransduktionskaskaden, dem Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Weg und der Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-Kaskade. Der PI3K-Weg führt unter anderem zur Inaktivierung der Glykogensynthase-3-Kinase, die zentrale Funktionen im Zellstoffwechsel innehat, aber auch alzheimerspezifische Stoffwechselwege beeinflusst [SALKOVIC-PETRISIC UND HOYER 2007].

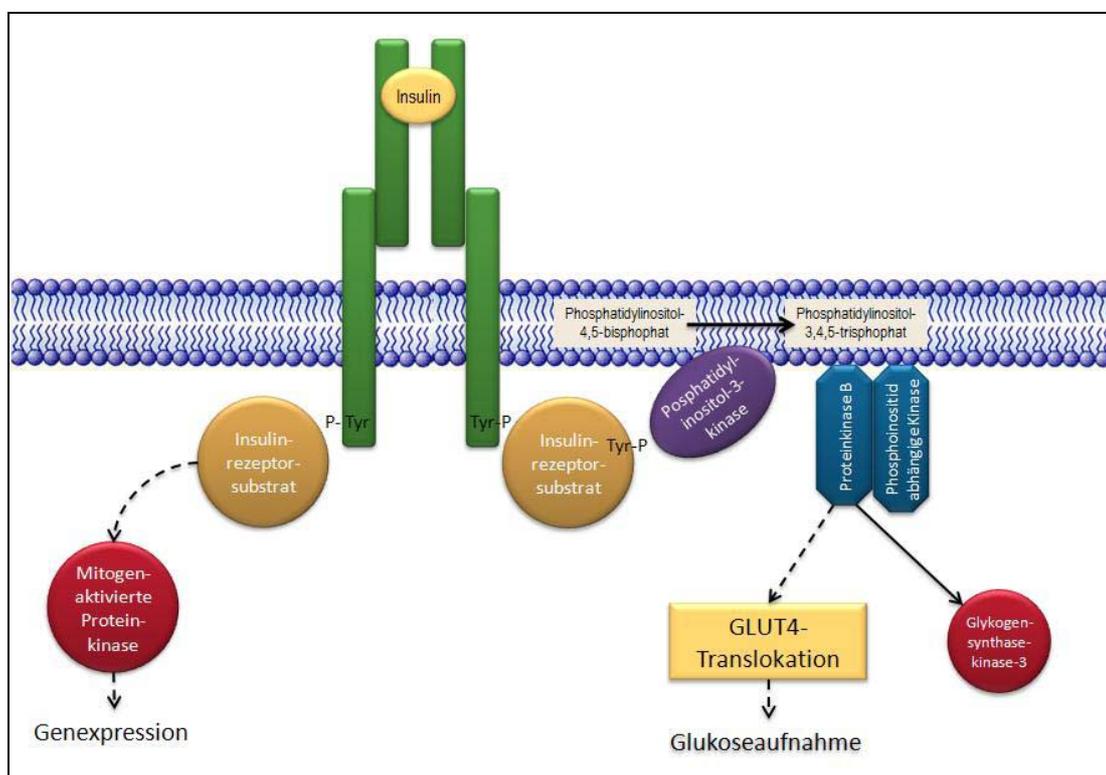


Abbildung 2.4 Insulinsignaltransduktion (modifiziert nach STAIGER ET AL. [2007])

2.2.4. Glukosetransporter im Gehirn

Die meisten Daten zum Vorkommen der verschiedenen Glukosetransporter-Isoformen im Gehirn stammen aus Untersuchungen an Nagetieren. Mengenmäßig sind demnach die Glukosetransporter GLUT1 und GLUT3 im Gehirn am häufigsten vertreten. GLUT1 ist auf den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke und auf allen anderen Gehirnzellen zu finden, GLUT3 auf Neuronen [VANNUCCI ET AL. 1997]. GLUT3 ist nach VANNUCCI ET AL. [1997] in allen Gehirnregionen verbreitet. Bei Untersuchung von humanem Hirngewebe fanden sich jedoch regionale Unterschiede: In der grauen Substanz war der Transporter in höherer Konzentration zu finden als in der weißen Substanz [HABER ET AL. 1993]. Herkömmlicherweise gelten die Transporter GLUT1 und GLUT3 als nicht insulin sensitiv.

Neben den vorwiegenden Glukosetransportern GLUT1 und GLUT3 kommen auch andere Isoformen im Gehirn vor. Davon ist insbesondere der – in der Peripherie als insulin sensitiv bekannte – Transporter GLUT4 von Bedeutung [BENOMAR ET AL. 2006]; weiterhin kommen GLUT2, GLUT8 und GLUT5 vor. Nach klassischer Sicht kommt GLUT4 nur in Muskel- und Fettgewebe vor (s. Tabelle 2.4) [MUECKLER 1994].

Tabelle 2.4 Vorkommen und Insulinabhängigkeit der wichtigsten Glukosetransporter nach klassischer Sicht

Isoform	Insulinabhängigkeit	Vorkommen
GLUT1	insulinunabhängig	Gehirn, fetale Gewebe, Pankreas (β -Zelle)
GLUT2	insulinunabhängig	Leber, Pankreas (β -Zelle)
GLUT3	insulinunabhängig	Gehirn, Plazenta, Niere, Pankreas (β -Zelle)
GLUT4	insulinabhängig	Skelettmuskel, Herzmuskel, Fettgewebe
GLUT5	insulinunabhängig	Dünndarm

Nach neueren Untersuchungen an Nagetieren ist GLUT4 jedoch auch in vielen Regionen des Gehirns zu finden [EL MESSARI ET AL. 2002; SANKAR ET AL. 2002; CHOEIRI ET AL. 2002; APELT ET AL. 1999; VANNUCCI ET AL. 1998; LELOUP ET AL. 1996]. Beispielsweise untersuchten APELT ET AL. [1999] das basale Vorderhirn, die Großhirnrinde, den Hippocampus und das Zerebellum von Ratten und fanden in allen untersuchten Regionen GLUT4 auf Neuronen. Teilweise wird GLUT4 mit den Isoformen 1 und 3 zu den hauptsächlichen Glukosetransportern im Gehirn gezählt [CHOEIRI ET AL. 2002; VANNUCCI ET AL. 1998]. Andere Untersucher fanden GLUT4 vorwiegend in umschriebenen Gehirnbereichen, z. B. in der motorischen Rinde [EL MESSARI ET AL. 1998].

Die Neuronen, auf denen GLUT4 nachgewiesen werden konnte, trugen gleichzeitig auch GLUT3 [APELT ET AL. 1999]. Zudem fand sich GLUT4 unter anderem auf

cholinergen Zellen. Dies sind möglicherweise Hinweise darauf, dass GLUT4 eine Rolle in der zusätzlichen Glukoseversorgung dieser Zellen spielt, die bei Aktivität einen besonders hohen Energiebedarf haben. Die Beobachtung, dass GLUT4 im Gehirn in genau den Regionen anzutreffen ist, in denen auch viele Insulinrezeptoren zu finden sind, stützt die Annahme, dass der Glukosetransport in die Nervenzellen zumindest teilweise durch Insulin reguliert wird [EL MESSARI ET AL. 1998]. Die cholinergen Zellen des basalen Vorderhirns, die GLUT4 tragen, sind bekannt für ihre wichtige Rolle in der Kognition [APELT ET AL. 1999].

BENOMAR ET AL. [2006] wiesen GLUT4 auch in einer humanen Neuronalzelllinie nach und dokumentierten, dass die Translokation von GLUT4 zur Plasmamembran durch Insulin induziert wird. Damit ist wahrscheinlich, dass GLUT4 nicht nur in der Peripherie, sondern auch in Neuronen als insulinsensitiver Transporter fungiert.

2.2.5. Derzeitiger Stand zur Insulinsensitivität des Gehirns

Einige experimentelle Daten (Kap. 2.2.1) sowie die Tatsache, dass Insulin (Kap. 2.2.2) und seine Rezeptoren (Kap. 2.2.3) im Gehirn vorkommen, deuten darauf hin, dass der Glukosemetabolismus des Gehirns zumindest teilweise insulinabhängig erfolgt.

Zusammengenommen könnte man also vermuten, dass die basale Glukoseversorgung des Gehirns insulinunabhängig erfolgt, während die bei besonderer Aktivität zusätzlich erforderliche Glukose insulinabhängig über GLUT4 aufgenommen wird. Dies entspräche prinzipiell der Situation im Skelettmuskel, wo ebenfalls eine insulinunabhängige Basisversorgung und eine insulinabhängige Zusatzversorgung postuliert wird [STUART ET AL. 2000]. Aufgrund der Glukoseabhängigkeit des Gehirns ist anzunehmen, dass der Anteil der insulinabhängigen Versorgung geringer ist als im Muskel.

Neben dieser postulierten Funktion im Glukosestoffwechsel der Hirnzellen hat Insulin im Gehirn weitere wichtige Funktionen: Es übt pleiotrophe Effekte auf Neuronen aus, ist für Lernen und Gedächtnis von Bedeutung [DOU ET AL. 2005; ZHAO ET AL. 1999] und hat vermutlich eine Funktion in der Hunger-Sättigungs-Regulation [SABAYAN ET AL. 2008; PORTE, JR. ET AL. 2005].

2.3. Zerebrale Insulinresistenz bei Alzheimerdemenz

Auf verschiedenen Ebenen lassen sich Hinweise finden, dass im Rahmen eines demenziellen Prozesses vom Alzheimer Typ 2 eine zerebrale Insulinresistenz auftritt. Eine Insulinresistenz ist ein metabolischer Zustand, in dem das Hormon seine Wirkung im Zielgewebe nur noch in äußerst eingeschränktem Maße ausüben kann [MIELKE ET AL. 2005]. Sie war bisher nur als zentrales pathogenetisches Merkmal des Diabetes mellitus Typ 2 bekannt. Bei dieser Erkrankung tritt eine Insulinresistenz an Skelettmuskel, Fettgewebe und Leber auf. Die Störung liegt in den meisten Fällen nicht auf der Ebene des Insulins oder seines Rezeptors, sondern auf Postrezeptorebene und wird nach derzeitigem Wissenstand hauptsächlich durch abdominelle Adipositas induziert: Bei einer Vergrößerung des viszeralen Fettdepots werden vermehrt freie Fettsäuren und Adipozytokine wie TNF- α und Interleukin 6 sezerniert. Unter dem Einfluss der freien Fettsäuren steigt die β -Oxidation der peripheren Gewebe zuungunsten der Glukoseverwertung. Auch die Adipozytokine vermindern die zelluläre Insulinwirkung, darüber hinaus hemmen sie die Sekretion von Adiponektin, das für die physiologische Glukoseverwertung im Muskel notwendig ist [STAIGER ET AL. 2007; HAHN ET AL. 2006, S. 348 F.].

Ein erster Hinweis für das Auftreten einer zerebralen Insulinresistenz bei Patienten mit neurodegenerativen Veränderungen vom Alzheimer Typ 2 ist ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Alzheimerdemenz.

2.3.1. Hinweise aus Beobachtungsstudien

In verschiedenen epidemiologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Morbus Alzheimer festgestellt werden. Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass die Insulinresistenz, das zentrale Element des Diabetes mellitus Typ 2, in der Pathogenese des Morbus Alzheimer eine Rolle spielen könnte. OTT ET AL. [1996] stellten in der Rotterdam-Studie fest, dass Demenzen bei Diabetikern häufiger auftreten als bei Nicht-Diabetikern. In dieser prospektiven Kohortenstudie berechneten sie für die Alzheimerdemenz ein Quotenverhältnis (Odds-Ratio) von 1,3. Bei Diabetikern trat Morbus Alzheimer demnach 1,3-mal häufiger auf als bei Nicht-Diabetikern. Wurden nur die insulinpflichtigen Diabetiker betrachtet, so erhöhte sich dieser Faktor sogar auf 2,8. In einer weiteren Kohortenstudie zeigten Diabetiker ebenfalls ein erhöhtes Risiko für

Demenzen im Allgemeinen und die Alzheimerdemenz im Besonderen. Das relative Risiko (RR) betrug für männliche Diabetiker 2,27 und für weibliche 1,37 im Vergleich zur Normalbevölkerung [LEIBSON ET AL. 1997].

Eine ähnliche Erhöhung des Alzheimerrisikos bei Diabetikern zeigte sich auch in anderen Studien [LUCHSINGER ET AL. 2001; BRAYNE ET AL. 1998]. Einen deutlicheren Anstieg des Alzheimerrisikos fanden PEILA ET AL. [2002] in der Honolulu-Asia Aging Study (RR = 1,8); die Risikoerhöhung war bei Diabetikern mit dem ApoE ϵ 4-Allel noch stärker ausgeprägt (RR = 5,5). In einer Längsschnittuntersuchung an mehr als 800 älteren Menschen hatten Diabetiker ein um 65 % höheres Risiko, an einer Alzheimerdemenz zu erkranken, als Personen ohne Diabetes mellitus (Hazard-Ratio 1,65) [ARVANITAKIS ET AL. 2004]. In einer weiteren Längsschnittuntersuchung zeigte sich, dass auch das Risiko für Leichte Kognitive Beeinträchtigung bei Diabetikern signifikant erhöht ist [LUCHSINGER ET AL. 2007].

Andere Studien ergaben in Bezug auf das Demenzrisiko bei Diabetes mellitus lediglich eine Erhöhung des Risikos für vaskuläre Demenz. Das Alzheimerisiko war in diesen Untersuchungen bei Diabetespatienten nicht erhöht [ARVANITAKIS ET AL. 2006; CURB ET AL. 1999; HEITNER UND DICKSON 1997].

Umgekehrt wies eine Kohorte von Alzheimerpatienten eine erhöhte Diabetesprävalenz auf: Im Vergleich zu Kontrollen, die nicht von Alzheimerdemenz betroffen waren, trat sowohl Diabetes mellitus häufiger auf (35 % vs. 18 %) als auch Prädiabetes (erhöhte Nüchternblutglukose, 46 % vs. 24 %) [JANSON ET AL. 2004].

In einer groß angelegten Längsschnittuntersuchung war eine eingeschränkte akute Insulinantwort im mittleren Lebensalter mit einem erhöhten Alzheimerisiko verbunden: Die akute Insulinantwort, also die Insulinsekretion des Pankreas nach Glukosezufuhr, war nach Adjustierung um Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren ein unabhängiger Risikofaktor. Dies ist ein Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Störungen des Insulin-Stoffwechsels und der Pathogenese der Alzheimerdemenz [RÖNNEMAA ET AL. 2008].

Die epidemiologisch beobachtete Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Morbus Alzheimer könnte bedeuten, dass sich die bei Diabetes mellitus auftretende Insulinresistenz nicht auf die Peripherie beschränkt. Der beobachtete Zusammenhang legt die Vermutung nahe, dass auch im Gehirn Insulinresistenz und/oder Insulinmangel auftreten und diese die demenzielle Pathogenese fördern. So wird diskutiert, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom die Aufnahme von Insulin ins Gehirn verringert und die Funktionalität des zerebralen Insulinrezeptors herabgesetzt

ist [MESSIER UND TEUTENBERG 2005]. Einen Hinweis darauf liefern Untersuchungen an einem Tiermodell des metabolischen Syndroms. Hier zeigte sich, dass die periphere Insulinresistenz auch mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Insulinwirkung im ZNS einhergeht. Die Hamster mit peripherer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie wiesen eine deutliche zerebrale Insulinresistenz auf, die Phosphorylierung des Insulinrezeptors, des Insulinrezeptorsubstrats und anderer Bestandteile der Signaltransduktionskaskade war verringert.

2.3.2. Herabgesetzte zerebrale Glukoseoxidation

Ein weiterer wichtiger Hinweis auf eine Insulinresistenz und/oder einen Insulinmangel im Gehirn von Alzheimerpatienten ist die Verringerung der Glukoseoxidation, die bei diesen Patienten beobachtet wird. Eine Insulinresistenz ist direkt mit einer Störung der insulinabhängigen Stimulation des Glukosetransports und -stoffwechsels verbunden. Als direkte Folge einer Insulinresistenz stellt die Herabsetzung der Glukoseoxidation gleichzeitig einen wichtigen Marker der Insulinresistenz dar.

Alzheimerpatienten weisen eine signifikante Verringerung der kortikalen Stoffwechselrate für Glukose auf. Die Herabsetzung der Glukoseoxidation gilt als frühes Kennzeichen einer sich entwickelnden Demenz vom Alzheimer-Typ [DE LA MONTE UND WANDS 2005]. Obwohl auch im physiologischen Alterungsprozess geringfügige Veränderungen im zerebralen Stoffwechsel auftreten, sind die Störungen bei Morbus Alzheimer deutlich von den altersabhängigen unterscheidbar [HERHOLZ ET AL. 2002]. Sie sind nur zu einem kleinen Teil durch die Atrophie des Hirngewebes zu erklären und stellen damit eine reale Verringerung des Glukosestoffwechsels dar [MOSCONI 2005; IBANEZ ET AL. 1998].

Die Abnahme des zerebralen Glukosestoffwechsels kann u. a. mithilfe der 2-(¹⁸F)fluoro-2-deoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) gemessen werden. Die PET ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das die Verteilung einer schwach radioaktiv markierten Substanz im Organismus sichtbar macht und damit biochemische und physiologische Funktionen abbildet (funktionelle Bildgebung). 2-(¹⁸F)fluoro-2-deoxy-Glukose (FDG) ist ein Glukosederivat, an dem eine Hydroxylgruppe durch das Radionuklid ¹⁸F ersetzt ist. Sie wird von Zellen genauso aufgenommen wie Glukose. Die Verteilung von FDG im Körper erlaubt somit Rückschlüsse auf den Glukosestoffwechsel verschiedener Gewebe.

Nachdem bereits in den 1980er Jahren mehrfach eine Abnahme des zerebralen Glukosestoffwechsels bei Alzheimerpatienten nachgewiesen wurde [FUKUYAMA ET AL. 1994; CUTLER ET AL. 1985; CHASE ET AL. 1984; FRIEDLAND ET AL. 1983], ist dazu heute eine Fülle von Daten verfügbar. Eine Übersicht über FDG-PET-Studien bei Morbus Alzheimer findet sich bei [MOSCONI 2005]. Die Aufnahme von FD-Glukose ist insbesondere im temporoparietalen und im präfrontalen Assoziations-Kortex verringert; die Glukosestoffwechselstörung nimmt im Verlauf der Demenz zu [HERHOLZ ET AL. 2002]. Die hauptsächlich betroffenen parietotemporalen Kortexgebiete dienen der Verarbeitung somatosensorischer, visueller und auditiver Reize; eine Dysfunktion in diesen Gehirnbereichen entspricht den typischerweise bei Morbus Alzheimer beobachteten kognitiven Defiziten [CHASE ET AL. 1984]. Die biochemischen Veränderungen sind stärker ausgeprägt als die strukturellen Gehirnveränderungen und die Abnahme der Leistung in psychometrischen Tests [HIRONO ET AL. 2004; DE LEON ET AL. 1983].

Ein alzheimertypischer Hypometabolismus von Glukose kann teilweise auch schon bei Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung nachgewiesen werden [MOSCONI 2005; LAUTENSCHLAGER ET AL. 2001], bei Personen mit genetisch erhöhtem Risiko (ApoE4-Träger) schon lange vor Beginn der Erkrankung [REIMAN ET AL. 2004]. Dies deutet darauf hin, dass die Glukosestoffwechselstörung Ursache und nicht Folge der Neurodegeneration ist [BLASS 2001]. Die Messung des Glukosemetabolismus wird bei Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung als Möglichkeit angesehen, das Risiko einer Progression zur Demenz zu bestimmen [DRZEZGA ET AL. 2005A].

Im Gehirn von Alzheimerpatienten und Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung ist der Sauerstoffverbrauch bei weitem nicht so stark verringert wie der Glukoseverbrauch [FUKUYAMA ET AL. 1994]. Als Nebenwirkung des gestörten Glukosemetabolismus erhöht sich der zerebrale Proteinkatabolismus; das Gehirn verwendet auch glukoplastische Aminosäuren als Energiesubstrat [HOYER UND NITSCH 1989].

2.3.3. Weitere Marker des Insulin- und Glukosestoffwechsels

Neben dem epidemiologischen Zusammenhang und der Herabsetzung des Glukosestoffwechsels finden sich einige weitere direkte biochemische Hinweise einer Insulinresistenz bei Patienten mit Alzheimerdemenz bzw. Leichter Kognitiver Beeinträchtigung.

2.3.3.1. Periphere Hyperinsulinämie und zerebrale Hypoinsulinämie

Die Datenlage zu Störungen des Insulin- und Glukosestoffwechsels bei Alzheimerpatienten ist nicht einheitlich. Teilweise fand man im Plasma eine Hyperinsulinämie, die ein Hinweis auf eine (periphere) Insulinresistenz ist.

Eine signifikante Erhöhung der Plasmainsulinspiegel wurde bei nichtdiabetischen Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung gefunden; die Höhe der Insulinspiegel korrelierte zudem mit der A β -Konzentration im Plasma [ODETTI ET AL. 2005]. Eine Erhöhung der Insulinspiegel in der Peripherie war teilweise auch bei Alzheimerpatienten nachweisbar [CARANTONI ET AL. 2000; GONZALEZ ET AL. 1999; STOLK ET AL. 1997; RAZAY UND WILCOCK 1994; MENEILLY UND HILL 1993]. Bei RAZAY UND WILCOCK [1994] sowie STOLK ET AL. [1997] war diese nur bei weiblichen Patienten signifikant. Mögliche Störfaktoren wie Body-Mass-Index, Lipidwerte oder Bluthochdruck beeinflussten die Assoziation zwischen Hyperinsulinämie und Alzheimerdemenz nicht in den Studien, in denen dies kontrolliert wurde [CARANTONI ET AL. 2000; RAZAY UND WILCOCK 1994].

CRAFT ET AL. [1998] stellten ebenfalls eine Erhöhung der Plasmainsulinspiegel bei Alzheimerpatienten fest, die bei leichter Demenz allerdings nicht signifikant war. Die Insulinkonzentration im Liquor war erniedrigt; dies war jedoch ebenfalls erst bei mäßiger und schwerer Erkrankung signifikant. Das Verhältnis von Liquor- und Plasmainsulinkonzentration, das als indirektes Maß für den Transport von Insulin ins Gehirn angesehen werden kann, nahm mit Fortschreiten der Demenz ab. Die niedrigen zerebralen Insulinkonzentrationen sind zwar an sich nicht typisch für eine Insulinresistenz – eine periphere Insulinresistenz geht im Normalfall mit Hyperinsulinämie einher. Dennoch ist die Folge einer zerebralen Hypoinsulinämie, dass Insulin seine Wirkung in diesem Gewebe nur noch eingeschränkt ausüben kann, was das charakteristische Merkmal einer Insulinresistenz ist. Die beobachteten Veränderungen trafen auf Patienten mit dem genetischen Risikofaktor ApoE4 nicht zu.

In anderen Untersuchungen unterschieden sich die basalen Glukose- und Insulinplasmakonzentrationen dagegen nicht zwischen Alzheimerpatienten und Gesunden [FUJISAWA ET AL. 1991; WINOGRAD ET AL. 1991]. Im Unterschied zu den Befunden von CRAFT ET AL. [1998] war die Nüchterninsulinkonzentration im Liquor von Alzheimerpatienten bei FUJISAWA ET AL. [1991] signifikant höher als bei Kontrollpersonen. Demgegenüber fanden MOLINA ET AL. [2002] keine Unterschiede in der Insulinliquorkonzentration zwischen Gesunden und Alzheimerpatienten.

2.3.3.2. Insulinresistenz

Direkt gemessen wurde eine Insulinresistenz bei Alzheimerpatienten mittels Clamp-Technik [MENEILLY UND HILL 1993]. Die Clamp-Technik ist eine kombinierte Insulin-Glukose-Infusionstechnik, bei der zunächst ein Bolus an Insulin injiziert und danach eine konstante Insulininfusion verabreicht wird, um eine konstante Plasmainsulinkonzentration zu halten. Dann wird Glukose in solcher Menge infundiert, dass ein bestimmter Glukosespiegel (euglykämischer Basalwert) konstant erhalten bleibt. Durch die Insulininfusion wird die endogene Glukosefreisetzung unterdrückt, so dass die Menge der metabolisierten Glukose der exogen zugeführten Menge entspricht. Bei Erreichen des Gleichgewichtszustands entspricht die gesamte infundierte Glukosemenge (exogene Glukoseinfusionsrate) der Menge an Glukose, die in allen Geweben des Körpers utlisiert wird, und ergibt so eine Quantifizierung der gesamten Insulinsensitivität. Je mehr Glukose infundiert werden muss, umso sensibler reagiert der Patient gegenüber Insulin.

Primär gilt die Clamp-Technik als ein Maß der peripheren Insulinsensitivität. In einer Reihe von Untersuchungen maßen auch CRAFT ET AL. [1999; 1996] eine herabgesetzte Insulinsensitivität bei Alzheimerpatienten. Gleichzeitig stellten sie fest, dass sich Gedächtnis und Aufmerksamkeit unter Insulin- und Glukoseinfusion verbesserten. Daher ist zu vermuten, dass die gemessene Insulinresistenz auch das Gehirn betraf. Teilweise betraf die Insulinresistenz nur solche Patienten, die nicht den genetischen Risikofaktor ApoE4 trugen [CRAFT ET AL. 1996]. In einer weiteren Untersuchung zeigte sich sowohl bei Gesunden als auch bei Demenzpatienten eine Verbesserung der Gedächtnisleistung unter Insulin- und Glukoseinfusion [CRAFT ET AL. 2003]. Bei Alzheimerpatienten, die nicht ApoE4-homozygot waren, trat die kognitive Leistungssteigerung jedoch erst bei höheren Insulinkonzentration auf als bei den übrigen Personen. Dies deuten die Untersucher als weiteren Hinweis für eine reduzierte zerebrale Insulinsensitivität bei diesen Alzheimerpatienten.

2.3.3.3. Zerebrale Insulinrezeptoren und Signaltransduktion

Ein direkter Hinweis für diabetestypische Veränderungen im Gehirn von Alzheimerpatienten sind die Untersuchungen von STEEN ET AL. [2005]: Sie maßen die Expression der Gene, die für Insulin und den Insulinrezeptor kodieren, mittels RT-PCR im Hippocampus, Hypothalamus, frontalen Kortex und Zerebellum von Alzheimerpatienten und gleichaltrigen Kontrollen. Dabei fanden sie bei den Alzheimerpatienten eine signifikante **Verringerung der Insulingen-Expression** in allen untersuchten Hirngeweben. Eine zusätzliche Messung der entsprechenden

Insulinmenge mittels Antikörperfärbung bestätigte diesen Befund. Auch FRÖLICH ET AL. [1998] stellten eine verringerte intrazerebrale Insulinkonzentration bei Alzheimerpatienten fest – allerdings nur im Vergleich zu jungen Kontrollpersonen. Bei nicht dementen Senioren fanden sie die Insulinkonzentration ebenfalls herabgesetzt.

Auch die **Synthese des Insulinrezeptors** war nach Untersuchungen von STEEN ET AL. [2005] signifikant verringert, insbesondere im Hippocampus und Hypothalamus. Auch dieser Befund konnte durch direkte Messung der Insulinrezeptormenge mittels Antikörperfärbung bestätigt werden. Im Unterschied dazu war die Dichte der Insulinrezeptoren in den Ergebnissen von FRÖLICH ET AL. [1998] gegenüber jungen Kontrollpersonen nur teilweise herabgesetzt, gegenüber gleichaltrigen Kontrollen sogar erhöht. Die Untersucher deuten dies allerdings als mögliche kompensatorische Hochregulierung und interpretieren ihre Ergebnisse insgesamt als Hinweise für eine Störung der Insulinsignaltransduktion bei Morbus Alzheimer.

Die **Aktivität der Tyrosinkinase**, die den intrazellulären Teil des Insulinrezeptors bildet und das erste Enzym der Insulinsignalweiterleitungskaskade ist, war bei Alzheimerpatienten ebenfalls reduziert [FRÖLICH ET AL. 1998]. Eine signifikante Verringerung gegenüber jungen Kontrollpersonen fand sich im frontalen, temporalen und occipitalen Kortex, im parietalen Kortex war die Verringerung nicht signifikant. Im Vergleich mit gesunden Senioren war die Abnahme der Tyrosinkinaseaktivität nur im occipitalen Kortex statistisch signifikant.

Darüber hinaus war auch die Expression des Gens, das für das Insulinrezeptorsubstrat-1 kodiert, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verringert. Auch die Aktivität von intrazellulären Bestandteilen der Insulinsignaltransduktionskaskade wie **Insulinrezeptorsubstrat** und PI3K war verringert [STEEN ET AL. 2005]. Untersuchungen ergaben zudem eine veränderte Aktivität weiterer Enzyme, die an der intrazellulären Insulinsignalweiterleitungskaskade beteiligt sind (Phosphoinositidabhängige Kinase, Glykogensynthasekinase-3).

Einen weiteren möglichen Hinweis auf eine Störung der Insulinsignaltransduktion im Rahmen der Alzheimerpathogenese sind die Befunde von LIOLITSA ET AL. [2002]. Sie untersuchten Alzheimerpatienten und kognitiv gesunde Vergleichspersonen auf Variationen in Genen, die für zentrale Moleküle in der Insulinsignaltransduktionskaskade kodieren. Diese Polymorphismen sind mit Insulinresistenz assoziiert. Ein **Polymorphismus des PI3K-Gens** fand sich häufiger bei Alzheimerpatientinnen sowie bei männlichen und weiblichen Alzheimerpatienten, die nicht den Risikofaktor ApoE4 tragen. Für Alzheimerpatientinnen ohne ApoE4-Allel berechneten die Untersucher ein Quotenverhältnis (Odds-Ratio) von 2,65. Das Alzheimerisiko erhöht sich also bei

Personen ohne ApoE4 und insbesondere bei Frauen durch das Vorhandensein dieses PI3K-Polymorphismus. Eine schwächer ausgeprägte Assoziation bestand zwischen einem Polymorphismus der Protein-Phosphatase-1 und Morbus Alzheimer, diese war allerdings nicht geschlechts- oder ApoE-spezifisch.

2.3.3.4. Herabgesetzte Dichte der Glukosetransporter

Bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ fand man außerdem eine verringerte Dichte von Glukosetransportern in der Blut-Hirn-Schranke und im Gehirn: KALARIA UND HARIK [1989] wiesen indirekt mittels Cytochalasin-B-Bindung eine um etwa die Hälfte reduzierte Dichte an Glukosetransportproteinen nach und bestätigten diesen Befund mittels Antikörperfärbung. Es handelte sich um eine spezifische Verringerung der Glukosetransporter und nicht um eine unspezifische Störung der Blut-Hirn-Schranke, da andere Endothelzellmarker zeigten, dass die Blut-Hirn-Schranke an sich intakt war.

Unter der Voraussetzung, dass es sich um insulinabhängige Transporter handelt, ist die Abnahme der Glukosetransporterdichte in der Blut-Hirn-Schranke und im Gehirn ein Argument für die Hypothese der zerebralen Insulinresistenz: Eine Verringerung von insulinabhängigen Glukosetransportern im ZNS von Alzheimerpatienten könnte die Folge einer zerebralen Insulinresistenz sein und demnach als Indiz für das Vorliegen einer solchen gelten.

2.3.3.5. Verringerte Aktivität glukoseverstoffwechselnder Enzyme

In Post-mortem-Untersuchungen an Alzheimerpatienten war die Aktivität verschiedener Enzyme des Glukosestoffwechsels reduziert. Da die Aktivität dieser Enzyme teilweise durch Insulin reguliert wird, könnte dies ebenfalls ein Hinweis auf eine verringerte Insulinwirkung bei dieser Erkrankung sein.

IVANGOFF ET AL. [1980] maßen eine signifikant herabgesetzte Aktivität der durch Insulin regulierten Hexokinase und Phosphofruktokinase sowie der Phosphoglyzeratmutase, Phosphoglukose-Isomerase, Aldolase, Triosephosphat-Isomerase und Laktat-Dehydrogenase. Die gemessene Abnahme der Enzymaktivitäten war nicht auf altersbedingte Veränderungen oder Bronchopneumonie zurückzuführen, sondern war demenzspezifisch. Die reduzierte Aktivität der Hexokinase bestätigten unter anderem [MARCUS ET AL. 1989].

2.3.4. Zerebrale Insulinresistenz im Tiermodell der Alzheimerdemenz

Als weiterer Hinweis darauf, dass im Rahmen der Alzheimerpathogenese eine zerebrale Insulinresistenz auftritt, gilt ein Tiermodell der Alzheimerkrankheit. Nagetieren wurde intrazerebral Streptozotocin injiziert. Streptozotocin, ein Zytostatikum zur Behandlung von Insulinomen, schädigt bei systemischer Applikation die β -Zellen des Pankreas. Durch die intrazerebrale Injektion von Streptozotocin wurde experimentell ein zerebraler Diabetes ausgelöst. Dieser ist durch eine herabgesetzte Expression der Gene gekennzeichnet, die für Insulin, Insulinrezeptoren und Insulinrezeptorsubstrat kodieren, sowie durch eine um etwa 85 % verringerte Bindung von Insulin an seinen Rezeptor. Die Glukose-Verstoffwechselung und die ATP-Konzentration waren herabgesetzt [LANNERT UND HOYER 1998; NITSCH UND HOYER 1991].

Im Tiermodell reichte dieser experimentell ausgelöste zerebrale Diabetes aus, um eine alzheimertypische Neurodegeneration hervorzurufen. Erhöhte Konzentrationen von Apoptosemarkern, hyperphosphoryliertem Tau-Protein und A β waren nachweisbar [LESTER-COLL ET AL. 2006]. Die Tiere entwickelten langfristige, fortschreitende Lern- und Gedächtnisdefizite.

2.3.5. Weitere Hinweise

Ein weiteres Indiz für die Beteiligung einer Insulinresistenz an der Alzheimerpathogenese liefert eine Interventionsstudie, in der sich Rosiglitazon positiv auf die kognitive Leistung von Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung bzw. beginnender Alzheimerdemenz auswirkte. Rosiglitazon reduziert die Insulinresistenz in den peripheren Organen. Es wirkt über die Bindung an den Zellkernrezeptor Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor- γ (PPAR- γ). Dadurch reguliert es die Transkription verschiedener insulinempfindlicher Gene; so wird z. B. die Expression von GLUT1 und GLUT4 gesteigert [LAUBNER UND SEUFERT 2007]. Ob Rosiglitazon auch im Gehirn die Insulinempfindlichkeit erhöhen kann, ist unklar, da nicht sicher ist, ob es die Blut-Hirn-Schranke durchquert. Nach sechsmonatiger Behandlung mit Rosiglitazon hatten Alzheimerpatienten und Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung niedrigere Plasmainsulinspiegel als mit Placebo behandelte Kontrollpersonen, was einen Hinweis auf eine verbesserte Insulinsensitivität darstellt. Gleichzeitig waren die Gedächtnisleistung und die selektive Aufmerksamkeit erhöht [WATSON ET AL. 2005]. Es ist also denkbar, dass die an der Demenzpathogenese beteiligte Insulinresistenz durch die

Behandlung mit Rosiglitazon verringert wurde und dies für die positiven Effekte auf die Kognition verantwortlich war.

2.3.6. Mögliche Ursache der zerebralen Insulinresistenz

Als mögliche Ursache für eine zerebrale Insulinresistenz bei Alzheimerpatienten sieht HOYER [2002] eine Erhöhung des Kortisolspiegels. Es gibt Hinweise aus klinischen und experimentellen Untersuchungen, dass erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen die Glukoseaufnahme und -verwertung in Gehirnzellen beeinträchtigen [REAGAN 2002]. Dass Glukokortikoide in der Peripherie eine Insulinresistenz auslösen können, ist schon länger bekannt [ZARKOVIC ET AL. 2008; SAKODA ET AL. 2000; GIORGINO ET AL. 1993]. Bei Alzheimerpatienten wurde eine Erhöhung der Kortisolspiegel im Liquor im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen beobachtet [SWAAB ET AL. 1994]. Gegen die Vermutung, dass diese eine für die Neurodegeneration relevante Insulinresistenz hervorruft, spricht allerdings folgende Tatsache: auch bei gesunden Senioren fand man erhöhte Kortisolkonzentration im Liquor, sodass der Unterschied zwischen Alzheimerpatienten und gleichaltrigen Kontrollen nicht mehr signifikant war [SWAAB ET AL. 1994].

Daneben waren die Adrenalin-Liquorkonzentrationen bei Alzheimerpatienten erhöht – im Vergleich zu jungen und alten Kontrollpersonen [PESKIND ET AL. 1998]. Katecholamine sind ebenfalls Antagonisten zum Insulin und setzen in erhöhter Konzentration die Insulinsensitivität herab [DEIBERT UND DEFRONZO 1980; RIZZA ET AL. 1979].

2.3.7. Zusammenfassung des Kenntnisstandes zur zerebralen Insulinresistenz bei Alzheimerdemenz

Insgesamt sprechen viele Daten dafür, dass die Insulinwirkung bei der Demenz vom Alzheimerstyp gestört ist und dass diese Störung zur Pathophysiologie und den klinischen Symptomen der Demenz beiträgt [WATSON UND CRAFT 2003].

Einen ersten Hinweis auf eine Störung der Insulinwirkung bei Morbus Alzheimer liefert das in mehreren Beobachtungsstudien erhöhte Demenzrisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus [DE LA MONTE UND WANDS 2005] (Kap. 2.3.1). Zudem wurden bei Alzheimerpatienten und Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung mehrfach erhöhte Plasmainsulinspiegel (als Indiz für das Vorliegen einer Insulinresistenz) beobachtet; mittels Clamp-Technik wurde eine Insulinresistenz direkt gemessen, die sich wahrscheinlich auch auf das Gehirn bezieht. Es gibt Hinweise, dass der Transport

von Insulin ins Gehirn gestört ist, die zerebrale Insulinsynthese abnimmt und intrazerebral erniedrigte Insulinkonzentrationen vorliegen. Neuere Untersuchungen liefern zudem direkte Anzeichen einer zerebralen Insulinresistenz: eine verringerte Aktivität der Insulinrezeptor-Tyrosinkinase und mehrerer anderer Bestandteile des Insulinsignaltransduktionssystems [STEEN ET AL. 2005]. Die Datenlage hierzu ist jedoch nicht einheitlich. Die Dichte des Insulinrezeptors fand sich teilweise erhöht, teilweise erniedrigt. Außerdem ist vermutlich die Dichte der Glukosetransporter in der Blut-Hirn-Schranke und intrazerebral herabgesetzt, was ebenfalls in Analogie zu einer diabetischen Pathologie im demenziellen Gehirn steht (Kap. 2.3.3).

Weitere Hinweise auf eine diabetesähnliche Pathologie im Gehirn von Demenzpatienten sind zum Einen das Tiermodell der Alzheimerkrankheit, bei dem ein durch Streptozotocin ausgelöster zerebraler Diabetes demenzielle Symptome auslöst (Kap. 2.3.4.) und zum Anderen die positive Wirkung des Insulinsensitizers Rosiglitazon auf den Demenzprozess (Kap. 2.3.5.).

Die durch diese Belege gestützte Hypothese einer gestörten Insulinwirkung bietet eine plausible Erklärung für die bei Alzheimerpatienten auftretende Störung der zerebralen Glukoseoxidation (Kap. 2.3.2). Als mögliche Ursache der postulierten Insulinresistenz wird eine im Alter auftretende Erhöhung der Kortisol- und Katecholaminspiegel diskutiert (Kap. 2.3.6).

2.4. Neurodegenerative Konsequenzen der zerebralen Insulinresistenz

Eine zerebrale Insulinresistenz kann in verschiedener Hinsicht neurodegenerative Konsequenzen haben und damit an der Pathogenese einer Alzheimerdemenz bzw. ihrer Vorstufe, der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung, beteiligt sein.

Zuerst ist der insulinresistenzbedingte Hypometabolismus von Glukose im zerebralen Gewebe mit einer Abnahme der oxidativen Phosphorylierung und damit einem zellulären Energiedefizit verbunden. Die Substratverfügbarkeit für die Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin ist eingeschränkt. Darüber hinaus kann die insulinresistenzbedingte Glukoseverwertungsstörung auf vielfältige Weise spezifische pathologische Veränderungen der Alzheimerdemenz – wie die Synthese von β -Amyloiden und die Hyperphosphorylierung des Tauproteins – fördern.

2.4.1. Zellulärer Energiemangel

Wahrscheinliche Folge des zerebralen Diabetes und der Glukoseverwertungsstörung ist eine Abnahme der oxidativen Phosphorylierung und damit der Konzentration an Adenosintriphosphat (ATP).

Im physiologischen Zustand wird Glukose in Neuronen über Glykolyse, Zitratzyklus und Atmungskette zur Gewinnung des energiereichen Phosphates ATP herangezogen [HOYER 2002; HOYER 1996]. Die Glukoseverwertungsstörung, die bei der Alzheimerdemenz auftritt, geht mit einer **Verringerung der ATP-Produktion** einher [HOYER UND RIEDERER 2003]. Als pathophysiologische Konsequenz der gestörten Glukosenutzung berechnete HOYER [1992] aus den Raten von Glukose- und Sauerstoffverbrauch eine um etwa 20 % verringerte ATP-Produktion bei beginnender sporadischer Alzheimer-Demenz. Im fortgeschrittenen Stadium der Demenz betrug diese Abnahme sogar bis zu 50 %.

Der Mangel an ATP hat weit reichende Folgen für die neuronale Funktionstüchtigkeit [FRÖLICH UND HOYER 2002], da der Energiewechsel essenziell für die Funktion dieser Zellen ist. Das Gehirn nutzt unter physiologischen Bedingungen etwa 20 % des Sauerstoffs während das Gewicht dieses Organs nur etwa 2 % des Körpergewichtes ausmacht [BLASS ET AL. 2000]. Entsprechend ihrer Essenzialität kann ein Mangel an

Energie bis zum neuronalen Zelltod führen [SORBI ET AL. 1986]. Auf symptomatischer Ebene wirkt sich die Glukoseverwertungsstörung dementsprechend in einer Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen aus [EROL 2008; SORBI ET AL. 1986].

2.4.2. Acetylcholindefizit

Über die Herabsetzung der ATP-Produktion hinaus wird eine Verringerung der Acetylcholinsynthese als Folge der Glukoseverwertungsstörung diskutiert [FRÖLICH UND HOYER 2002].

Im neuronalen Glukosestoffwechsel entsteht Acetyl-CoA, das für die Acetylcholinsynthese herangezogen wird. Der niedrige Glukoseumsatz verringert die Verfügbarkeit von Acetyl-CoA und damit die Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin [MEIER-RUGE UND BERTONI-FREDDARI 1996; MEIER-RUGE ET AL. 1994A]. Dadurch wird die synaptische Signalweiterleitung gestört, was als allgemeines Kennzeichen einer Neurodegeneration anzusehen ist.

Die Insulinresistenz bzw. die daraus folgende Glukoseverwertungsstörung kann also an der Entstehung des **cholinergen Defizits** beteiligt sein, das einen wichtigen pathophysiologischen Befund der Alzheimererkrankung darstellt (s. Kap. 2.1.6).

2.4.3. Demenzspezifische Veränderungen

Über die Beteiligung an der Entstehung des cholinergen Defizits hinaus können sowohl die Störung der Insulinsignalweiterleitung als auch der zelluläre ATP-Mangel alzheimer-spezifische Veränderungen wie die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und die amyloidogene APP-Prozessierung hervorrufen bzw. verstärken.

2.4.3.1. Amyloidablagerung

Der **Energiemangel** im Gehirn von Alzheimerpatienten, der mit der verminderten Glukoseoxidation einhergeht, kann vermutlich die Prozessierung des Amyloidvorläuferproteins beeinflussen und damit die Entstehung des β -Amyloids fördern. Nach MEIER-RUGE ET AL. [1994A] ist die nicht amyloidogene APP-Spaltung energieabhängig. Auch Zellkulturuntersuchungen, in denen ein durch Glukose- und Sauerstoffmangel ausgelöstes Energiedefizit die APP-Prozessierung beeinflusste, deuten darauf hin, dass

eine physiologische Prozessierung des APP von einem normalen Energieangebot in der Zelle abhängig ist [HOYER ET AL. 2005].

Eine experimentelle Hemmung des Energiestoffwechsels führte *in vitro* zu einer bis zu 80-fachen Zunahme eines 11,5 kDa-Spaltproduktes von APP, das eine große Übereinstimmung mit β -Amyloiden aufwies und vermutlich eine Vorform derselben darstellt [GABUZDA ET AL. 1994]. Die Annahme, dass ein ATP-Mangel die Prozessierung von APP beeinflusst, wird auch durch die Untersuchungen von WEBSTER ET AL. [1998] gestützt. Die Sekretion von APP durch die untersuchte Zellkultur nahm deutlich ab, wenn die Glykolyse und die oxidative Phosphorylierung gehemmt wurden. Auch der intrazelluläre APP-Gehalt war verringert. Da jedoch die APP-Synthese unter metabolischem Stress nicht abnimmt [GASPARINI ET AL. 1997] und eine reziproke Beziehung zwischen APP-Sekretion und β -Amyloid-Produktion besteht [GABUZDA ET AL. 1993; BUXBAUM ET AL. 1993], schließen WEBSTER ET AL. [1998], dass ihre Befunde mit einer amyloidogenen Prozessierung des APP unter ATP-Mangel einhergehen.

Neben den Folgen eines zerebralen Energiemangels existiert vermutlich ein weiterer Mechanismus, über den sich eine zerebrale Insulinresistenz auf die Amyloidentstehung auswirken kann. Es gibt einige Hinweise dafür, dass sich Insulin **direkt** und unabhängig von seinem Einfluss auf Glukoseaufnahme und Energiebereitstellung auf den Amyloidstoffwechsel und die Tau-Phosphorylierung auswirken kann. Insulin nimmt über den PI3K-Weg (s. Kap. 2.2.3) auf die APP-Prozessierung Einfluss und fördert die nicht amyloidogene Prozessierung [SOLANO ET AL. 2000]. Darüber hinaus erhöht Insulin *in vitro* die A β -Sekretion und senkt damit den intrazellulären A β -Gehalt; das dem Insulin verwandte Hormon Somatomedin C (insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1, insulin like growth factor 1, IGF-1) fördert die Beseitigung von A β aus dem Hirngewebe [GASPARINI UND XU 2003]. Damit könnte eine verringerte Insulinwirkung im Rahmen einer zerebralen Insulinresistenz direkt die Entstehung demenzspezifischer Veränderungen vorantreiben.

2.4.3.2. Tau-Hyperphosphorylierung

Das Tiermodell der Alzheimererkrankung liefert Hinweise, dass eine zerebrale Insulinresistenz auch die zweite wichtige histopathologische Veränderung der Alzheimerdemenz hervorrufen kann: Die intrazerebrale Injektion von Streptozotocin hemmte die Expression der Gene des Insulinrezeptors und des Insulins und war langfristig mit einer Zunahme des Tau-Proteins und des hyperphosphorylierten Taus verbunden. Außerdem verschlechterte sich die kognitive Leistung der mit Streptozotocin behandelten Tiere [GRÜNBLATT ET AL. 2007; SCHUBERT ET AL. 2004].

Die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins ist ein **energieabhängiger Prozess**: Ein ATP-Mangel aktiviert die Proteinkinase, die Tau phosphoryliert. Unter physiologischen Bedingungen hemmt ATP diese Proteinkinase (PKerk40) [MEIER-RUGE UND BERTONI-FREDDARI 1997; RODER ET AL. 1993; RODER UND INGRAM 1991]. Demnach ist anzunehmen, dass der aus der Glukoseverwertungsstörung resultierende ATP-Mangel die Tau-Phosphorylierung durch Aktivierung der Proteinkinase fördert; dies führt zur Entwicklung der für die Alzheimerdemenz charakteristischen Neurofibrillen (s. Kap.2.1.6) [MEIER-RUGE UND BERTONI-FREDDARI 1997; MEIER-RUGE UND BERTONI-FREDDARI 1996].

Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass ein zerebraler Energiemangel die für die Alzheimerdemenz charakteristische histopathologische Veränderung hervorrufen kann: Eine Hemmung der ATP-Produktion durch pharmakologische Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung bewirkte eine Zunahme der mittels Antikörperfärbung feststellbaren Neurofibrillen [BLASS ET AL. 1990].

Untersuchungen von GONG ET AL. [2006] zeigen einen weiteren möglichen Mechanismus auf, wie ein Glukosemangel der Zellen die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins auslösen kann. Aus einer Reihe von Experimenten schlussfolgern sie, dass die Phosphorylierung des Tau-Proteins durch eine andere Modifikation desselben Proteins reguliert wird, nämlich durch die Anheftung von N-Acetylglukosamin. Die **N-Acetylglukosaminierung** ist vom Glukosestoffwechsel abhängig: Zum einen benötigt die Biosynthese dieses Aminozuckers Glukose, da N-Acetylglukosamin aus Glukose-6-phosphat gebildet wird. Für die Bindung an Proteine muss N-Acetylglukosamin zum anderen in Nukleosiddiphosphat-aktivierter Form vorliegen. Die Synthese des dafür benötigten Uridintriphosphats ist vom Pentosephosphatweg und damit ebenfalls vom Glukosestoffwechsel abhängig. In den Untersuchungen von GONG ET AL. [2006] zeigte sich dann auch, dass nicht nur eine pharmakologische Hemmung der Aminozuckersynthese zur Tau-Hyperphosphorylierung führt, sondern auch Glukosemangel. Dieser löste in vitro und in vivo eine Tau-Hyperphosphorylierung aus, die auf eine reduzierte N-Acetylglukosaminierung zurückzuführen war. Nach GONG ET AL. [2006] lässt sich eine herabgesetzte N-Acetylglukosaminierung auch im Gehirn von Alzheimerpatienten nachweisen. GRIFFITH UND SCHMITZ [1995] fanden dagegen eine erhöhte N-Acetylglukosaminierung bei Alzheimerpatienten.

Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass sich Insulin **direkt** auf die Hyperphosphorylierung des Tauproteins auswirken kann. Insulin und IGF-1 regulieren die Tau-Phosphorylierung. Damit könnte eine verringerte Insulinwirkung im Rahmen

einer zerebralen Insulinresistenz die Entstehung demenzspezifischer Veränderungen direkt vorantreiben [GASPARINI UND XU 2003].

2.5. Galaktose als zerebrales Energie- und Bausubstrat

In Anbetracht des Glukosemangels im Gehirn von Alzheimerpatienten und dessen neurodegenerativen Konsequenzen bietet es sich an, nach alternativen Substraten für die Energieversorgung der Gehirnzellen zu suchen. Hierdurch könnte die zerebrale Energieversorgung verbessert und den neurodegenerativen Effekten des Energiemangels entgegengewirkt werden.

Erste Untersuchungen an einem Tiermodell der Alzheimererkrankung deuten darauf hin, dass sich das Monosaccharid Galaktose hierfür eignen könnte. Auf biochemischer Ebene zeigt sich bei der Betrachtung des Stoffwechsels der Galaktose, dass diese in den Zellen in Glukosemetabolite umgewandelt und in Glykolyse und Energiegewinnung eingeschleust wird. Zudem ist Galaktose als Bestandteil der Cerebroside und anderer Heteroglykane wichtiger Strukturbestandteil von Zellen.

2.5.1. Struktur und Vorkommen der Galaktose

Galaktose ist eine Hexose, die sich von Glukose durch die Stellung der OH-Gruppe am vierten C-Atom unterscheidet (Abbildung 2.5). Sie wird auch als Cerebrose bezeichnet [COLLINS 2006]. In der Natur kommt sie vorwiegend als Bestandteil des Dissaccharids Laktose sowie von Oligosacchariden und Heteroglykanen vor.

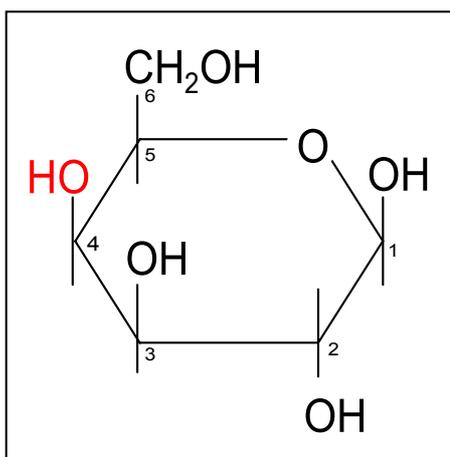


Abbildung 2.5 Strukturformel der Galaktose

Die Aufnahme von Galaktose erfolgt mit der Nahrung hauptsächlich in Form von Laktose aus Milch und Milchprodukten. Kuhmilch enthält 4,5 bis 5,5 % Laktose, also

2000 bis 2500 mg Galaktose pro 100 g [KIM ET AL. 2007]. Die Galaktosegehalte in Milchprodukten liegen niedriger: Joghurt enthält 900 bis 1600 mg/100 g, Cheddar-Käse bis zu 1000 mg/100 g [KIM ET AL. 2007; GROPPER ET AL. 2000]. In einigen Obst- und Gemüsesorten, Nüssen und Hülsenfrüchten findet sich freie Galaktose in sehr viel geringerer Konzentration. In den Sorten mit den höchsten Gehalten, beispielsweise Heidelbeeren, Ananas, Zuckermelonen [GROPPER ET AL. 2000] sowie Kiwi und rote Paprika [KIM ET AL. 2007], liegt der Gehalt im Bereich von etwa 20 mg/100g.

2.5.2. Metabolismus der Galaktose

Die Resorption der Galaktose im Gastrointestinaltrakt erfolgt über die gleichen Transportmechanismen wie Glukose, also über den SGLT1 in der apikalen Enterozytenmembran und den GLUT2 in der basolateralen Enterozytenmembran. Die Transportrate von Galaktose ist der von Glukose vergleichbar [BROWN 2000].

Nach der Resorption gelangt Galaktose mit dem Portalblut zur Leber, wo ein Teil des Kohlenhydrats in die Leber aufgenommen und verstoffwechselt wird [BERG ET AL. 2008; WILLIAMS 1986; FISCHER UND WEINLAND 1965]. Teilweise gelangt Galaktose auch in den peripheren Blutkreislauf und damit zu peripheren Organen [WINKLER ET AL. 1993; KEIDING 1988; WICK UND DRURY 1953]. Damit Galaktose als Ersatzsubstrat in den Neuronen von Alzheimerpatienten dienen kann, muss ein großer Teil der oral aufgenommen Galaktose tatsächlich die Peripherie erreichen, um ins Gehirn aufgenommen zu werden. Welcher Anteil der oral zugeführten Galaktose dem First-Pass-Effekt der Leber entgeht und in die Peripherie gelangt, ist derzeit allerdings nicht bekannt.

Weiterhin erfordert die Nutzung von Galaktose als zerebrales Ersatzsubstrat den Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke und die Aufnahme in die Gehirnzellen. Nach einer Hypothese von MOSETTER UND REUTTER [2007] kann Galaktose **insulinunabhängig** in die Zellen aufgenommen werden (s. Abbildung 2.6). Demnach würde sich Galaktose insbesondere deshalb als zerebrales Ersatzsubstrat bei Patienten mit Alzheimerpathologie eignen, da es auch bei der dort bestehenden Insulinresistenz in die Zellen gelangen und den Energiemangel, der durch die insulinresistenzbedingte Glukoseunterversorgung entsteht, ausgleichen könnte. Es scheint bisher allerdings nicht völlig geklärt zu sein, wie Galaktose in die Zellen aufgenommen wird. Es gibt widersprüchliche Befunde zu der Frage, ob die Aufnahme insulinabhängig oder -unabhängig erfolgt [WILLIAMS 1986].

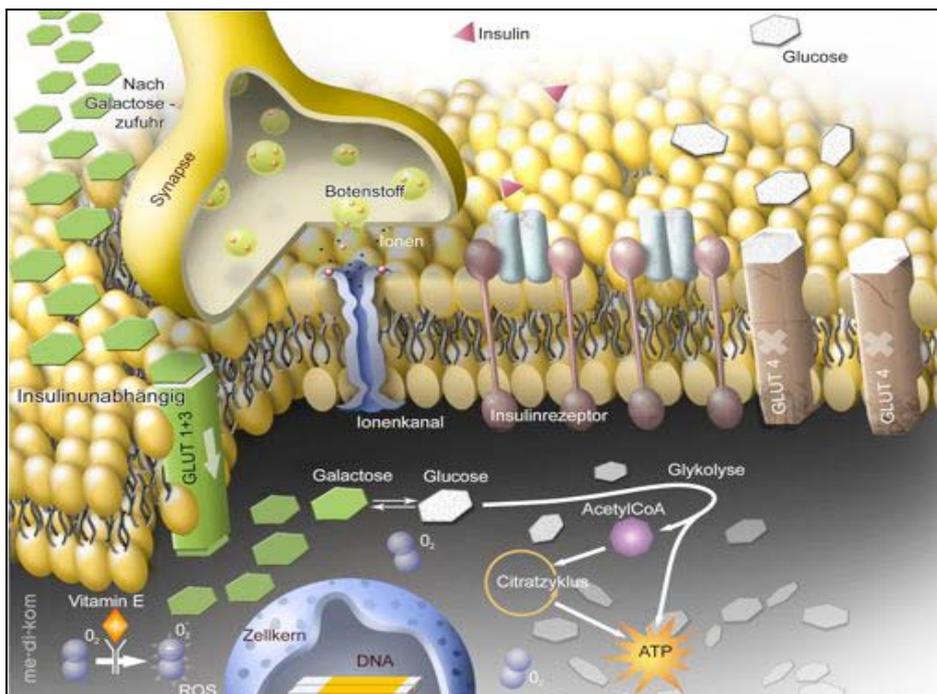


Abbildung 2.6 Galaktose als Ersatzsubstrat bei Insulinresistenz [MOSETTER UND REUTER 2007]

In den Zellen der Leber und der Peripherie erfolgt die Verstoffwechslung von Galaktose vorwiegend mittels des Leloir-Wegs [ELSAS UND ACOSTA 2006; HOLDEN ET AL. 2003]. Der Leloir-Weg besteht aus den in Tabelle 2.5 dargestellten drei Schritten (s. auch Abbildung 2.7). Die Enzyme des Leloir-Wegs wurden neben der Leber in verschiedenen Organen nachgewiesen, u. a. in den Ovarien, dem Kleinhirn, der Niere, dem Herzen und dem Großhirn [LIU ET AL. 2000]. Somit liegt eine Verwertung von Galaktose in diesen Geweben nahe.

Tabelle 2.5 Leloir-Weg

1. ATP-abhängige Phosphorylierung von Galaktose zu Galaktose-1-phosphat	<i>Enzym</i> <i>Galaktokinase</i>
2. Galaktose-1-phosphat übernimmt eine Uridylgruppe von UDP-Glucose. Dabei entsteht Glukose-1-phosphat und UDP-Galaktose.	<i>Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase</i>
3. Epimerisierung von UDP-Galaktose am vierten C-Atom, damit wird die UDP-Glucose generiert	<i>UDP-Galaktose-4-Epimerase</i>

Die weitere Verstoffwechslung der Galaktose hängt von der Stoffwechsellage und dem Ort der Verstoffwechslung ab. Bei anaboler Stoffwechsellage wird die UDP-Glucose,

die im dritten Schritt des Leloir-Wegs aus UDP-Galaktose entstanden ist, in der Leber vorwiegend zur Synthese von Glykogen verwendet. In anderen Geweben wird die UDP-Galaktose teilweise nicht epimerisiert und durch Galaktosyltransferasen auf Glykolipide und Glykoproteine übertragen [MARCUS UND POPKO 2002]. Sie dient folglich als Substrat für zahlreiche Glykosilierungsreaktionen [PETRY UND REICHARDT 1998]. Auf diesem Weg wird Galaktose zum **Strukturbestandteil** verschiedener Heteroglykane, u. a. der Sphingolipidklassen Cerebroside und Ganglioside. Diese kommen im Zentralnervensystem in besonders hoher Konzentration vor und stellen dort wichtige Membranbestandteile dar – mehr als 20 % der Glykolipide in den Myelinscheiden der Nerven sind Galaktolipide [MARCUS UND POPKO 2002; PETRY UND REICHARDT 1998]. Galaktose ist demzufolge ein wichtiger Strukturbestandteil des Gehirngewebes.

Bei kataboler Stoffwechsellage kann Galaktose über verschiedene Wege zur **Energiegewinnung** herangezogen werden. In der Leber kann das gespeicherte Glykogen gespalten und die freiwerdenden Glukosemetabolite in die Glykolyse eingeschleust werden. In peripheren Geweben ist ein anderer Weg zur energetischen Verwertung der Galaktose gängig: Hier ist Glukose-1-Phosphat, das im zweiten Schritt des Leloir-Wegs aus Galaktose-1-Phosphat und UDP-Glukose entstanden ist (s. Tabelle 2.5), das relevante Produkt dieses Stoffwechselwegs. Galaktose-1-Phosphat kann direkt mittels Phosphoglukomutase in Glukose-6-Phosphat umgewandelt und in die Glykolyse eingeschleust werden. Bei kataboler Stoffwechsellage dient UDP-Galaktose, das zweite Produkt der Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase-Reaktion, also lediglich zur Regeneration der UDP-Glukose, die als Substrat dieser Reaktion benötigt wird. Die Regeneration findet mittels Epimerisierung im dritten Schritt des Leloir-Wegs statt [HOLDEN ET AL. 2003; PETRY UND REICHARDT 1998].

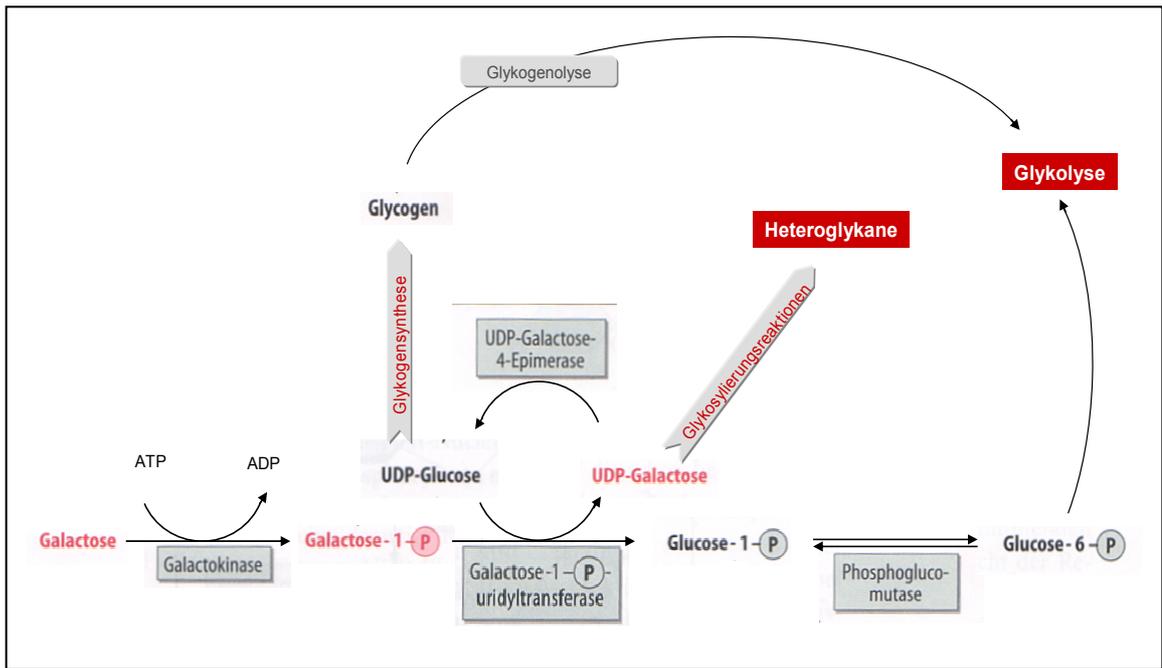


Abbildung 2.7 Stoffwechsel der Galaktose (nach Löffler [2007] sowie Petry und Reichardt [1998])

2.5.3. Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Tierexperiment

In Untersuchungen von SALKOVIC-PETRISIC ET AL. [in Vorbereitung] wirkte sich die Gabe von Galaktose positiv auf die kognitiven Fähigkeiten von Ratten aus. Bei diesen war durch intrazerebrale Injektion von Streptozotocin ein zerebraler Diabetes sowie eine alzheimerartige Neurodegeneration und Gedächtnisstörungen ausgelöst worden. Einem Teil der Tiere wurde über vier Wochen Galaktose verabreicht. Bei diesen Tieren normalisierte sich die Gedächtnisleistung in einem typischen Lernversuch im Gegensatz zu den nicht mit Galaktose behandelten Tieren.

2.5.4. Galaktose als zerebrales Ersatzsubstrat im Rahmen eines demenziell bedingten Hypometabolismus

Galaktose, ein C4-Epimer der Glukose, stellt möglicherweise ein Ersatzsubstrat für die Nervenzellen bei Morbus Alzheimer dar. Von MOSETTER UND REUTTER [2007] wird postuliert, dass der Transport von Galaktose in die Zellen insulinunabhängig erfolgt und sich diese Hexose daher in besonderer Weise zum Ausgleich der insulinresistenzbedingten Glukose- und Energiemangels eignet. Allerdings sind zur extrahepatischen Verfügbarkeit oral verabreichter Galaktose sowie zur Aufnahme in die Zellen noch wichtige Fragen offen.

Galaktose kann vermutlich in den Zellen der meisten Organe mittels des Leloir-Wegs umgesetzt werden. Dabei entstehen nicht nur wichtige Bausubstrate, sondern insbesondere auch Glukosemetabolite, die der zellulären Energiegewinnung dienen können.

An einem am Tiermodell der Alzheimerkrankheit konnte gezeigt werden, dass sich die Supplementation mit Galaktose positiv auf die Symptome der Neurodegeneration auswirkt.

3. Eigene Untersuchungen

Im Folgenden wird die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte „Ernährungsphysiologische Studie zur Beeinflussung von altersabhängigen kognitiven Beeinträchtigungen durch Galaktose“ vorgestellt. Neben dem Design, der Planung und dem Ablauf der Untersuchung wird unter anderem die Gewinnung der Studienteilnehmer dargestellt sowie die neuropsychologischen und weiteren Untersuchungsmethoden beschrieben.

3.1. Studiendesign

Die Untersuchung erfolgte als placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Interventionsstudie. Die **Verblindung** der Studienpräparate und die **Randomisierung** wurden vor Beginn der Intervention durch an der Studie nicht beteiligte Dritte vorgenommen. Die Zuordnung der Studienteilnehmer zur Verum- und Placebogruppe wurde per Losverfahren durchgeführt. Die **Decodierung** der Gruppenzugehörigkeit erfolgte nach Beendigung der Intervention und Auswertung der neuropsychologischen Tests durch die Prüferin.

Bei der Studie handelte es sich um eine **ernährungsphysiologische Untersuchung**, die in Anlehnung an die Prinzipien guter klinischer Praxis konzipiert und durchgeführt wurde, die bei der Prüfung von Arzneimitteln vorgeschrieben sind. Diese sehen u. a. eine Genehmigung des Prüfplans einschließlich der Berechnung der für die Fragestellung erforderlichen Fallzahl durch eine unabhängige Ethikkommission vor [EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2002]. Die entsprechende Begutachtung erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), die in der Sitzung vom 15. Juni 2006 ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie erteilte.

Vorraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass sich die Interessenten – nach eingehender Information über Inhalt, Ablauf und Risiken der Studie – schriftlich mit den Teilnahmebedingungen einverstanden erklärten (Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung s. Anhang).

3.2. Prüfpräparat

Die im Studienteilnehmer erhielten für einen Interventionszeitraum von sechs Monaten Dauer entweder Galaktose als Wirkstoffpräparat (Verum) oder Glukose als Vergleichspräparat (Placebo). Das Wirkstoff- und Vergleichspräparat wurde in Form von Portionsbeuteln mit jeweils 4 g des entsprechenden Zuckers verabreicht. Je eine Portion sollte dreimal täglich – in Getränke oder Speisen eingerührt – zu den Mahlzeiten verzehrt werden. Die Tagesdosierung betrug demgemäß 12 g Galaktose bzw. Glukose.

3.3. Biometrische Hypothesen und Fallzahlplanung

Ziel der Untersuchung war es, den Einfluss der Galaktose-Supplementation auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer zu ermitteln. Als Hauptzielparameter diente der Syndrom-Kurztest (SKT), der demenzspezifische kognitive Beeinträchtigungen misst. Eine hohe Punktzahl im SKT spiegelt eine schlechte kognitive Leistung wider. Im normalen Verlauf der Erkrankung ist eine Verschlechterung der kognitiven Leistung zu erwarten, daher antizipierten wir im Mittel eine Zunahme der SKT-Punktzahl in der Placebogruppe. Nach Einnahme des Verumpräparates sollte eine Verbesserung der kognitiven Leistung, also idealerweise ein leichtes Absinken des SKT-Punktwertes, auftreten. Zumindest sollte die Verschlechterung der kognitiven Leistung stagnieren oder wenigstens geringer sein als in der Placebogruppe. Um die postulierte Wirkung des Verumpräparats nachzuweisen, müsste die mittlere Zunahme des SKT-Punktwertes also in der Verumgruppe kleiner sein als in der Placebogruppe.

Zum Aufstellen der Hypothese werden folgende Variablen eingeführt:

V die Verumgruppe

P die Placebogruppe

$SKT_{v,j}$ die erreichte SKT-Punktzahl der Person v zum Zeitpunkt j , wobei v aus V

$SKT_{p,j}$ die erreichte SKT-Punktzahl der Person p zum Zeitpunkt j , wobei p aus P

$M(x_i)$ Mittelwert aller x_i

Damit lässt sich die zu belegende Hypothese dieser Arbeit folgendermaßen formulieren:

$$H_1: M(\text{SKT}_{v,24} - \text{SKT}_{v,0}) - M(\text{SKT}_{p,24} - \text{SKT}_{p,0}) < 0$$

Die zu widerlegende Nullhypothese lautet entsprechend:

$$H_0: M(\text{SKT}_{v,24} - \text{SKT}_{v,0}) - M(\text{SKT}_{p,24} - \text{SKT}_{p,0}) \geq 0$$

Diese besagt, dass der Anstieg des SKT-Werts (Verschlechterung des Ergebnisses) in beiden Gruppen durchschnittlich gleich hoch ausfällt oder in der Verumgruppe sogar noch stärker als in der Placebogruppe.

Bisher gab es keine Interventionsstudien mit Galaktose als Prüfpräparat bei Demenzpatienten oder Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung. Daher wurden zur Fallzahlberechnung die Ergebnisse von Untersuchungen herangezogen, die die Wirkung von Ginkgo-Präparaten bei Demenzpatienten überprüften. Bei Ginkgo handelt es sich um ein pflanzliches Präparat zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, bei dem am ehesten eine mit dem hier untersuchten Präparat vergleichbare Effektstärke zu erwarten war. Basierend auf Literaturdaten zur Intervention mit Ginkgo lagen die zu erwartenden Veränderungen des SKT-Wertes durch die Intervention bei etwa -2 bis -2,9 Fehlerpunkten (Standardabweichung 2,47). In der Placebogruppe war im gleichen Zeitraum eine Verschlechterung des SKT um etwa +0,8 Fehlerpunkte (Standardabweichung 3,8) zu erwarten. Die Differenz der Veränderungen betrug also 2 bis 3,7 Punkte [MARCUSSON ET AL. 1997; MAURER ET AL. 1997]. Aus diesem Grund wurde bereits eine Differenz der Änderung der SKT-Punktwerte zwischen Verum- und Placebogruppe von 3 Punkten als relevant angesehen. Die Differenz sollte mit einer Power von 90 % auf dem Signifikanzniveau von 5 % nachgewiesen werden. Unter Annahme einer Normalverteilung der SKT-Werte sollte zur Überprüfung der Nullhypothesen der t-Test für unabhängige Stichproben in der zweiseitigen Version zur Anwendung kommen. Hieraus berechnete sich bei einer Differenz von 3 Punkten und einer Standardabweichung von 3,8 Punkten ein Stichprobenumfang von 27 Probanden je Gruppe. Im Falle einer Nicht-Normalverteilung der Werte sollte die Auswertung mit dem U-Test nach Mann-Whitney erfolgen. Da mit einer Drop-out-Quote von bis zu 10 % zu rechnen war, wurden in jede Gruppe etwa 30 Teilnehmer randomisiert.

Als Nebenzielparameter wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren KAI, MMST und DemTect sowie der B-ADL-Skala definiert. Auch hier wurde eine Verbesserung der Werte nach Galaktose-Supplementation erwartet.

3.4. Gewinnung, Voruntersuchung und Auswahl der Studienteilnehmer

Zielgruppe für die Untersuchung waren ältere Menschen mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung oder beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ. Die Studienteilnehmer wurden in der Gedächtnisambulanz der Henriettenstiftung Hannover sowie im evangelischen Zentrum für Altersmedizin Potsdam rekrutiert. Zur Gewinnung von geeigneten Studienteilnehmern wurden die Patientenakten der Gedächtnisambulanz der Henriettenstiftung Hannover aus den Jahren 2004 bis 2006 sowie des evangelischen Zentrums für Altersmedizin Potsdam aus den Jahren 2005 und 2006 nach Patienten mit der **Diagnose „Leichte Kognitive Beeinträchtigung“** oder **„beginnende/leichte Alzheimer-Demenz“** durchsucht.

Patienten ab dem 50. Lebensjahr mit einer entsprechenden Diagnose wurden angeschrieben und/oder telefonisch kontaktiert und zu einer Voruntersuchung eingeladen, soweit sie nach den Angaben in der Patientenakte keines der folgenden **Ausschlusskriterien** aufwiesen:

- Schlaganfall oder vorwiegend vaskuläre Demenz
- andere Demenzformen: Demenz mit Lewy-Körperchen, frontotemporale Lobärdegeneration (Morbus Pick)
- andere neurodegenerative Erkrankungen: Kreuzfeldt-Jakob-Erkrankung, Huntington'sche Erkrankung, Morbus Parkinson
- Gehirntumor
- Hydrozephalus
- Major Depression
- AIDS oder Infektion mit HIV
- Alkoholabhängigkeit
- nicht adäquat therapierte Schilddrüsenerkrankungen
- Galaktosämie
- Einnahme von Piracetam

Im Rahmen einer Voruntersuchung wurden die Studieninteressenten über Hintergrund und Durchführung der geplanten Studie informiert. Insbesondere diente die Voruntersuchung jedoch dazu, das aktuelle Vorliegen einer entsprechenden kognitiven Beeinträchtigung mit Hilfe des DemTects zu bestätigen. Der DemTect ist ein psychometrisches Screeninginstrument, das zur Erkennung von leichter kognitiver Beeinträchtigung und beginnender Demenz validiert wurde [SCHEURICH ET AL. 2005; KALBE ET AL. 2004; PERNECZKY 2003] (Näheres zum DemTect s. Kap. 3.6.1). Eine Leistung von ≤ 13 Punkten im DemTect gilt nach SCHEURICH ET AL. [2005] als optimaler

Grenzwert für die Erkennung einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung oder einer Alzheimer-Demenz. Da bei den Demenzpatienten nur solche mit beginnender Demenz erfasst werden sollten, wurde ein DemTect-Ergebnis von 6-13 als maßgebliches **Einschlusskriterium** für die geplante Untersuchung gewählt. Damit konnte beispielsweise ausgeschlossen werden, dass der Abbau der kognitiven Leistung seit der Diagnosestellung zu weit vorangeschritten war. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Voruntersuchung mit Hilfe eines Aufnahmefragebogens (s. Anhang) nochmals genauer überprüft, ob bei den Studieninteressenten die oben genannten Ausschlusskriterien vorlagen.

3.5. Ablauf der Studie

Die Kontaktaufnahme mit potenziell für die Studienteilnahme geeigneten Personen und die Voruntersuchungen fanden in der Henriettenstiftung Hannover von Juli bis Dezember 2006 und im Zentrum für Altersmedizin Potsdam im Februar und März 2007 statt. Die in diesem Zeitraum rekrutierten Studienteilnehmer nahmen zeitversetzt in insgesamt sechs Gruppen an einer 24-wöchigen Intervention teil. Die Intervention startete dabei jeweils innerhalb von drei Monaten nach der Voruntersuchung der einzelnen Personen. Die erste Intervention begann im September 2006, die letzte konnte im Oktober 2007 abgeschlossen werden (Abbildung 3.1).

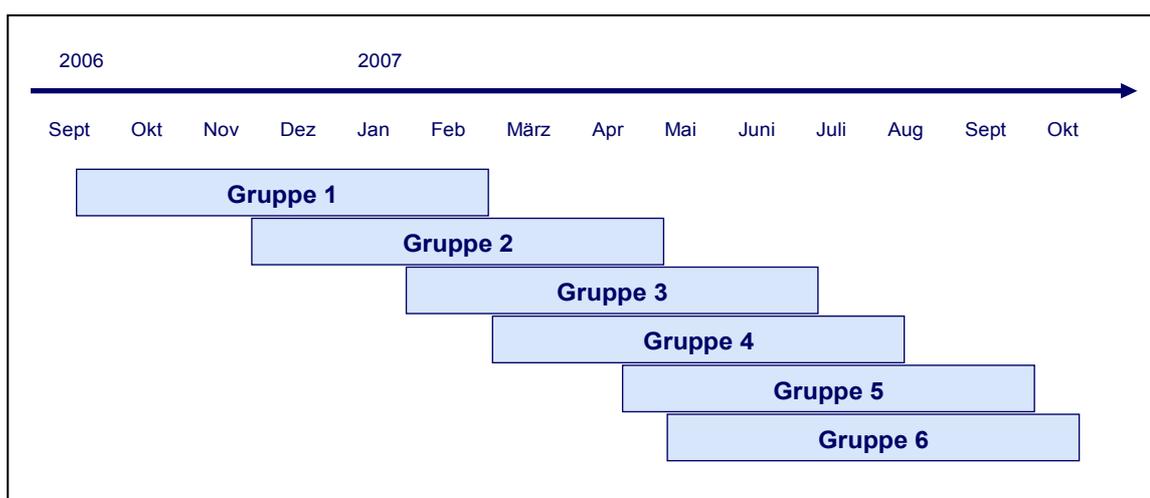


Abbildung 3.1 Interventionszeiträume der einzelnen Gruppen

Zu Beginn des Interventionszeitraumes wurde bei jeder Gruppe eine Basisuntersuchung (t_0) durchgeführt, die eine Blutentnahme, die Erhebung anthropometrischer Daten und eine neuropsychologische Testung umfasste. Zudem wurden mittels eines Teilnehmer-Dokumentationsbogens Information über die Einnahme von Medikamenten, Nahrungsergänzungsmitteln und Ginkgo-Präparaten sowie zum Ernährungsverhalten erhoben. Während der 24-wöchigen Intervention wurden zwei Zwischenuntersuchungen durchgeführt, jeweils in der 6. (t_6) und 15. Woche (t_{15}) nach Interventionsbeginn. Sie bestanden jeweils in einer Überprüfung der aktuellen kognitiven Leistung mit Hilfe der bereits in der Basisuntersuchung eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren. Der Interventionszeitraum wurde mit der Abschlussuntersuchung (t_{24}) beendet, die bis auf die Messung der Körpergröße die gleichen Untersuchungen umfasste wie die Basisuntersuchung. Neben etwaigen Änderungen in der Medikation und Nahrungsergänzungsmittelaufnahme wurde mit einem Teilnehmer-Dokumentationsbogen auch der subjektive Eindruck zum Effekt des verabreichten Präparates erfragt.

3.6. Neuropsychologische Testverfahren

Der Grad der kognitiven Beeinträchtigung bzw. die kognitive Leistungsfähigkeit und deren Veränderung im Verlauf der Intervention wurden mit verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren gemessen, die im Folgenden kurz dargestellt werden. Bei der Auswahl der Testverfahren wurde bewusst auf den Einsatz einer kompletten Testbatterie (z. B. Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale, ADAS-cog oder Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CERAD) verzichtet, und anstatt dessen mehrere sich ergänzende Kurztests herangezogen. Da diese jeweils ein eigenes Ergebnis haben, erhöht sich die Flexibilität – falls bei einer Person ein Test nicht durchgeführt werden kann, bleibt die Aussagekraft der anderen Testverfahren erhalten. Zudem ist der zeitliche Aufwand der neuropsychologischen Testung für die Studienteilnehmer insgesamt geringer. Die Auswahl der Testverfahren orientierte sich auch daran, welche Verfahren sich in den beiden kooperierenden Kliniken in der Diagnose und der Verlaufsbeobachtung bewährt haben. Dabei wurden vor allem solche Tests ausgewählt, die bereits im Bereich beginnender kognitiver Beeinträchtigung ausreichend sensitiv sind.

Tabelle 3.1 Übersicht der verwendeten neuropsychologischen Testverfahren

neuropsychologisches Testverfahren		hauptsächlich erfasste kognitive Funktionen	Ergebnis	Ergebnisbewertung
DemTect		verbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit	Punkte	hohe Punktzahl \triangleq geringe kognitive Beeinträchtigung
Syndrom-Kurztest	SKT	visuelles Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Interferenz	Fehlerpunkte	hohe Fehlerpunktzahl \triangleq große kognitive Beeinträchtigung
Mini-Mental-Status-Test	MMST	zeitliche und örtliche Orientierung, Gedächtnis, Sprache, Lesen, Schreiben, Visuokonstruktion	Punkte	hohe Punktzahl \triangleq geringe kognitive Beeinträchtigung
Mehrfachwahl-Wortschatz-Test	MWT-B	Wortschatz als Maß des kristallisierten Intelligenzniveaus	Intelligenzquotient (IQ)	hoher IQ \triangleq hohes prämorbid Intelligenzniveau
Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung	KAI	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnisspanne	IQ	hoher IQ \triangleq geringe kognitive Beeinträchtigung

3.6.1. DemTect

Der DemTect nach KESSLER ET AL. [2000] wurde in der hier dargestellten Studie sowohl im Rahmen der Voruntersuchung zur Unterstützung der Diagnostik als auch zur Verlaufsbeobachtung während der Intervention eingesetzt. Er wurde als Screeningverfahren zur groben Einordnung des Störungsbildes und zur Unterstützung der Demenzdiagnostik entwickelt, kann nach TROYER [2004] jedoch auch zur Erfassung von Veränderungen des kognitiven Leistungsniveaus im Zeitverlauf verwendet werden, da er die kognitiven Leistungen gut differenziert.

Der DemTect besteht aus folgenden fünf demenzsensitiven Aufgaben:

- Wortliste (eine Liste mit 10 Worten muss wiederholt werden)
- Zahlentranskodieren (umwandeln von arabischen Zahlen in Zahlwörter und umgekehrt)
- Supermarktaufgabe (Wortgenerierung: innerhalb einer Minute möglichst viele Artikel aus einem Supermarkt nennen)
- Zahlenspanne rückwärts (eine vorgelesene Zahlenreihe in inverser Reihenfolge wiederholen)
- erneute Abfrage der Wortliste

Damit werden u. a. die kognitiven Bereiche kurz- und mittelfristiges Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Lesen, Schreiben, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit sowie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsvermögen überprüft.

Die Durchführungsdauer beträgt sechs bis acht Minuten. Die Ergebnisse der Subtests (Rohwerte) werden anhand von Tabellen in Punktwerte umgewandelt (s. Anhang, Kap.6.6.2). Da die Testleistungen alterssensitiv sind, erfolgt die Umwandlung der Rohwerte in Punkte getrennt für unter bzw. über 60-jährige Personen. Die Summe der Punktwerte ergibt Hinweise auf Demenzverdacht (≤ 8 Punkte), eine leichte kognitive Beeinträchtigung (9-12 Punkte) oder eine altersgemäße kognitive Leistung (13-18 Punkte).

In Normierungs- und Validierungsuntersuchungen zeigte sich eine Sensitivität für die Erkennung einer leichten Demenz vom Alzheimer-Typ von 94-100 % und einer leichten kognitiven Beeinträchtigung von 80-90 % [SCHEURICH ET AL. 2005; KALBE ET AL. 2004; PERNECZKY 2003; KESSLER ET AL. 2000]. Validierungsmaßstab waren sowohl die klinische Expertendiagnose als auch bildgebende Verfahren.

3.6.2. Syndrom-Kurztest

Der Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen (Syndrom-Kurztest, SKT) nach ERZIGKEIT [2001] eignet sich zur Schweregradbestimmung und Verlaufskontrolle kognitiver Leistungsdefizite. Der Test liegt in fünf Parallelformen vor, wodurch Lerneffekte vermieden werden können und er sich für wiederholte Messungen innerhalb kurzer Zeit besonders eignet. Der SKT besteht aus neun Aufgaben; drei davon erfassen primär Gedächtnisfunktionen, bei den anderen stehen Aufmerksamkeit und kognitive Leistungsgeschwindigkeit im Vordergrund:

- | | |
|--|------------------|
| 1. Gegenstände benennen | Aufmerksamkeit |
| 2. Gegenstände unmittelbar reproduzieren | Gedächtnis |
| 3.-5. Zahlen lesen, ordnen und zurücklegen | } Aufmerksamkeit |
| 6. Symbole zählen | |
| 7. Interferenz | |
| 8. Gegenstände reproduzieren | } Gedächtnis |
| 9. Gegenstände wieder erkennen | |

Das Testmaterial besteht zum Teil aus bunten Bildern und großen Spielsteinen, wodurch der Test einen spielerischen Charakter erhält und die Testpersonen leichter motiviert werden können. Die Dauer des Tests beträgt in der Regel unter 15 Minuten.

Für die Auswertung werden die in den einzelnen Aufgaben erreichten Rohwerte – unter Berücksichtigung von Alter und prämorbidem Intelligenzniveau der Testperson – anhand von Tabellen in Normwerte umgewandelt (Normwerttabellen s. Anhang Kap.6.7.2). Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 27 Punkten liegen, wobei eine höhere Punktzahl eine zunehmende kognitive Beeinträchtigung bedeutet (s. Tabelle 3.2). Die Aussagekraft des SKT-Gesamtwertes ist allerdings in Fällen eingeschränkt, in denen das Ergebnisprofil inhomogen ist, also einer der Funktionsbereiche Gedächtnis oder Aufmerksamkeit stärker eingeschränkt ist als der andere. In solchen Fällen kann es von Interesse sein, entsprechende Subscores zu berechnen. Der Gedächtnis-Subscore ergibt sich aus der Addition der Normwerte der Aufgaben 2, 8 und 9; der Aufmerksamkeits-Subscore aus der Addition der Normwerte, die in den übrigen Aufgaben erzielt wurden.

Tabelle 3.2 Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung anhand der SKT-Gesamtwerte

0-4	keine kognitiven Störungen nachweisbar
5-8	leichte kognitive Störung: fraglicher Beginn eines demenziellen Syndroms
9-13	leichte Ausprägung eines organischen Psychosyndroms oder demenziellen Syndroms
14-18	mittelschwere Ausprägung eines organischen Psychosyndroms oder demenziellen Syndroms
19-23	schwere Ausprägung eines organischen Psychosyndroms oder demenziellen Syndroms
24-27	sehr schwere Ausprägung eines organischen Psychosyndroms oder demenziellen Syndroms

Die inhaltliche Validität des SKT, die aufgrund der Aufgabenstellung nahe liegt, konnte durch faktorenanalytische Untersuchungen zur Teststruktur bestätigt werden [Heinrich et al. 1998; Overall und Schaltenbrand 1992].

In mehreren Vergleichsstudien korrelierten die Ergebnisse des SKT gut mit denen anderer neuropsychologischer Testverfahren [KOCH ET AL. 2005; IHL ET AL. 1999; LEHFELD ET AL. 1999; LEHFELD UND ERZIGKEIT 1997]. IHL ET AL. [1992A] konnten zeigen, dass der SKT im Bereich der leichten kognitiven Beeinträchtigung schärfer differenzierte als der Mini-Mental-Status-Test, die ADAS und die Brief Cognitive Rating Scale.

Dass sich der SKT eignet, um therapiebedingte Veränderungen der kognitiven Leistung darzustellen, konnte in mehreren Studien gezeigt werden [MARCUSSON ET AL. 1997; MAURER ET AL. 1997; KANOWSKI ET AL. 1995]. Nach einer gepoolten Analyse von drei

Studien ist die Validität des SKT bei der Verlaufsmessung in Therapiestudien sehr gut [OVERALL UND SCHALTENBRAND 1992].

3.6.3. Mini-Mental-Status-Test

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) ist der am häufigsten verwendete kognitive Screeningtest [TOMBAUGH UND MCINTYRE 1992], er hat sich im Bereich des Demenzscreenings zu einer Art „Goldstandard“ [HAMPEL ET AL. 2003] etabliert. Er wurde von FOLSTEIN ET AL. [1975] entwickelt, um den kognitiven Status von gerontopsychiatrischen Patienten zu untersuchen und im Krankheits- bzw. Therapieverlauf zu beobachten. Ursprünglich ist der Test also nicht demenzspezifisch, sondern wurde zur Untersuchung verschiedener psychiatrischer Patienten herangezogen. Der Kurztest umfasst insgesamt 30 kurze Aufgaben bzw. Fragen (Testblatt s. Anhang Kap.6.8), die sich in die folgenden Bereiche einteilen lassen:

- zeitliche Orientierung
- örtliche Orientierung
- Merk- und Erinnerungsfähigkeit
- Aufmerksamkeit und Rechnen
- Sprache, Lesen, Schreiben
- Befolgen von Anweisungen
- Visuokonstruktion

Die Durchführung dauert fünf bis zehn Minuten. Für jede richtig beantwortete Aufgabe gibt es einen Punkt; für die Auswertung werden die erreichten Punkte addiert. Zur Interpretation der Ergebnisse existiert keine einheitliche Vorgabe; in der Originalpublikation ist ein Vorschlag hierfür nicht gegeben. Es finden sich hauptsächlich zwei Interpretationsvarianten. In den ersten Jahren der Anwendung ergaben Forschungen einen Grenzwert zwischen 23 und 24, der in der Praxis weite Verbreitung fand. Danach gelten MMST-Werte ab 23 abwärts als Zeichen für kognitive Beeinträchtigung beziehungsweise Demenz [TOMBAUGH UND MCINTYRE 1992]. In der neueren Literatur ist man jedoch dazu übergegangen, den Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung in fünf Bereiche zu unterteilen. Auch hierfür gibt es leicht abweichende Varianten, HAMPEL ET AL. [2003] schlagen folgende Bewertung vor (Tabelle 3.3):

Tabelle 3.3 Bewertung des MMST-Ergebnisses nach [HAMPEL ET AL. 2003]

30-27	unbeeinträchtigte Leistungsfähigkeit
26-24	kognitive Beeinträchtigung
23-19	leichte Demenz
18-12	mittelschwere Demenz
11-0	schwere Demenz

Verschiedene Studien bestätigen die Reliabilität des MMST; bei Wiederholungsmessungen wurden Reliabilitäts-Koeffizienten zwischen 0,8 und 0,95 gemessen [TOMBAUGH UND MCINTYRE 1992].

Auch zur Validität liegen zahlreiche Studien vor. Nach einer Übersicht von TOMBAUGH UND MCINTYRE [1992] zeigte sich in zwei Drittel der Studien eine hohe Sensitivität von 80-100 % zur Erkennung einer mittelschweren bis schweren Demenz, wenn der Grenzwert von 23 zugrunde gelegt wurde. Die Spezifität, also der Anteil der richtigerweise mittels MMST als „gesund“ klassifizierten Personen, lag in der überwiegenden Anzahl der Studien bei über 80 %. Nach TOMBAUGH UND MCINTYRE [1992] eignet sich der MMST zudem aufgrund der in Längsschnittuntersuchungen gewonnenen Daten für Verlaufsuntersuchungen.

Trotz seiner großen Beliebtheit und weiten Verbreitung, die sich teilweise auf die einfache Anwendung und Auswertung zurückführen lässt, weist der MMST einige Limitationen bzw. Unzulänglichkeiten auf [WEGENER 2003]. So ist er zur Demenzdiagnostik nur begrenzt geeignet, da er zwar gut zwischen deutlich dementen Patienten und Gesunden unterscheidet, aber bei der Früherkennung von milden Fällen einer demenziellen Entwicklung versagt [IVEMEYER UND ZERFAß 2006; IHL ET AL. 1992]. Eine Abgrenzung zwischen Demenz und Depression durch den MMST ist schwierig, obwohl der Test dafür angeblich geeignet ist. Der MMST kann zudem nicht zwischen verschiedenen Demenzformen differenzieren – ein niedriger Punktwert ist also nicht mit dem Vorliegen eines Morbus Alzheimer gleichzusetzen, sondern könnte auch durch einen Insult oder andere somatische Erkrankungen bedingt sein. Zu einer möglichen Bildungs- und Altersabhängigkeit der Ergebnisse finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben; eine Rohwertkorrektur wurde mehrfach angeregt, hat sich bisher aber nicht durchgesetzt [IVEMEYER UND ZERFAß 2006; WEGENER 2003]. Ein Teil der aufgeführten Kritikpunkte wird erst dadurch relevant, dass der MMST über seine ursprünglich vorgesehenen Anwendungsbereiche hinaus Verwendung findet. So wird bereits in der Originalpublikation eingeschränkt, dass der Test nicht zur Diagnose einer bestimmten Erkrankung ausreicht, sondern nur die kognitive Leistung misst.

Trotz der erwähnten Limitationen wurde der MMST in der Studie eingesetzt, um einen mit anderen Studien vergleichbaren Messwert zu produzieren.

3.6.4. Mehrfachwahl-Wortschatz-Test

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) wurde konstruiert, um eine schnelle und verlässliche Einschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus einer Person zu ermöglichen. Der MWT-B gehört zur Gruppe der Intelligenzspurentests, in denen nahezu ausschließlich kristallisierte Intelligenzleistungen erbracht werden müssen. Die kristallisierte Intelligenz ist nach HORN [1986] die Intelligenz, die auf der erfahrungsabhängigen Ansammlung von Fertigkeiten und Wissen beruht. Bei gesunden Personen ist das Niveau der kristallisierten und der fluiden Intelligenz im Allgemeinen nahezu gleich, bei psychischen Erkrankungen oder Hirnschäden nimmt dagegen das fluide Intelligenzniveau gegenüber dem kristallinen ab [LEHRL ET AL. 1995; HORN 1968]. In einer Reihe von Studien an psychiatrischen Patienten oder Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung aufgrund organischer Hirnschäden zeigte sich, dass die mit einem Mehrfachwahl-Wortschatztest gemessene Intelligenz nicht durch die Erkrankungen beeinflusst wird [LEHRL ET AL. 1995]. Daher gilt der MWT-B als geeignet, um das prämorbid Intelligenzniveau zu erfassen. Zu diesem Zweck wurde er in der vorliegenden Untersuchung eingesetzt.

Die Durchführung dauert im Normalfall weniger als fünf Minuten. Auf dem MWT-B-Formular (s. Anhang, Kap. 6.9.1) werden der Testperson 37 Wortzeilen präsentiert. In jeder Zeile steht ein Wort, das aus Umgangs-, Bildungs- oder Wissenschaftssprache bekannt ist, neben vier sinnlosen Wörtern, die aus ähnlichen Buchstabenkombinationen bestehen. Die Testperson hat die Aufgabe, das richtige Wort anzustreichen.

Für jede Zeile, in der sie das richtige Wort angestrichen hat, erhält die Testperson einen Punkt. Die Punkte werden zur Gesamtpunktzahl addiert. Anhand einer repräsentativen Eichstichprobe (n = 1952) wurde eine Normentabelle erstellt (s. Anhang Kap. 6.9.2), mit der sich die Gesamtpunktzahl einem IQ-Wert zuordnen lässt. Die IQ-Werte lassen sich folgendermaßen interpretieren:

IQ ≤ 90	niedrige Intelligenz
IQ 91-109	durchschnittliche Intelligenz
IQ 110-127	hohe Intelligenz
IQ ≥ 128	sehr hohe Intelligenz

Die Validität des MWT-B zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus zeigt sich in einer relativ hohen Korrelation mit anderen globalen Intelligenztests. Der Median der Korrelationskoeffizienten von 26 Studien betrug 0,71 [LEHRL 1989, S. 21 FF.]

In einer Untersuchung von LEHRL ET AL. [1971] erwies sich eine Parallelfarm des MWT-B, der MWT, als altersstabil. NEUMANN UND WOLFRAM [1978] konnten an einer größeren Stichprobe betagter Personen (n= 116) zeigen, dass die MWT-Ergebnisse bis zu einem Alter von 80 Jahren stabil bleiben, danach war ein Abfall zu beobachten. Da dieser vermutlich auf Störfaktoren zurückzuführen ist, empfehlen NEUMANN UND WOLFRAM [1978] den Einsatz des MWT auch für Hochbetagte unter der Bedingung, dass Leseschwierigkeiten und Zeitdruck bzw. Prüfungsatmosphäre ausgeschlossen werden.

3.6.5. Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung

Der Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI) ist ein Test zur Bestimmung und Verlaufsuntersuchung der allgemeinen geistigen Leistungsfähigkeit. Er misst Basisgrößen der Informationsverarbeitung, nämlich die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die Gegenwartsdauer oder Gedächtnisspanne, d. h. die Zeit, für die eine Information im Kurzspeicher bleibt. Das Produkt dieser beiden Grundgrößen ist die Kurzspeicherkapazität, die die allgemeine fluide Intelligenz wesentlich bestimmt. Die Fluide Intelligenz gibt den aktuellen geistigen Leistungszustand einer Person wieder. Die Kurzspeicherkapazität hat erheblichen Einfluss auf die soziale Leistungsfähigkeit im Alltag und zeigt Minderungen des geistigen Allgemeinzustandes (z. B. auch durch demenzielle Entwicklung) bzw. Verbesserungen infolge einer Therapie an. Sie gilt daher als wichtiges Maß der aktuellen geistigen Leistungsfähigkeit [LEHRL ET AL. 1989, S. 24 F.].

Der KAI besteht aus zwei Teilen (Protokollblatt s. Anhang, Kap. 6.10.1). Beim „Buchstaben-Lesen“ soll die Testperson Reihen mit jeweils 20 Buchstaben möglichst schnell vorlesen. Die Buchstabenreihenfolge ergibt keinen Sinn. Die zum Lesen benötigte Zeitdauer wird auf die Zehntelsekunde genau registriert. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit C_K bestimmt man aus der besten Buchstabenlesezeit (BuL):

$$C_K (\text{bit/s}) = \frac{100}{\text{BuL}}$$

Im Teil „Zeichen-Nachsprechen“ sind Reihen bis zu neun Zahlen bzw. Buchstaben vorgegeben. Diese werden dem Probanden vorgelesen, beginnend mit den kürzeren Reihen. Bei richtiger Reproduktion einer Reihe wird mit der nächstlängeren fortgefahren. Die längste noch reproduzierte Zeile gilt als Maß der Gegenwartsdauer T_R .

Aus Gegenwartsdauer und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit berechnet sich die Kurzspeicherkapazität K_K :

$$K_K(\text{bit}) = C_K \cdot T_R$$

Aufgrund empirischer Untersuchungen ist eine Zuordnung der Kurzspeicherkapazitätswerte zu IQ-Punkten möglich (s. Anhang Kap. 6.10.2) [LEHRL ET AL. 1989, S. 19, 34, 46 F.].

Normiert wurde der KAI an Personen im Alter von 17 bis 65 Jahren; für die Anwendung in Verlaufsuntersuchungen gibt es jedoch keine Altersbegrenzung [LEHRL ET AL. 1989, S. 7.]. Die Anwendung dauert beim ersten Mal 5 bis 8 Minuten, später deutlich kürzer. Wegen seiner geringen Wiederholungsanfälligkeit ist er für Verlaufsuntersuchungen gut geeignet [LEHRL ET AL. 1989, S. 28, 58 F.]. Für die Validität spricht, dass

- die erhobenen Basisgrößen nur vom Informationsgehalt der Reize abhängen, aber nicht von weiteren physikalischen Besonderheiten (Unspezifität). Hierfür wurden hohe Korrelationen ermittelt, beispielsweise beim Vergleich des Lesens von Groß- und Kleinbuchstaben.
- die erhobenen Basisgrößen C_K und T_R voneinander weitgehend unabhängig sind.
- Zusammenhänge mit anderen Intelligenzmaßen bestehen. In der Normierungsstudie des KAI bestand eine Korrelation von KAI und MWT-B von $r = 0,67$ bei Gesunden [LEHRL ET AL. 1989, S. 52 F.].

3.6.6. Bayer-Activities of Daily Living Scale

Ergänzend zu den psychometrischen Tests wurde für die Beobachtung des Interventionsverlaufs die Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL-Skala) eingesetzt. Dies ist eine Skala, mit der die Kompetenz zur eigenständigen Bewältigung des Alltags geschätzt wird. Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten (Activities of Daily Living) treten bekanntermaßen bereits bei beginnender Demenz auf. Obwohl ein weitgehender Erhalt der Aktivitäten des täglichen Lebens als diagnostisches Kriterium für Leichte Kognitive Beeinträchtigung angegeben wird [PETERSEN 2003], gibt es viele Hinweise dafür, dass Schwierigkeiten bei komplexeren Alltagsaktivitäten auch bei Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung auftreten [NYGÅRD 2003]. Die

Alltagskompetenz ist von hoher klinischer Relevanz und die Abschätzung derselben im Verlauf von Therapiestudien wird als wichtiges Maß für den Therapieerfolg angesehen [SCHNEIDER 2001].

Die B-ADL-Skala besteht aus 25 Fragen zu bestimmten Alltagsaktivitäten, beispielsweise zu Medikamenteneinnahme, Körperpflege, Essenszubereitung oder finanziellen Angelegenheiten. Die Auswahl der abgefragten Aktivitäten basiert auf einer internationalen empirischen Untersuchung, in der sich die ausgewählten Bereiche als am ehesten bei Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung und beginnender Demenz beeinträchtigt gezeigt haben [HINDMARCH ET AL. 1998; LEHFELD ET AL. 1997]. Ein Angehöriger oder eine pflegende Person, die den Betreffenden gut genug kennt, soll beurteilen, inwieweit bei der jeweiligen Alltagsaktivität Schwierigkeiten bestehen. Dazu wird jeweils eine Skala von 1 (nie Schwierigkeiten) bis 10 (immer Schwierigkeiten) verwendet. Zur Berechnung des B-ADL-Gesamtwertes werden die einzelnen Werte addiert und durch die Anzahl der beurteilten Alltagsaktivitäten geteilt. Fragen zu Aktivitäten, die der Betreffende aus anderen Gründen nicht ausübt oder über die der Beurteiler nicht genug Informationen hat, werden nicht in die Berechnung einbezogen.

Die Anwendbarkeit, Reliabilität und Validität der B-ADL-Skala wurde in England, Deutschland und Spanien an einer Stichprobe von insgesamt 1433 Personen überprüft. Als Maß der internen Konsistenz und damit der Reliabilität wurde die Kennzahl Cronbachs α errechnet, hierfür ergaben sich in allen drei Ländern Werte über 0,98 [ERZIGKEIT ET AL. 2001]. Im Vergleich mit der klinischen Schweregradeinteilung anhand der Global Deterioration Scale (GDS) ergab sich ein enger Zusammenhang. Die B-ADL-Ergebnisse stiegen signifikant zwischen den einzelnen GDS-Stadien von 1 (keine Leistungseinbußen) bis 5 (mittelschwere Leistungseinbußen) an. Demnach ist die B-ADL-Skala für die Erkennung von Einbußen der Alltagskompetenz bei Personen mit sehr leichter bis mittelschwerer kognitiver Beeinträchtigung valide [ERZIGKEIT ET AL. 2001].

3.7. Bestimmung klinisch-chemischer Parameter

Im Rahmen der Basis- und Abschlussuntersuchung wurden verschiedene klinisch-chemische Parameter erhoben (s. Tabelle 3.4). Im Zusammenhang mit der Hypothese einer zerebralen Insulinresistenz als pathogenetischem Faktor der kognitiven Beeinträchtigung wird auch eine periphere Insulinresistenz und Hyperinsulinämie diskutiert [FISHEL ET AL. 2005]. Daher wurden insbesondere Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels kontrolliert. Zudem wurden die Teilnehmer auf den Polymorphismus ApoE4 des Apolipoproteins E untersucht, da dieser mit einem erhöhten Risiko für Morbus Alzheimer einhergeht (s. Kap. 2.1.7). Daneben wurden einige Basisparameter (Lipidwerte, B-Vitamine etc.) und die Konzentration der alzheimerspezifischen Amyloide $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$ bestimmt.

Für die Bestimmung der laborchemischen Parameter nahmen approbierte Ärzte jeweils am Tag der Basis- und der Abschlussuntersuchung eine Blutentnahme vor. Am sitzenden Studienteilnehmer wurden etwa 25 ml Nüchternblut mittels Multify-Kanülen und Monovetten (Fa. Sarstedt) entnommen. Für die präanalytische Aufbereitung wurden die Blutproben direkt nach der Entnahme lichtgeschützt in ein hausinternes Labor gebracht.

Zur Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps wurden 500 μ l Vollblut aliquotiert. Die Proben, die zur Gewinnung von Plasma bestimmt waren, wurden anschließend direkt bei 2000 g und 10 °C für 10 Minuten zentrifugiert. Für die Gewinnung von Serum wurden die Proben vor der Zentrifugation in entsprechenden Monovetten 20-30 min. kühl gelagert, um die Gerinnung zu ermöglichen. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand in Eppendorf-Gefäße bzw. spezielle Probengefäße überführt. Ein Teil der Proben wurde im Labor für klinische Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) analysiert. Diese wurden jeweils am Tag der Blutentnahme in das Labor transportiert und bis dahin bei 4 °C zwischengelagert. Die Proben, die im Medizinischen Labor Bremen (MLHB) analysiert werden sollten, wurden bis zum Versand bei -70 °C gelagert und auf Trockeneis dorthin transportiert. Rückstellproben wurden ebenfalls bei -70 °C eingelagert.

Eine Übersicht über die erhobenen klinischen Parameter findet sich in Tabelle 3.4. Bei den genannten Untersuchungsverfahren handelt es sich – mit Ausnahme der Analyse der alzheimerspezifischen Amyloide – um Standardverfahren der klinischen Chemie. Sie sind im Anhang kurz dargestellt (s. Kap.6.11).

Tabelle 3.4 Klinisch-chemische Parameter

Parameter	Probenmaterial	Labor	Untersuchungsverfahren
Basisparameter			
Gesamt-Cholesterol	Serum	MHH	Enzymatischer Farbttest CHOD-PAP-Methode Roche Diagnostics 2003-07, Mannheim
LDL-Cholesterol	Serum	MHH	Enzymatischer Farbttest <i>LDL-C L-Type</i> , Wako Chemicals, Neuss
HDL-Cholesterol	Serum	MHH	Enzymatischer Farbttest <i>HDL-C L-Typ</i> , Wako Chemicals, Neuss
Triglyzeride	Serum	MHH	Enzymatischer Farbttest GPO-PAP-Methode Roche Diagnostics 2003-09, Mannheim
Serumfolat	Serum	MHH	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay Folat Elecsys® Test, Nr. 03253678, Roche Diagnostics 2003-05, Mannheim
Erythrozytenfolat	Vollblut + Plasma	MHH	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay Folat Elecsys® Test, Nr. 03253678, Roche Diagnostics 2003-05, Mannheim
Cobalamin	Serum	MHH	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay Vitamin B12 Elecsys®-Test, Nr. 11820753, Roche Diagnostics 2003-02, Mannheim
Homocystein	Plasma	MHH	Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay AxSYM® Homocystein, Nr. 36-6024/R4, Abbott Laboratories, Wiesbaden
Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels			
Insulin	Serum	MLHB	Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay, Immulite2000 DPC-Biermann, Bad Nauheim
Glukose	Plasma	MHH	Enzymatischer Farbttest Hexokinase-Methode, Gluco-quant®, Roche-Diagnostics 2004-03, Mannheim
Galaktose	Serum	MHH	Lactose/D-Galactose UV-Test R-Biopharm, Darmstadt
Alzheimerspezifische Parameter			
A β ₁₋₄₀ / A β ₁₋₄₂	Serum	MLHB	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
ApoE	Vollblut	MHH	Genotypisierung mittels PCR

3.8. Erhebung anthropometrischer Daten

Das Körpergewicht der Studienteilnehmer wurde mit einer geeichten Personenwaage der Firma Seca (Hamburg) ermittelt. Die Körpergröße wurde mittels einer Messlatte bestimmt. Aus diesen beiden Messgrößen wurde nach folgender Formel der Body Mass Index (BMI) berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Quadrat der Körperlänge (m}^2\text{)}$$

3.9. Weitere Erhebungsinstrumente

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand des **Aufnahmefragebogens** überprüft (s. Anhang Kap. 6.3). Zudem wurden verschiedene soziodemographische Daten erhoben, u. a. Familienstand, Wohnsituation sowie Schul- und Berufsabschluss. Darüber hinaus sollten die Studienteilnehmer eine subjektive Einschätzung der Dauer, Ausprägung und des Verlaufs der Gedächtnisstörungen geben.

Der **Teilnehmer-Dokumentationsbogen zur Anfangsuntersuchung** (s. Anhang Kap. 6.4) erhob die Einnahme von Antidementiva und anderen Medikamenten sowie Nahrungsergänzungsmitteln. Zudem wurden ausgewählte Informationen zum Ernährungsverhalten (Verzehrshäufigkeit von Milch und Milchprodukten sowie Obst und Gemüse, Trinkmenge) erhoben.

Im Rahmen der Abschlussuntersuchung wurden mit dem **Teilnehmer-Dokumentationsbogen zur Abschlussuntersuchung** (s. Anhang Kap. 6.5) Veränderungen des Lebensstils während der Interventionsphase (Diäten, Gedächtnistraining) sowie subjektiv wahrgenommene Veränderungen der kognitiven Leistung erfragt. Des Weiteren wurde die Medikamenten- und Nahrungsergänzungsmittelleinnahme erneut abgefragt, um mögliche Änderungen diesbezüglich festzustellen.

3.10. Überprüfung der Compliance

Um die Compliance der Studienteilnehmer zu überprüfen, wurde jedem Teilnehmer bei der Anfangsuntersuchung ein Kalender für den Interventionszeitraum ausgehändigt, in dem es für jeden Tag drei freie Felder gab. Die Teilnehmer wurden angewiesen, nach jeder Einnahme des Studienpräparats bei dem entsprechenden Datum ein Kreuz zu machen. Die Anzahl fehlender Kreuze dividiert durch die Anzahl vorliegender Felder ergibt die subjektive Compliance.

Zusätzlich wurde stichprobenartig die Compliance überprüft, indem die zum Zeitpunkt der ersten Zwischenuntersuchung übrig gebliebenen Portionsbeutel abgezählt wurden. Die daraus ermittelte Anzahl tatsächlich verbrauchter Portionsbeutel wurde mit der Anzahl abgeglichen, die laut Dosierungsanweisung hätte verbraucht werden müssen (Schätzung der objektiven Compliance).

3.11. Statistische Verfahren

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS, Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Die Daten wurden mittels des Kolmogorov-Smirnow-Tests auf **Normalverteilung** geprüft. Betrug die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5 % ($p < 0,05$), so wurde die Nullhypothese, dass die gegebene Verteilung einer Normalverteilung entspricht, abgelehnt. Da der Kolmogorov-Smirnow-Test jedoch bei kleineren Kollektiven wenig sensitiv ist, wurden die Daten zusätzlich anhand der Histogramme mit Normalverteilungskurve beurteilt. Zeigte sich hierbei eine Abweichung von der Normalverteilung, so wurde die Normalverteilung als fraglich angesehen.

Bei fehlender oder fraglicher Normalverteilung wurde zur Beschreibung der Daten als **Lagemaß** primär der Median herangezogen, als **Streuungsmaß** diente der Quartilsabstand (25. bis 75. Perzentile). Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Veröffentlichungen werden teilweise zusätzlich die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) angeführt. Bei hinreichender Normalverteilung werden diese statistischen Kennwerte verwendet.

Beim **Vergleich von Teilkollektiven**, z. B. der Interventionsgruppen, bezüglich der Ausprägung von Merkmalen fanden bei nichtmetrischen Daten der Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Bei metrisch skalierten Daten wurde die

Häufigkeit von Merkmalsausprägungen anhand des t-Tests verglichen, wenn die Daten normalverteilt sind. Bei nicht normalverteilten Daten fand ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test Verwendung.

Für die **Auswertung von Daten im Zeitverlauf** wurde die Veränderung der Daten zwischen den Zeitpunkten berechnet. Die Veränderung der Ergebnisse einer Gruppe wurden mittels des t-Tests (bei Normalverteilung der Daten) oder mittels des Mann-Whitney-U-Tests (bei fehlender oder fraglicher Normalverteilung) mit der anderen Gruppe verglichen. So wurden die Veränderungen der Ergebnisse in den Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Darüber hinaus wurden Gruppenvergleiche hinsichtlich der Veränderungsvariablen mit einer Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) vorgenommen. Dadurch wurden mögliche Ausgangslagenunterschiede und potenzielle Einflussfaktoren berücksichtigt.

Den Tests zur Ermittlung von Gruppenunterschieden liegt die Entscheidung zwischen der Nullhypothese „die auftretenden Mittelwertunterschiede bewegen sich im Rahmen zufälliger Schwankungen“ und der Alternativhypothese „die auftretenden Unterschiede sind nicht mit zufälligen Schwankungen zu erklären“ zugrunde. Die **Irrtumswahrscheinlichkeit p** (= Signifikanzniveau) gibt dabei an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, sich zu irren, wenn man die Nullhypothese verwirft und die Alternativhypothese annimmt. Ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % wird die Alternativhypothese angenommen. Für $p < 0,05$ gilt der Gruppenunterschied demnach als statistisch signifikant. Als Trend zur statistischen Signifikanz gelten p-Werte von 0,05 bis 0,1.

Korrelationen zwischen metrischen Daten wurden bei gegebener Normalverteilung mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten r ermittelt. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient r_s verwendet.

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel wird das im Rahmen der „Ernährungsphysiologischen Studie zur Beeinflussung von altersabhängigen kognitiven Beeinträchtigungen durch Galaktose“ untersuchte Kollektiv hinsichtlich soziodemographischer und anthropometrischer Daten beschrieben. Die Diagnosen der Teilnehmer und weitere krankheitsspezifische Daten werden vorgestellt und relevante Befunde zum Lebensstil aufgezeigt. Im Anschluss daran werden die klinisch-chemischen Parameter ausgewertet und die Ergebnisse der verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren dargestellt.

4.1. Das Studienkollektiv

Zur Gewinnung des Studienkollektivs wurden insgesamt etwa 1600 Patientenakten der beiden kooperierenden Kliniken nach geeigneten Kandidaten durchsucht. Anhand dieses Datenscreenings fanden sich 318 potenziell geeignete Patienten mit der Diagnose „Leichte Kognitive Beeinträchtigung“ oder „beginnende Alzheimer-Demenz“ bzw. entsprechenden Diagnosen. Diese potenziell geeigneten Patienten wurden größtenteils per Brief kontaktiert, teilweise auch telefonisch oder persönlich bei einem anstehenden Besuch in der Gedächtnisambulanz. In 56 Fällen scheiterte die Kontaktaufnahme. Von den 262 Personen, mit denen Kontakt aufgenommen werden konnte, hatten 110 Interesse an der Studie und wurden zu einem Voruntersuchungstermin eingeladen; 152 Personen waren an einer Studienteilnahme nicht interessiert oder im telefonischen Gespräch konnten Ausschlusskriterien festgestellt werden. Im Rahmen der Voruntersuchung ermittelten wir bei 47 der als potenziell geeignet eingestuften Patienten ein DemTect-Ergebnis, dass mit der Diagnose „Leichte Kognitive Beeinträchtigung“ bzw. „beginnende Alzheimer-Demenz“ nicht vereinbar war. In der Mehrheit dieser Fälle lag das DemTect-Ergebnis oberhalb des Einschlussbereichs, die Personen konnten also als kognitiv altersentsprechend eingestuft werden. Nach der Voruntersuchung konnten 63 Personen mit einem den Einschlusskriterien entsprechenden DemTect-Wert in das Studienkollektiv

aufgenommen werden. Im Rahmen der Randomisierung wurden 32 Personen der Intervention mit Galaktose zugeteilt (Galaktosegruppe) und 31 Personen der Intervention mit Glukose (Glukosegruppe).

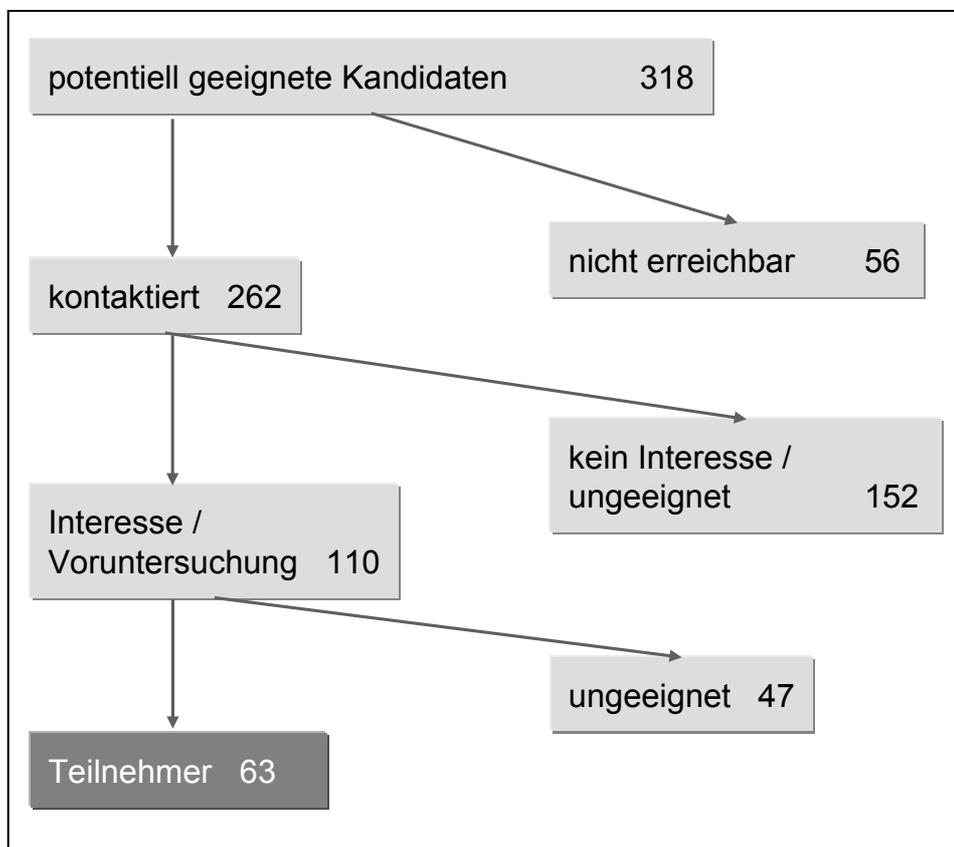


Abbildung 4.1 Verlauf der Teilnehmerge Gewinnung

Nach dem Beginn der Studie schieden insgesamt sieben Teilnehmer aus der Studie aus. Die jeweiligen Gründe für den Studienabbruch sind Tabelle 4.1 zu entnehmen. Insgesamt konnten also die Daten von 56 Studienteilnehmern in die Auswertung einbezogen werden; von diesen gehörten 29 der Galaktosegruppe an und 27 der Glukosegruppe.

Tabelle 4.1 Gründe für einen Studienabbruch

	Galaktose- gruppe	Glukose- gruppe	gesamt
Teilnehmer zu Studienbeginn	32	31	63
mangelnde Motivation	1	2	3
neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2	1		1
Krankenhausaufenthalt		1	1
psychische Probleme		1	1
Entgleisung des bekannten Pankreatektomie-Diabetes	1		1
Auswertungskollektiv	29	27	56

4.1.1. Soziodemographische Daten

Im Auswertungskollektiv befanden sich 30 Männer und 26 Frauen, das Geschlechterverhältnis war also in etwa ausgewogen. Betrachtet man die Interventionsgruppen separat, so ist dies nicht der Fall: In der mit Galaktose behandelten Gruppe waren mehr Frauen als Männer, in der Glukosegruppe verhielt es sich umgekehrt (Tabelle 4.2). Nach dem Chi-Quadrat-Test war dieser Unterschied zwar nicht signifikant ($p_{\text{Chi}^2} = 0,174$), er erschien jedoch deskriptiv so gravierend, dass das **Geschlecht** als möglicher Einflussfaktor für den Interventionseffekt betrachtet wurde.

Tabelle 4.2 Geschlechterverteilung im Auswertungskollektiv

	Galaktosegruppe		Glukosegruppe		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
männlich	13	44,8	17	63,0	30	53,6
weiblich	16	55,2	10	37,0	26	46,4

Die Teilnehmer des Auswertungskollektivs waren zu Studienbeginn im Mittel $71,8 \pm 7,3$ Jahre alt. Die Mehrheit der Teilnehmer war zwischen 63 und 80 Jahren alt (Abbildung 4.2). Die Teilnehmer in der Galaktosegruppe waren im Schnitt 3,3 Jahre älter als die der Glukosegruppe. Der Mann-Whitney-U-Test wies diesen Unterschied als signifikant aus ($p_{\text{MW}} = 0,034$). Das **Alter** der Probanden wurde daher als möglicher Einflussfaktor für den Interventionseffekt betrachtet.

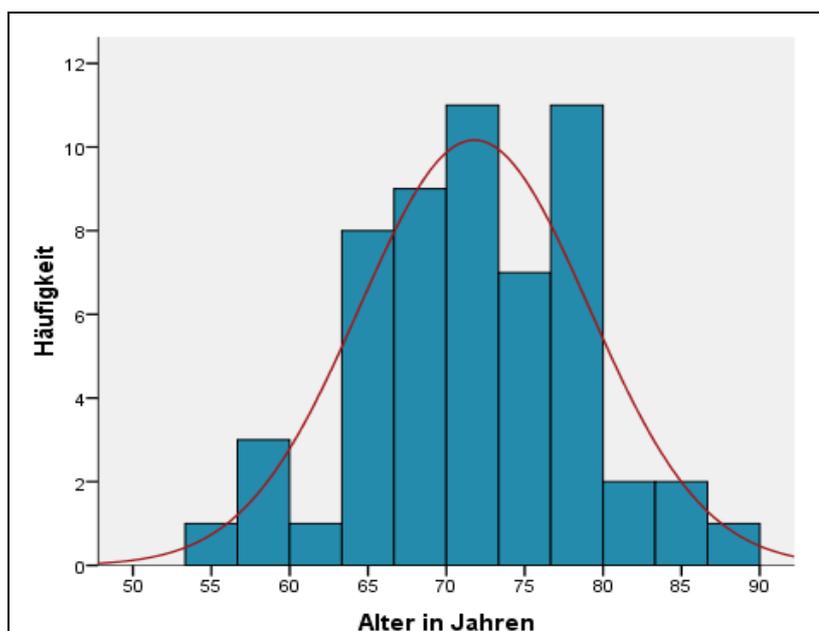


Abbildung 4.2 Altersverteilung im Studienkollektiv

Der **Familienstand** und die damit zusammenhängende **Wohnsituation** der Studienteilnehmer ist in Tabelle 4.3 dargestellt. Die meisten Studienteilnehmer waren verheiratet, etwa ein Drittel des Kollektivs war verwitwet, nur einzelne Teilnehmer waren ledig oder geschieden. Dementsprechend lebten die meisten Studienteilnehmer (n = 38) mit ihrem (Ehe-)Partner zusammen, drei Personen lebten bei ihren Kindern, zwölf allein und drei in einem Altenwohnheim. Die Interventionsgruppen unterscheiden sich bezüglich der Wohnsituation: Teilnehmer der Galaktosegruppe lebten häufiger allein ($p_{\text{Chi}^2} = 0,069$) als Teilnehmer der Glukosegruppe. Demgemäß galt die Wohnsituation als potenzieller Einflussfaktor auf den Interventionseffekt.

Tabelle 4.3 Familienstand und Wohnsituation der Studienteilnehmer

		Wohnsituation (n)			
		allein	mit Partner	mit Kindern	im Heim
Glukosegruppe	ledig		1		
	verwitwet	3	1		2
	verheiratet		19		
	geschieden/getrennt			1	
Galaktosegruppe	ledig	1			
	verwitwet	8		2	1
	verheiratet		17		
gesamt	ledig	1	1		
	verwitwet	11	1	2	3
	verheiratet		36		
	getrennt/geschieden			1	

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer (60,7 %, n = 34) erreichte als höchsten **Schulabschluss** den Haupt- bzw. Volksschulabschluss. Dennoch ist das Bildungsniveau als vergleichsweise hoch anzusehen: Mehr als 35 % des Kollektivs erreichten einen Realschulabschluss oder die Hochschulreife, während im Schnitt der deutschen Bevölkerung nach Angaben des Mikrozensus⁶ nur etwa 26 % der über 60-Jährigen einen solchen „höherwertigen“ Schulabschluss hatten [STATISTISCHES BUNDESAMT 2008].

⁶ Der Mikrozensus ist die amtliche Repräsentativstatistik des Statistischen Bundesamtes über die Bevölkerung und den Arbeitsmarkt, an der jährlich 1 % aller Haushalte in Deutschland beteiligt ist (laufende Haushaltsstichprobe).

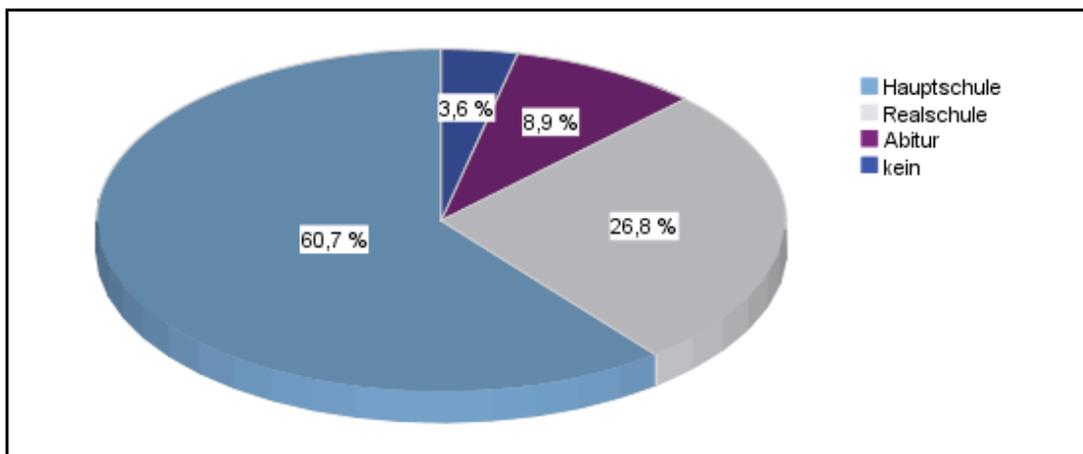


Abbildung 4.3 Schulabschluss der Studienteilnehmer

Anhand der erreichten **Berufsabschlüsse** lässt sich das vergleichsweise hohe Bildungsniveau des Kollektivs ebenfalls erkennen. Im Bundesdurchschnitt dieser Altersgruppe erreichten etwa 31 % keinen beruflichen Abschluss [STATISTISCHES BUNDESAMT 2008], im hier untersuchten Kollektiv waren es nur etwa 16 % (Abbildung 4.4). Relevante Gruppenunterschiede gibt es bezüglich des Bildungsniveaus nicht.

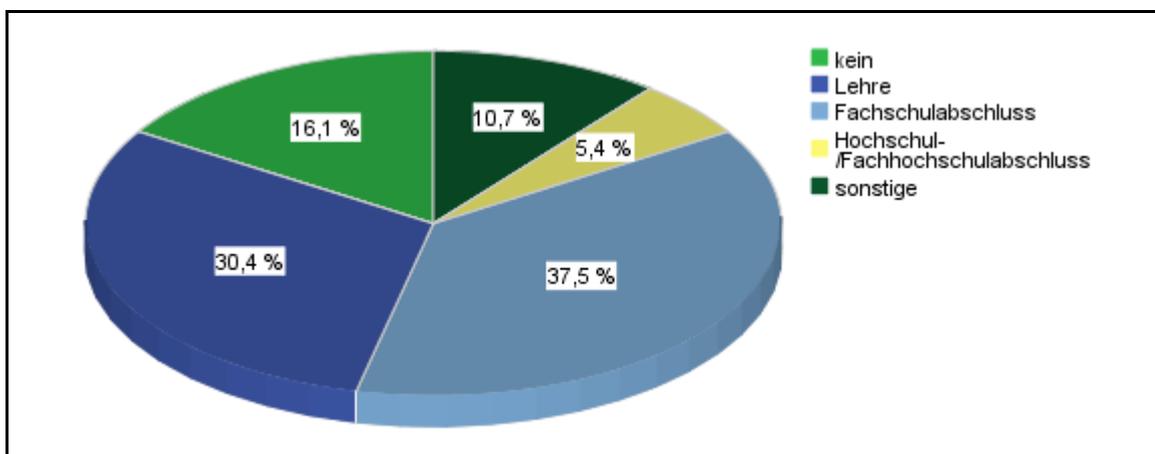


Abbildung 4.4 Beruflicher Abschluss der Studienteilnehmer

4.1.2. Anthropometrische Daten

Die **anthropometrischen Daten** der Studienteilnehmer sind Tabelle 4.4 zu entnehmen. Die durchschnittliche Größe der Studienteilnehmer betrug 167 cm, das mittlere Gewicht 73,1 kg und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) 25,9 kg/m². Der BMI der Teilnehmer lag in einer Spannweite von 19,5 bis 32,2 kg/m². Im Unterschied zur Klassifikation des BMI bei jüngeren Erwachsenen werden nach den Leitlinien der DGEM bei Senioren bereits BMI-Werte unter 20 kg/m² als Untergewicht gewertet [WIRTH ET AL. 2007; VOLKERT 2004]. Dieser Klassifikation gemäß ist im Auswertungskollektiv eine Person untergewichtig, 49 Personen sind normalgewichtig und fünf Personen übergewichtig. Gruppenunterschiede bezüglich der anthropometrischen Daten und der Gewichtsveränderung im Laufe der Studie fallen nicht auf.

Tabelle 4.4 Anthropometrische Daten zu Studienbeginn und Gewichtsveränderung während der Intervention (Mittelwert ± Standardabweichung)

	Galaktosegruppe	Glukosegruppe	Auswertungskollektiv
Größe (cm)	167,3 ± 10,7	168,0 ± 7,2	167,6 ± 9,1
Gewicht (kg)	72,8 ± 12,9	73,4 ± 10,0	73,1 ± 11,5
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 2,9	26,0 ± 3,1	25,9 ± 3,0
Gewichtsveränderung während der Intervention (kg)	1,1 ± 3,7	0,3 ± 3,3	0,7 ± 3,5

4.1.3. Diagnose und subjektive Einschätzung der kognitiven Beeinträchtigung

Nach der **Diagnose** der kooperierenden Kliniken litt die überwiegende Mehrheit (n = 48, 86 %) des Kollektivs unter Leichter Kognitiver Beeinträchtigung und insgesamt acht Teilnehmer (14 %) an einer Alzheimerdemenz. Drei der Alzheimerpatienten wiesen eine gemischte Form der Demenz bei Alzheimerkrankheit auf.

Bei der **Dauer der kognitiven Beeinträchtigungen** ist eine Normalverteilung nicht gegeben. Die Leichte Kognitive Beeinträchtigung bzw. die Alzheimerdemenz bestand vor Studienbeginn in beiden Interventionsgruppen etwa gleich lange: Die Stellung der jeweiligen Diagnose lag in beiden Interventionsgruppen im Mittel etwa acht Monate zurück (gesamtes Auswertungskollektiv Median: 8 Monate, Quartilsabstand 5-18

Monate). Aus subjektiver Sicht bestanden die Gedächtnisstörungen bzw. kognitiven Beeinträchtigungen im Mittel bereits seit zwei Jahren (gesamtes Auswertungskollektiv Median: 24 Monate, Quartilsabstand: 12,5-48 Monate).

Auch subjektive Einschätzungen zur Ausprägung der kognitiven Beeinträchtigung fielen in den Interventionsgruppen ähnlich aus. Etwa 68 % des Auswertungskollektivs nahmen selbst ein Voranschreiten der kognitiven Beeinträchtigungen wahr. Über die subjektiv bestehenden Gedächtnisstörungen hinaus gaben 76 % der Teilnehmer an, dass ihre Gedächtnisstörung im Alltag auch von anderen Personen bemerkt würde. Etwas mehr als die Hälfte (56 %) fühlten sich durch die Gedächtnisprobleme im Alltag beeinträchtigt, allerdings sahen sich 86 % noch in der Lage, sich selbstständig zu versorgen.

4.1.4. Medikation und Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

Insgesamt 13 Studienteilnehmer befanden sich unter Medikation mit **Antidementiva**, meist Acetylcholinesterase-Hemmer (s. Tabelle 4.5). In allen Fällen bestand diese Medikation zu Studienbeginn bereits mindestens vier Wochen, sodass von einer stabilen Medikation auszugehen ist. Die Häufigkeit der Antidementiva-Einnahme unterschied sich zwischen den Interventionsgruppen nicht signifikant.

Pflanzliche Präparate, die einen positiven Effekt auf die Gehirnleistung haben sollen, nahmen zehn Personen ein. Auch die Häufigkeit der Einnahme solcher Ginkgo-, Ginseng- oder Weihrauchpräparate war in beiden Interventionsgruppen vergleichbar.

Tabelle 4.5 Häufigkeit der Einnahme von Antidementiva

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff (Handelsname)	n	%
Acetylcholinesterase-Hemmer	Donepezil (Aricept®)	5	8,9
	Galantamin (Reminyl®)	3	5,4
	Rivastigmin (Exelon®)	4	7,1
N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonist	Memantine (Axura®)	1	1,8

Knapp die Hälfte des Auswertungskollektivs gab zudem an, Vitamin- und/oder Mineralstoffpräparate zur **Nahrungsergänzung** einzunehmen. Die am häufigsten

eingenommene Substanz war Magnesium (54 %); ansonsten wurden verschiedene andere Monopräparate (z. B. Vitamin C, Kalzium) oder Multinährstoffpräparate eingenommen.

4.1.5. Diabetes mellitus

Im Auswertungskollektiv litten vier Personen an Diabetes mellitus. Alle Diabetiker waren in der Galaktosegruppe, was nach dem Chi-Quadrat-Test als signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen zu werten ist ($p_{\text{Chi}^2} = 0,045$). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde daher als möglicher Einflussfaktor auf den Interventionseffekt gewertet.

4.1.6. Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil

Bezüglich der Ernährungsgewohnheiten wurde der **Verzehr von Milch und Milchprodukten** erfragt, um eventuelle extreme Zufuhrmengen von Galaktose über die Nahrung zu erfassen. Besonders hohe oder niedrige Zufuhrmengen waren selten: Die absolute Mehrheit der Teilnehmer gab an, ein bis zwei Portionen Milchprodukte täglich zu verzehren (Tabelle 4.6). Es gab nur eine Person, die nach eigener Angabe täglich mehr als zwei Portionen Milchprodukte und mehr als 2 Gläser Milch zu sich nahm. Zwei Personen gaben an, Milch und Milchprodukte selten oder nie zu verzehren.

Tabelle 4.6 Verzehr von Milch und Milchprodukten

	3 Portionen pro Tag und mehr	1-2 Portionen pro Tag	2-3 Portionen pro Woche	selten/nie
Trinken von Milch	2 (3,6 %)	12 (21,8 %)	6 (10,9 %)	35 (63,6 %)
Verzehr von Milchprodukten	3 (5,5 %)	42 (76,4 %)	7 (12,7 %)	3 (5,5 %)

Die **Flüssigkeitszufuhr** der Studienteilnehmer ist anhand der subjektiven Angaben als gut zu bewerten. Knapp die Hälfte des Auswertungskollektivs ($n = 26$) gab an, täglich mehr als fünf Gläser Wasser bzw. Saft zu trinken, 21 Personen tranken nach subjektiver Einschätzung drei bis fünf Gläser. Der zusätzliche Konsum an Kaffee oder Tee lag bei den meisten Teilnehmern bei drei bis fünf Tassen täglich. Legt man eine übliche Portionsgröße von 200 ml zugrunde, so ergeben sich bei Berücksichtigung von

Getränken aus beiden erfragten Kategorien die in Tabelle 4.7 aufgeführten Trinkmengen. Es ist daher davon auszugehen, dass fast alle Teilnehmer den D-A-CH-Richtwert für die Wasserzufuhr über Getränke von etwa 1,3 l pro Tag für Senioren erreichten [DGE 2000]. Die Ernährungsgewohnheiten und die Flüssigkeitszufuhr waren in beiden Interventionsgruppen gut vergleichbar.

Tabelle 4.7 Tägliche Trinkmenge der Studienteilnehmer

Trinkmenge	0,8-1,4 l	1,2-1,4 l	1,2-2 l	1,6-2 l	> 2 l
n	15	10	13	15	2

Um ihren kognitiven Beeinträchtigungen entgegenzuwirken, führte ein großer Teil des Kollektivs Gedächtnistraining durch, in den meisten Fällen allerdings selbstständig und ohne professionelle Anleitung (z. B. mittels Kreuzworträtsel, Memory, Sudoku etc.): 43 Personen trainierten selbstständig ihr Gedächtnis und zehn Personen nahmen an professionellem Gedächtnistraining teil. Ein Großteil des Kollektivs (n = 37) war nach eigenen Angaben auch noch sportlich aktiv, was sich positiv auf die kognitive Leistung auswirken kann. Sowohl die **körperliche** also auch die **geistige Trainingsaktivität** nahm im Verlauf der Intervention in beiden Gruppen zu (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8 Trainingsaktivität im Studienverlauf

	mache ich genau so oft wie vor der Studie	mache ich öfter	mache ich nicht	keine Angabe
selbstständiges Gedächtnistraining	23 (41,1 %)	20 (35,7 %)	10 (17,9 %)	3 (5,4 %)
professionelles Gedächtnistraining	7 (12,5 %)	3 (5,4 %)	42 (75,0 %)	4 (7,1 %)
sportliche Aktivität (z. B. Tanzen)	24 (42,9 %)	13 (23,2 %)	16 (28,6 %)	3 (5,4 %)

Im Auswertungskollektiv waren überwiegend Nichtraucher (54 %), etwas weniger Exraucher (41 %) und nur drei aktive **Raucher**. Relevante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen gab es nicht.

4.1.7. Compliance

Bei 70 % der Studienteilnehmer konnte anhand der ausgeteilten Kalender die Compliance erhoben werden. Diese hatten im Mittel 2,3 % bzw. 1,8 % (Galaktose- vs. Glukosegruppe) der vorgesehenen Einnahmen ausgelassen. Die Compliance lag also nach subjektiven Angaben der Teilnehmer im Mittel bei 97,7 % bzw. 98,2 % und war damit in beiden Interventionsgruppen etwa gleich hoch. Insgesamt wiesen lediglich 18 % der auswertbaren Fälle eine Compliance von unter 95 % auf.

Darüber hinaus konnte bei einem Teil des Kollektivs zwischen der Anfangsuntersuchung und der ersten Zwischenuntersuchung die objektive Compliance mittels Auszählung der nicht verwendeten Präparate erhoben werden. Diese Abschätzung der objektiven Compliance ergab im Mittel etwas geringere Werte von 94,9 % bzw. 95,4 % (Galaktose- bzw. Glukosegruppe). Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,568$ ($p=0,054$) besteht ein mittlerer linearer Zusammenhang zwischen den subjektiven Angaben zur Compliance und der objektiven Abschätzung derselben.

Nach dem Mann-Whitney-U-Test ist die objektiv abgeschätzte Compliance der Personen, die keine subjektiven Angaben zur Compliance gemacht haben, nicht geringer als die der Personen, die subjektive Angaben zur Compliance gemacht haben ($p = 0,740$).

4.2. Klinisch-chemische Parameter

In diesem Kapitel sind die Ergebnisse der einzelnen klinisch-chemischen Analysen dargestellt, wobei zuerst die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die alzheimerspezifischen Parameter beschrieben werden und nachfolgend die Basisparameter.

4.2.1. Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels

Die Verteilung der **Nüchtern glukose im Plasma** entsprach nicht der Normalverteilung, zudem waren die Mittelwerte durch Ausreißer verzerrt. Der Median der Nüchtern glukose im Plasma lag bei 5,6 bzw. 5,7 mmol/l und unterschied sich zwischen den Interventionsgruppen somit nur geringfügig (Tabelle 4.9). Auch die Veränderung während des Interventionszeitraums war minimal.

Tabelle 4.9 Nüchternplasmaglukose in mmol/l

	Anfangsuntersuchung		Abschlussuntersuchung	
	Median (Quartils- abstand)	Mittelwert ± Standard- abweichung	Median (Quartils- abstand)	Mittelwert ± Standard- abweichung
Galaktosegruppe	5,6 (5,2 – 6,2)	6,1 ± 2,1	5,6 (5,1 – 6,1)	6,2 ± 2,1
Glukosegruppe	5,7 (5,4 – 5,9)	5,7 ± 0,6	5,7 (5,2 – 6,2)	5,8 ± 0,8

Insgesamt 39 der auswertbaren Fälle (83 %) hatten zu Studienbeginn einen Nüchtern glukosewert im Normalbereich. Drei Personen (6 %) wiesen einen gestörten Nüchternblutzucker auf, also eine Plasmakonzentration zwischen 6,1 und 7 mmol/l. Bei fünf Teilnehmern (11 %) entsprach die Glukosekonzentration mit einem Wert ≥ 7 mmol/l einer diabetischen Stoffwechsellage. Zu den insgesamt acht Personen mit erhöhtem Glukosespiegel ($\geq 6,1$ mmol/l) gehörten alle vier Diabetiker und vier weitere Personen, bei denen bisher kein Diabetes mellitus diagnostiziert worden war. Die Zugehörigkeit der Personen mit erhöhten Blutzuckerkonzentrationen zu den Interventionsgruppen war nicht signifikant verschieden.

Die **Insulinkonzentration im Serum** war in der Galaktosegruppe sowohl vor als auch nach der Intervention niedriger als in der Glukosegruppe. Die Ausgangslage unterschied sich zwischen den Gruppen jedoch nicht annähernd signifikant ($p_{MW} = 0,255$). Im Studienverlauf stieg der Wert in beiden Gruppen in vergleichbarem Maße an.

Tabelle 4.10 Insulinkonzentration im Serum (mU/l) und Insulinresistenz nach HOMA

		Anfangsuntersuchung	Abschlussuntersuchung
		Median (Quartilsabstand)	Median (Quartilsabstand)
Insulin im Serum	Galaktosegruppe	4,9 (2,9 - 7,6)	6,4 (4,5 - 8,2)
	Glukosegruppe	6,2 (4,7 - 9,3)	7,6 (3,9 - 11)
Homa-IR	Galaktosegruppe	1,2 (0,6 - 2,1)	1,6 (1,0 - 2,5)
	Glukosegruppe	1,6 (1,1 - 2,2)	1,9 (1,3 - 2,8)

Die Abschätzung der **Insulinsensitivität** mittels HOMA-Index ergab im Mittel einen Wert von 1,2 (Galaktosegruppe) bzw. 1,6 (Glukosegruppe). Nach dem von STERN ET AL. [2005] entwickelten Klassifikationsmodell gilt ein HOMA-IR > 4,65 als Grenzwert für eine manifeste Insulinresistenz. Demnach hatten fünf der auswertbaren Fälle (11 %) eine Insulinresistenz. Bis auf eine Person waren diese alle der Galaktosegruppe zugeordnet worden; dieser Gruppenunterschied ist jedoch nicht signifikant.

Die **Galaktosekonzentration im Serum** konnte zur Anfangs- und Enduntersuchung jeweils nur bei einem Subkollektiv bestimmt werden (Anfangsuntersuchung n = 21 und Enduntersuchung n = 18). Die mittlere Galaktosekonzentration betrug zu Studienbeginn in der Galaktosegruppe 9 (6-11) nmol/l und in der Glukosegruppe 6 (3-9) nmol/l; die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,148$). In dem zu Studienabschluss untersuchten Subkollektiv betrug die Galaktosekonzentration in beiden Gruppen im Mittel 0 (0-2) nmol/l.

4.2.2. Apolipoprotein-E-Genotyp

Insgesamt 50 % des Kollektivs waren Träger des ApoE-ε4-Allels. Acht Personen (14,8 %) waren homozygot bezüglich dieses Allels, 19 Personen (35,2 %) waren heterozygote ApoE4-Träger. Homozygote und heterozygote ApoE4-Träger waren in beiden Interventionsgruppen nach dem Mann-Whitney-U-Test in vergleichbarer Häufigkeit vertreten.

Die Häufigkeit heterozygoter und homozygoter ApoE4-Träger im Auswertungskollektiv entspricht einer Allelfrequenz⁷ von 32,4 %. In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Allelfrequenz etwa 16 %, in kognitiv gesunden Kontrollgruppen etwa 13 % [STRITTMATTER UND ROSES 1996; HYMAN ET AL. 1996]. Die Apolipoprotein-E-Isoform 4 war demnach im untersuchten Kollektiv im Vergleich zur übrigen Bevölkerung überrepräsentiert. Dies ist typisch für Patienten mit Alzheimerdemenz; die für diese Patientengruppe in der Literatur angegebene Allelfrequenz von etwa 40 % [STRITTMATTER UND ROSES 1996; HYMAN ET AL. 1996] wurde jedoch nicht erreicht.

Tabelle 4.11 ApoE4-Status des Auswertungskollektivs

ApoE4	negativ	27 (50,0 %)
	heterozygot	19 (35,2 %)
	homozygot	8 (14,8 %)

4.2.3. β-Amyloide

Die Plasmakonzentrationen der β-Amyloide Aβ₁₋₄₀ und Aβ₁₋₄₂ wurden nur bei einem Subkollektiv bestimmt. Aufgrund der geringen Fallzahl eignen sich der Median und die Quartile am Besten zur Beschreibung dieser Daten (Tabelle 4.12). Die

⁷ Allelfrequenz = die relative Häufigkeit der Kopien eines Allels in einer Population. Die Allelfrequenz beschreibt die genetische Vielfalt einer Population und berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{Allelfrequenz} = \frac{\text{absolute Häufigkeit des Allels}}{\text{Anzahl aller Allele}}$$

Die Anzahl aller Allele eines bestimmten Genes in einer Population entspricht dem Doppelten der Personenanzahl. Daher berechnet sich die Frequenz des Allels ε4 so:

$$\text{Frequenz von } \epsilon 4 = \frac{\text{Anzahl homozygoter Personen} \cdot 2 + \text{Anzahl heterozygoter Personen}}{\text{Personenanzahl} \cdot 2} = \frac{8 \cdot 2 + 19}{54 \cdot 2} = 0,324 = 32,4 \%$$

Plasmakonzentration an $A\beta_{1-40}$ war zu Studienbeginn in der Galaktosegruppe etwas höher als in der Glukosegruppen ($p_{MW} = 0,129$); es zeigen sich relativ große intraindividuelle Unterschiede. Die $A\beta_{1-42}$ -Konzentration war in beiden Gruppen vergleichbar.

Die $A\beta_{1-40}$ -Konzentration nahm in beiden Interventionsgruppen im Studienverlauf leicht zu. In der Galaktosegruppe war die Zunahme etwas ausgeprägter, dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p_{MW} = 0,899$). Auch bei der $A\beta_{1-42}$ -Konzentration war während der Intervention ein geringfügiger Anstieg zu beobachten, der unter Glukose etwas stärker ausfiel ($p_{MW} = 0,114$).

Tabelle 4.12 Plasmakonzentration der β -Amyloide (pg/ml) im Studienverlauf

	Anfangsuntersuchung		Abschlussuntersuchung		Veränderung		
	Median (Quartils- abstand)	Mittelwert \pm Standard- abweichung	Median (Quartils- abstand)	Mittelwert \pm Standard- abweichung	Median, (Quartils- abstand)	Mittelwert \pm Standard- abweichung	
$A\beta_{1-40}$	Galaktose- gruppe	94 (71 - 125)	101 \pm 41,3	98 (65 - 129)	98,1 \pm 47,2	2 (-24 - 17)	-2,6 \pm 30,5
	Glukose- gruppe	80 (51 - 114)	79,4 \pm 34,1	80 (52 - 108)	79,6 \pm 33,2	1 (-17 - 12)	0,2 \pm 22,6
$A\beta_{1-42}$	Galaktose- gruppe	35 (32 - 39)	37,5 \pm 9,5	36 (33 - 41)	36,6 \pm 6,2	1 (-3 - 2)	-0,8 \pm 5,9
	Glukose- gruppe	34 (32 - 37)	36,2 \pm 11,6	36 (32 - 41)	38,9 \pm 10,5	2 (0 - 5)	2,7 \pm 5,5

4.2.4. B-Vitamine und Homocystein

Die Verteilung der Messwerte des Serumfolats weicht von einer Normalverteilung ab. Die mittlere **Folatkonzentration im Serum** lag bei 21,5 nmol/l (Galaktosegruppe) bzw. 22,9 nmol/l (Glukosegruppe) und unterschied sich damit nicht signifikant zwischen den Interventionsgruppen (Tabelle 4.13). Bei allen Studienteilnehmern lagen die Folatkonzentrationen im Serum über dem Grenzwert von 7 nmol/l [INSTITUTE OF MEDICINE 1998]. Im Studienverlauf nahm das Serumfolat in der Galaktosegruppe eher ab, in der Glukosegruppe eher zu. Dieser Unterschied ist jedoch nur hinsichtlich der prozentualen Abnahme im nichtparametrischen Test annähernd signifikant ($p_{MW} = 0,083$). Dennoch wird er als möglicher Einflussfaktor auf den Interventionseffekt in Betracht gezogen.

Die **Folatkonzentration in den Erythrozyten**, die die langfristige Versorgungslage mit Folat widerspiegelt, lag ebenfalls bei allen Studienteilnehmern oberhalb des Grenzwertes von 305 nmol/l [INSTITUTE OF MEDICINE 1998; BLOUNT ET AL. 1997] (Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13 Folatstatus der Studienteilnehmer

		Anfangsuntersuchung		Abschlussuntersuchung	
		Median (Quartils- abstand)	Mittelwert ± Standard- abweichung	Median (Quartils- abstand)	Mittelwert ± Standard- abweichung
Serumfolat in nmol/l	Galaktosegruppe	21,5 (16,1 - 29,2)	27,2 ± 16,8	20,8 (15,9 - 28,1)	25,6 ± 14,7
	Glukosegruppe	22,9 (17,4 - 36,0)	24,7 ± 10,2	25,4 (19,0 - 35,8)	26,5 ± 10,0
Erythrozytenfolat in nmol/l	Galaktosegruppe		2121 ± 850		1944 ± 918
	Glukosegruppe		2427 ± 1138		2044 ± 1292

Die Verteilung der **Cobalaminkonzentrationen im Serum** der Studienteilnehmer wich von der Normalverteilung ab. Daher werden die Daten primär mithilfe des Medians und der Quartile charakterisiert. Die Cobalaminkonzentrationen waren interindividuell sehr verschieden, lagen jedoch zu Studienbeginn in beiden Gruppen in einem ähnlichen Bereich (Tabelle 4.14). Über 60 % der Teilnehmer wiesen eine Cobalaminkonzentration oberhalb des alterssensitiven Grenzwertes von 260 pmol/l (= 350 ng/l) auf [LINDENBAUM ET AL. 1994], knapp 40 % waren demnach suboptimal mit Cobalamin versorgt. Die Entwicklung des Parameters während der Studie ist uneinheitlich, weder eine bevorzugte Richtung der Veränderung noch Gruppenunterschiede sind erkennbar.

Tabelle 4.14 Cobalaminkonzentrationen im Serum (pmol/l)

	Anfangsuntersuchung		Abschlussuntersuchung	
	Median (Quartils- abstand)	Mittelwert ± Standard- abweichung	Median (Quartils- abstand)	Mittelwert ± Standard- abweichung
Galaktosegruppe	312 (201 - 353)	323 ± 202	283 (233 - 346)	333 ± 235
Glukosegruppe	306 (218 - 343)	335 ± 248	301 (222 - 375)	342 ± 228

Die **Homocysteinkonzentrationen** im Studienkollektiv waren im Mittel erhöht (Tabelle 4.15). Zu Studienbeginn wiesen 26 Teilnehmer (47 %) eine Plasmakonzentration über 12 µmol/l auf, was nach der DACH-Liga Homocystein als behandlungsbedürftige

Hyperhomocysteinämie gilt [STANGER ET AL. 2003]. Die Häufigkeit der Hyperhomocysteinämie war in beiden Interventionsgruppen vergleichbar. Während der Intervention nahm die Homocysteinkonzentration in der Galaktosegruppe eher zu, in der Glukosegruppe eher ab (Tabelle 4.15). Im Gruppenvergleich liegt das Ergebnis des t-Tests in der Nähe eines statistischen Trends ($p_t = 0,121$).

Tabelle 4.15 Homocysteinkonzentration im Plasma in $\mu\text{mol/l}$

	Anfangsuntersuchung	Abschlussuntersuchung
	Mittelwert \pm Standardabweichung	Mittelwert \pm Standardabweichung
Galaktosegruppe	11,8 \pm 3,2	12,3 \pm 4,0
Glukosegruppe	12,8 \pm 4,1	12,2 \pm 3,7

4.2.5. Lipidwerte

Die Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen im Serum waren normalverteilt. Die Gesamtcholesterin-, HDL- und LDL-Cholesterinkonzentrationen der Galaktosegruppe lagen über denen der Glukosegruppe (Tabelle 4.16). Die Gruppenunterschiede bezüglich des Gesamt- und HDL-Cholesterinspiegels zu Studienbeginn waren annähernd signifikant ($p_{\text{MW}} = 0,084$ bzw. $p_{\text{MW}} = 0,057$). Im gesamten auswertbaren Kollektiv hatten 36 Personen (77 %) zu Studienbeginn eine Gesamtcholesterinkonzentration von ≥ 200 mg/dl bzw. $\geq 5,2$ mmol/l, was nach der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF) [2006] als erhöht gilt. Die HDL-Konzentrationen lagen bei allen auswertbaren Fällen oberhalb des jeweiligen Grenzwertes von 45 mg/dl (1,2 mmol/l für Frauen) bzw. 40 mg/dl (1 mmol/l für Männer) und damit im Normalbereich. Die LDL-Spiegel waren bei 27 Personen erhöht und bei 20 Personen nicht erhöht, d. h. im Referenzbereich von unter 160 mg/dl bzw. 4,1 mmol/l.

Im Studienverlauf zeigte sich in der Galaktosegruppe eine Tendenz zur Verringerung der Gesamtcholesterinkonzentration und zu einer weiteren Zunahme der HDL-Cholesterinkonzentration, während diese Werte in der Glukosegruppe unverändert blieben. Die Unterschiede zwischen den Gruppen im Verlauf waren allerdings nicht relevant. Das LDL-Cholesterin tendierte in beiden Interventionsgruppen zur Abnahme, in der Galaktosegruppe jedoch ausgeprägter. Die Triglyzeridkonzentrationen zeigten keine auffälligen Gruppenunterschiede oder Veränderungen im Verlauf der Intervention und

lagen bei der Mehrzahl der Teilnehmer (n = 36, 77 %) im Referenzbereich von < 150 mg/d bzw. 1,7 mmol/l [DGFF 2006].

Die Ausgangswerte des Gesamt- und HDL-Cholesterins wurden somit als Einflussfaktoren auf den Interventionseffekt in Betracht gezogen. Wegen des reduzierten Kollektivs ist die Aussagekraft entsprechender Analysen allerdings eingeschränkt.

Tabelle 4.16 Lipidwerte im Serum in mmol/l (Mittelwert \pm Standardabweichung, n = 47)

		Anfangsuntersuchung	Abschlussuntersuchung
Gesamtcholesterin	Galaktosegruppe	6,2 \pm 1,2	6,2 \pm 1,2
	Glukosegruppe	5,6 \pm 1,1	5,6 \pm 1,1
HDL-Cholesterin	Galaktosegruppe	1,8 \pm 0,4	1,8 \pm 0,5
	Glukosegruppe	1,6 \pm 0,3	1,6 \pm 0,3
LDL-Cholesterin	Galaktosegruppe	4,3 \pm 0,9	4,2 \pm 1,0
	Glukosegruppe	3,9 \pm 1,0	3,9 \pm 1,0
Triglyzeride	Galaktosegruppe	1,4 \pm 0,6	1,4 \pm 0,6
	Glukosegruppe	1,4 \pm 0,5	1,4 \pm 0,5

4.3. Mögliche Einflussfaktoren auf den Interventionseffekt

Bei der Auswertung der soziodemographischen Daten, der Anamnese und der klinisch-chemischen Parameter des Studienkollektivs traten einige Gruppenunterschiede zu Tage, die sich trotz der vorherigen Randomisierung der Studienteilnehmer als statistisch signifikant oder wenigstens annähernd signifikant erwiesen. Wegen ihres möglichen Einflusses auf den Interventionseffekt werden sie bei der folgenden Auswertung der neuropsychologischen Testergebnisse berücksichtigt.

Neben den bisher aufgeführten Merkmalen des Kollektivs kann sich insbesondere auch die aktuelle körperliche und geistige Verfassung, also die Tagesform, auf das Ergebnis von neuropsychologischen Tests auswirken. Daher wurde auch das Wohlbefinden während der Basisuntersuchung erfragt. Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung gaben insgesamt sechs Teilnehmer an, sich nicht gesund zu fühlen – von diesen gehörten fünf zur Glukosegruppe und eine zur Galaktosegruppe. Dieser Unterschied zwischen den Interventionsgruppen ist nahezu signifikant ($p_{\text{Chi}^2} = 0,068$).

Einen Überblick der potenziellen Einflussfaktoren gibt die folgende Zusammenfassung:

- Geschlecht
- Alter
- Wohnsituation
- Diabetes mellitus
- Veränderung der Folatspiegel im Serum
- Gesamtcholesterin (Ausgangswert)
- HDL-Cholesterin (Ausgangswert)
- Wohlbefinden bei der Basisuntersuchung

4.4. Neuropsychologische Testverfahren

Die Ergebnisse der einzelnen neuropsychologischen Testverfahren finden sich im Folgenden. Dabei wird jeweils das Ergebnis zur Basisuntersuchung, zu den Zwischenuntersuchungen und zur Abschlussuntersuchung sowie die absolute Veränderung der Ergebnisse im Studienverlauf dargestellt. Um etwaige tagesformbedingte Leistungsschwächen auszugleichen, wurde zusätzlich die Summe aller Veränderungen (t0 bis t6, t0 bis t15 und t0 bis t24) berechnet. Dividiert man die resultierenden Kennzahlen durch drei, so gelangt man wieder in die Größenordnung der einfachen Veränderung und kann dies vorsichtig als eine Art "Durchschnittswert" für die Veränderung des jeweiligen Parameters seit Studienbeginn, unabhängig vom Messzeitpunkt, interpretieren.

4.4.1. SKT

Wie anhand von Abbildung 4.5 zu erkennen ist, wick die Verteilung der Ergebnisse im SKT zu Studienbeginn deutlich von einer Normalverteilung ab. Zu den anderen Untersuchungszeitpunkten zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Als Lagemaß wurde daher primär der Median herangezogen, als Streuungsmaß diente der Quartilsabstand (25. bis 75. Perzentile) (Tabelle 4.17). Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Veröffentlichungen sind auch die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) aufgeführt (Tabelle 4.18).

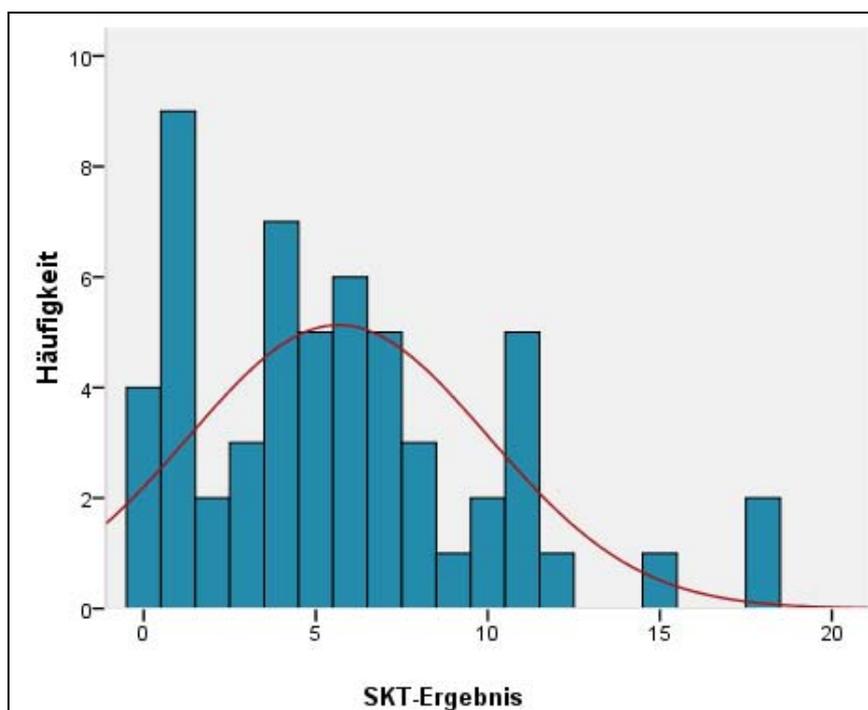


Abbildung 4.5 Verteilung der SKT-Ergebnisse (in Fehlerpunkten) zu Studienbeginn

Zu Studienbeginn unterschieden sich die Interventionsgruppen im SKT-Ergebnis: Die Galaktosegruppe hatte einen Median von 4 Fehlerpunkten und damit ein deutlich besseres Ergebnis als die Glukosegruppe mit 6 Fehlerpunkten (Tabelle 4.17). Im Studienverlauf verbesserte sich das mittlere SKT-Ergebnis bis zur ersten Zwischenuntersuchung in beiden Gruppen. Bis zur zweiten Zwischenuntersuchung allerdings verschlechterte sich die Leistung der Glukosegruppe, sogar bis über das Ausgangsniveau hinaus (Abbildung 4.6). In der Galaktosegruppe war nur eine leichte Verschlechterung zu beobachten. Die Leistung beider Interventionsgruppen verbesserte sich nach der zweiten Zwischenuntersuchung wieder leicht. Die durchschnittliche Verbesserung der SKT-Ergebnisse betrug in der Galaktosegruppe etwa 0,7 Punkte, in der Glukosegruppe etwa 0,3 Punkte.

Tabelle 4.17 SKT-Ergebnisse im Studienverlauf (Fehlerpunkte, Median und Quartilsabstand)

	t0		t6		t15		t24		
	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	
Glukosegruppe	6,0	3,0-10,0	5,0	2,0-8,0	7,0	4,0-10,0	6,0	2,0-9,0	
Galaktosegruppe	4,0	1,0-7,0	3,0	1,0-6,0	4,0	1,0-7,5	3,0	1,0-7,5	
	Veränderung t0-t6		Veränderung t0-t15		Veränderung t0-t24		Summe Veränderung	durchschnittliche Veränderung	
	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	
Glukosegruppe	-1,0	-2,0 - 0,0	0,0	-1,0 - 1,0	-1,0	-2,0 - 1,0	-1,0	-3,0 - 1,0	-0,3
Galaktosegruppe	-1,0	-2,5 - 0,5	0,0	-2,0 - 0,0	0,0	-1,0 - 1,0	-2,0	-4,0 - 0,5	-0,7

Tabelle 4.18 SKT-Ergebnisse im Studienverlauf
(Fehlerpunkte, Mittelwert \pm Standardabweichung)

	t0	t6	t15	t24	
Glukosegruppe	6,63 \pm 4,75	6,00 \pm 4,80	6,81 \pm 4,60	6,22 \pm 4,66	
Galaktosegruppe	4,76 \pm 3,81	3,97 \pm 3,12	4,24 \pm 3,59	4,76 \pm 4,27	
	Veränderung t0-t6	Veränderung t0-t15	Veränderung t0-t24	Summe Veränderung	durchschnittliche Veränderung
Glukosegruppe	-0,63 \pm 2,20	+0,19 \pm 2,35	-0,41 \pm 2,62	-0,85 \pm 6,14	-0,28
Galaktosegruppe	-0,79 \pm 2,50	-0,52 \pm 1,81	0,00 \pm 2,05	-1,31 \pm 4,12	-0,44

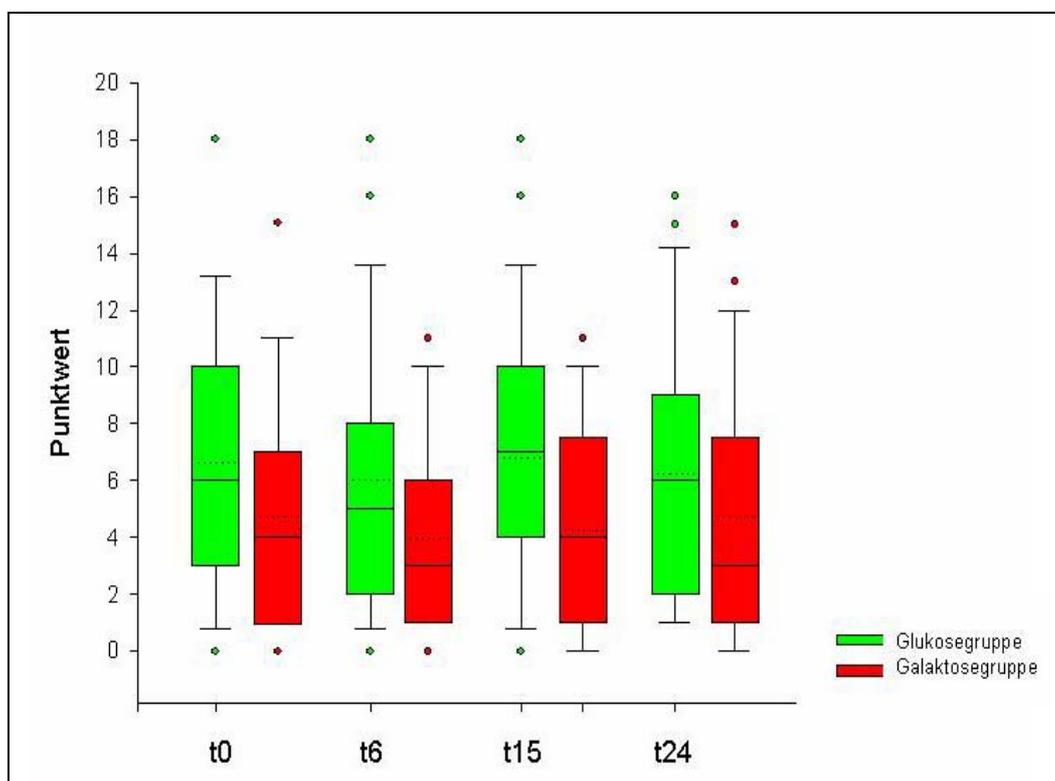


Abbildung 4.6 Die SKT-Ergebnisse (Fehlerpunkte) im Studienverlauf

Deutliche Gruppenunterschiede zeigten sich nur in der Veränderung des SKT-Ergebnisses bis zur zweiten Zwischenuntersuchung: Wenn man den Ausgangswert als Kovariable berücksichtigt, unterschied sich die Verbesserung in der Galaktosegruppe

um durchschnittlich⁸ 0,52 Punkte annähernd signifikant von der Verschlechterung um durchschnittlich 0,19 Punkte in der Glukosegruppe ($p = 0,072$).

Studienteilnehmer, die sich bei der Auftaktuntersuchung nicht gesund fühlten, verbesserten sich während der Intervention stärker im SKT als die übrigen Teilnehmer. Da sich hauptsächlich Teilnehmer der Glukosegruppe zu Studienbeginn unwohl fühlten, wurde dieser Einflussfaktor in den Gruppenvergleich einbezogen. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen bezüglich der Veränderung zur zweiten Zwischenuntersuchung ($p_{ANOVA} = 0,031$).

Die Leistung von allein lebenden Studienteilnehmern verbesserte sich stärker als die von solchen, die nicht allein lebten. Unter Einbeziehung dieser Information in den Gruppenvergleich wurden die bestehenden Gruppenunterschiede eher ausgeglichen, da allein lebende Personen in der Galaktosegruppe häufiger waren.

Die übrigen möglichen Einflussfaktoren, die in Kap. 4.3 aufgeführt sind, hatten nach Einbeziehung dieser Faktoren mittels ANOVA keinen Effekt auf die Veränderung des SKT-Ergebnisses bzw. auf Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

⁸ Im Gegensatz zur Verteilung der absoluten Ergebnisse ist die Verteilung der Änderung der Ergebnisse im Studienverlauf annähernd normal verteilt. Daher können hier die Mittelwerte zur Beschreibung verwendet werden.

4.4.2. DemTect

Die Verteilung der DemTect-Werte innerhalb des Studienkollektivs ist annähernd mit einer Normalverteilung zu beschreiben (Abbildung 4.7). Daher konnten zur Beschreibung der Ergebnisse dieses Testverfahrens Mittelwert und Standardabweichung herangezogen werden. Die Ausgangswerte der beiden Interventionsgruppen im DemTect waren vergleichbar. Erwartungsgemäß lag das Ergebnis der meisten Studienteilnehmer im Bereich der leichten kognitiven Beeinträchtigung, etwa 13 % des Kollektivs erreichten einen Wert im Bereich der altersentsprechenden kognitiven Leistung und etwa 18 % ein Ergebnis, dass auf einen Demenzverdacht schließen lässt (Abbildung 4.7).

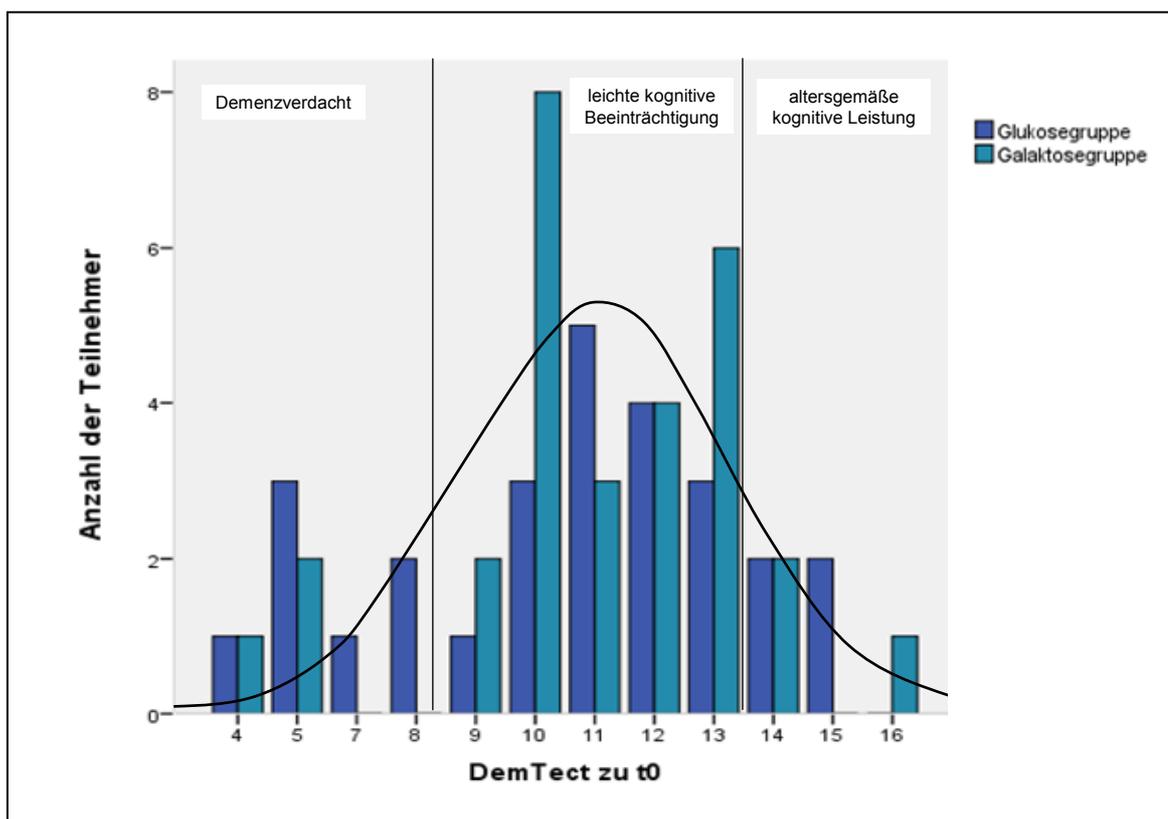


Abbildung 4.7 DemTect-Werte der Teilnehmer zu Studienbeginn (Punkte)

Im Verlauf der Studie war in der Glukosegruppe ein leichter Anstieg der DemTect-Werte zu verzeichnen. Die Ergebnisse der Galaktosegruppe in diesem Test blieben bis zur ersten Zwischenuntersuchung stabil, stiegen dann an, fielen jedoch zur Abschlussuntersuchung im Mittel nahezu wieder auf das Ausgangsniveau ab (Tabelle 4.19). Insgesamt ergab sich also in beiden Gruppen eine leichte Verbesserung, die

jedoch in der Glukosegruppe zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung nahezu signifikant größer ausfiel ($p_{MW} = 0,058$).

Tabelle 4.19 DemTect-Ergebnisse im Studienverlauf (Punkte, Mittelwert \pm Standardabweichung)

	t0	t6	t15	t24	
Glukosegruppe	10,41 \pm 3,13	10,56 \pm 3,30	11,09 \pm 3,30	11,26 \pm 3,30	
Galaktosegruppe	10,86 \pm 2,72	10,83 \pm 2,73	11,21 \pm 2,96	10,93 \pm 2,99	
	Veränderung t0-t6	Veränderung t0-t15	Veränderung t0-t24	Summe Veränderung	durchschnittliche Veränderung
Glukosegruppe	+0,15 \pm 1,96	+0,69 \pm 2,21	+0,85 \pm 1,94	+1,69 \pm 5,19	+0,56
Galaktosegruppe	-0,03 \pm 2,18	+0,34 \pm 2,21	+0,07 \pm 1,73	+0,38 \pm 5,03	+0,13

Das Alter, das Geschlecht und die Wohnsituation der Studienteilnehmer, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, die Gesamt- und HDL-Cholesterin-Ausgangswerte, die Veränderung der Folat-, Homocystein- und HDL-Konzentrationen im Studienverlauf sowie der SKT-Ausgangswert hatten gemäß statistischer Berechnung mittels ANOVA keinen Einfluss auf die Entwicklung dieses Parameters.

Auch bei den Ergebnissen im DemTect zeigte sich bei den Personen, die sich während der Basisuntersuchung nicht gesund fühlten, eine stärkere Verbesserung als im übrigen Kollektiv. Auf den beschriebenen Gruppenunterschied hatte dies allerdings keinen Einfluss.

4.4.3. MMST

Die Ergebnisse im MMST waren rechtsgipflig verteilt. Diese in Abbildung 4.8 am Beispiel der Ergebnisse zur Anfangsuntersuchung dargestellte Verteilung zeigte sich auch zu den späteren Untersuchungszeitpunkten. Zur Beschreibung der MMST-Ergebnisse werden daher primär Median und Quartilsabstand verwendet.

Wie es aufgrund der in Kap. 3.5.3 dargestellten Insensitivität des MMST für den Bereich der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung zu erwarten war, stufte dieser Test die Leistungsfähigkeit bei einem Großteil des Kollektivs (75 %) zu Studienbeginn als unbeeinträchtigt ein. Für 20 % ergab sich diesem Test gemäß eine kognitive Beeinträchtigung und bei 5 % lag die Leistung im Bereich einer leichten Demenz. Zwischen den Interventionsgruppen gab es hinsichtlich der Ergebnisse im MMST zu Studienbeginn keine Unterschiede.

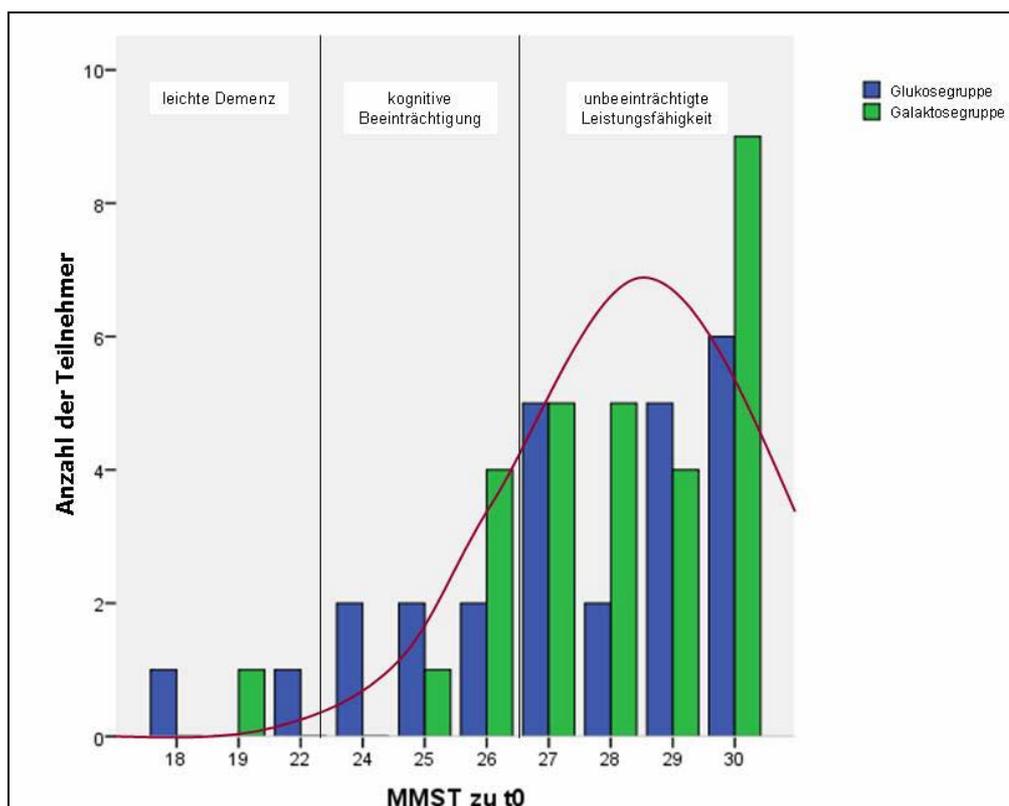


Abbildung 4.8 Verteilung der MMST-Ergebnisse zu Studienbeginn

Die MMST-Ergebnisse blieben während der Interventionsphase in beiden Gruppen nahezu konstant mit einer leichten Tendenz zur Verschlechterung (Tabelle 4.20 und Tabelle 4.21). Diese fiel in der Galaktosegruppe zur zweiten Zwischenuntersuchung und

zur Abschlussuntersuchung etwas ausgeprägter aus als in der Glukosegruppe. Dieser Unterschied ist zur Abschlussuntersuchung annähernd signifikant ($p_{MW} = 0,057$). Die potenziellen Einflussgrößen wirkten sich nach Ergebnissen der ANOVA nicht auf die Veränderung der MMST-Ergebnisse oder den Gruppenunterschied aus.

Tabelle 4.20 MMST-Ergebnisse im Studienverlauf (Punkte, Median und Quartilsabstand)

	t0		t6		t15		t24		
	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	
Glukosegruppe	27,5	25,8 - 29,3	28,0	25,8 - 30,0	28,0	25,0 - 29,0	28,5	25,0 - 30,0	
Galaktosegruppe	28,0	27,0 - 30,0	28,0	26,5 - 30,0	27,0	26,0 - 29,0	27,0	24,0 - 29,0	
	Veränderung t0-t6		Veränderung t0-t15		Veränderung t0-t24		Summe Veränderung		durchschnittliche Veränderung
	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	Median	Quartilsabstand	
Glukosegruppe	0,0	-2,0 - 2,0	-0,5	-1,0 - 0,3	0,0	-2,0 - 1,3	-1,5	-4,0 - 1,8	-0,5
Galaktosegruppe	0,0	-2,0 - 1,0	-1,0	-2,0 - 0,5	-1,0	-4,0 - 0,0	-2,0	-7,0 - 2,0	-0,7

Tabelle 4.21 MMST-Ergebnisse im Studienverlauf (Punkte, Mittelwert \pm Standardabweichung)

	t0	t6	t15	t24	
Glukosegruppe	27,15 \pm 2,89	27,19 \pm 2,83	26,85 \pm 3,29	27,19 \pm 3,29	
Galaktosegruppe	27,90 \pm 2,32	27,90 \pm 1,92	27,21 \pm 2,78	26,41 \pm 3,08	
	Veränderung t0-t6	Veränderung t0-t15	Veränderung t0-t24	Summe Veränderung	durchschnittliche Veränderung
Glukosegruppe	+0,04 \pm 2,84	-0,31 \pm 2,24	+0,04 \pm 2,69	-0,23 \pm 6,97	-0,08
Galaktosegruppe	0,00 \pm 1,98	-0,69 \pm 1,63	-1,48 \pm 2,44	-2,17 \pm 4,68	-0,72

4.4.4. MWT-B

Wie in Abbildung 4.9 dargestellt, waren die Ergebnisse im MWT-B annähernd normal verteilt, weshalb hier Mittelwerte und Standardabweichung zur Beschreibung herangezogen werden.

Das mit dem MWT-B gemessene prämorbidem Intelligenzniveau ist als relativ hoch einzustufen. Ein durchschnittliches Intelligenzniveau hatten nach diesem Test 55 % des Kollektivs; 35 % wiesen ein hohes und 5 % sogar ein sehr hohes Intelligenzniveau auf (Abbildung 4.9). Bei keinem der Studienteilnehmer wurde mittels des MWT-B ein niedriges prämorbidem Intelligenzniveau gemessen. Die MWT-B-Ergebnisse waren zu Studienbeginn in der Glukosegruppe geringfügig besser als in der Galaktosegruppe, der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Im Studienverlauf verbesserten sich die Ergebnisse in beiden Gruppen, wobei der Anstieg in der Galaktosegruppe größer ausfiel (Tabelle 4.22). Auch dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

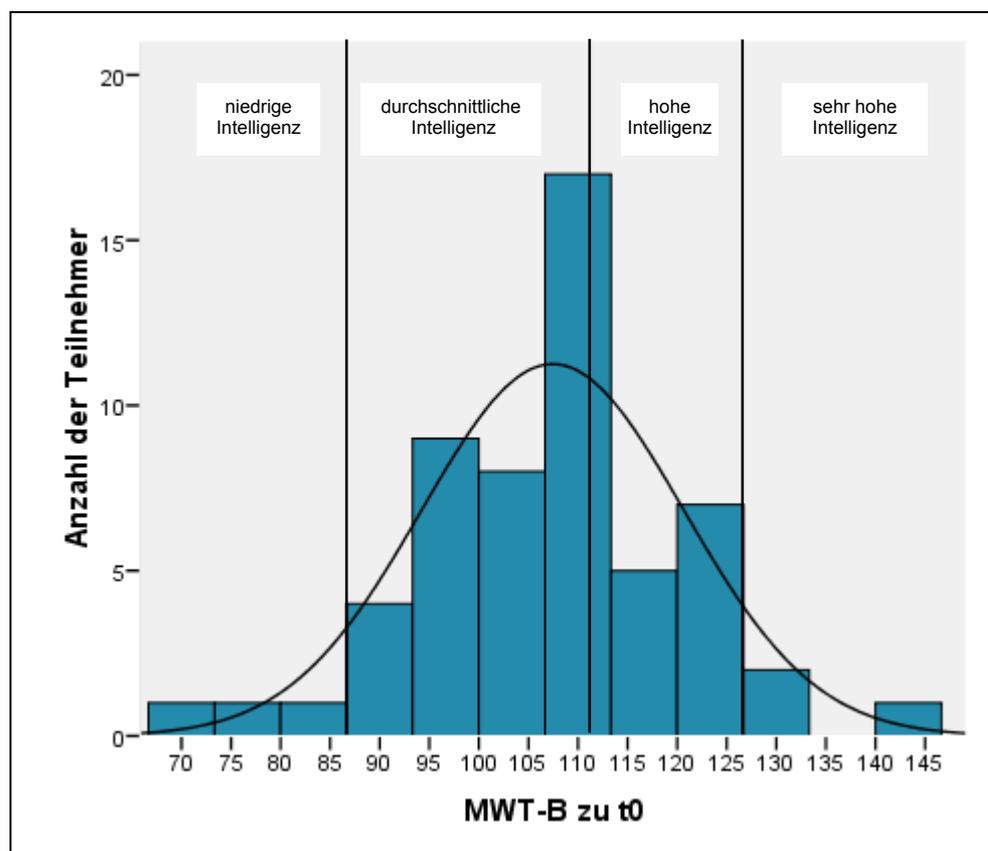


Abbildung 4.9 Intelligenzniveau nach MWT-B zu Studienbeginn (IQ)

Tabelle 4.22 MWT-B-Ergebnisse im Studienverlauf (IQ, Mittelwert \pm Standardabweichung)

	t0	t6	t15	t24	
Glukose- gruppe	109 \pm 14,1	110 \pm 12,5	110 \pm 12,5	110 \pm 11,10	
Galaktose- gruppe	106 \pm 12,5	107 \pm 13,2	107,5 \pm 12,5	110 \pm 13,8	
	Veränderung t0-t6	Veränderung t0-t15	Veränderung t0-t24	Summe Veränderung	durchschnittliche Veränderung
Glukose- gruppe	+1,19 \pm 7,46	+1,67 \pm 6,79	+1,44 \pm 7,84	+4,30 \pm 18,70	+1,43
Galaktose- gruppe	+1,21 \pm 6,75	+1,43 \pm 7,00	+3,46 \pm 7,39	+6,11 \pm 18,47	+2,04

4.4.5. KAI

Die Entsprechung der Verteilung der Ergebnisse im KAI mit einer Normalverteilung ist fraglich. Die Verteilung war leicht nach links verschoben (Abbildung 4.10). Als Lage- und Streuungsmaße werden daher primär Median und Quartilsabstand verwendet.

Bei der Abschätzung des aktuellen Intelligenzniveaus mittels des KAIs zeigte sich erwartungsgemäß, dass dieses deutlich unterhalb des prämorbidem Niveaus lag. Bei Zugrundelegung der KAI-Ergebnisse wiesen bereits 45 % des Kollektivs ein niedriges Intelligenzniveau auf, 43 % ein durchschnittliches und nur noch 13 % ein hohes (Abbildung 4.10). Ein sehr hohes aktuelles Intelligenzniveau wurde bei keinem der Teilnehmer gemessen. Die Interventionsgruppen unterschieden sich hinsichtlich der Leistung im KAI zu Studienbeginn nicht wesentlich.

Die Leistung im KAI stieg in beiden Interventionsgruppen im Studienverlauf bis zur zweiten Zwischenuntersuchung an und fiel danach wieder ab (Tabelle 4.23 und Tabelle 4.24). In der Glukosegruppe fiel der Leistungsabfall zur letzten Untersuchung deskriptiv deutlicher aus als in der Galaktosegruppe, die statistischen Tests ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied. Auch unter Einbeziehung der potenziellen Einflussfaktoren zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

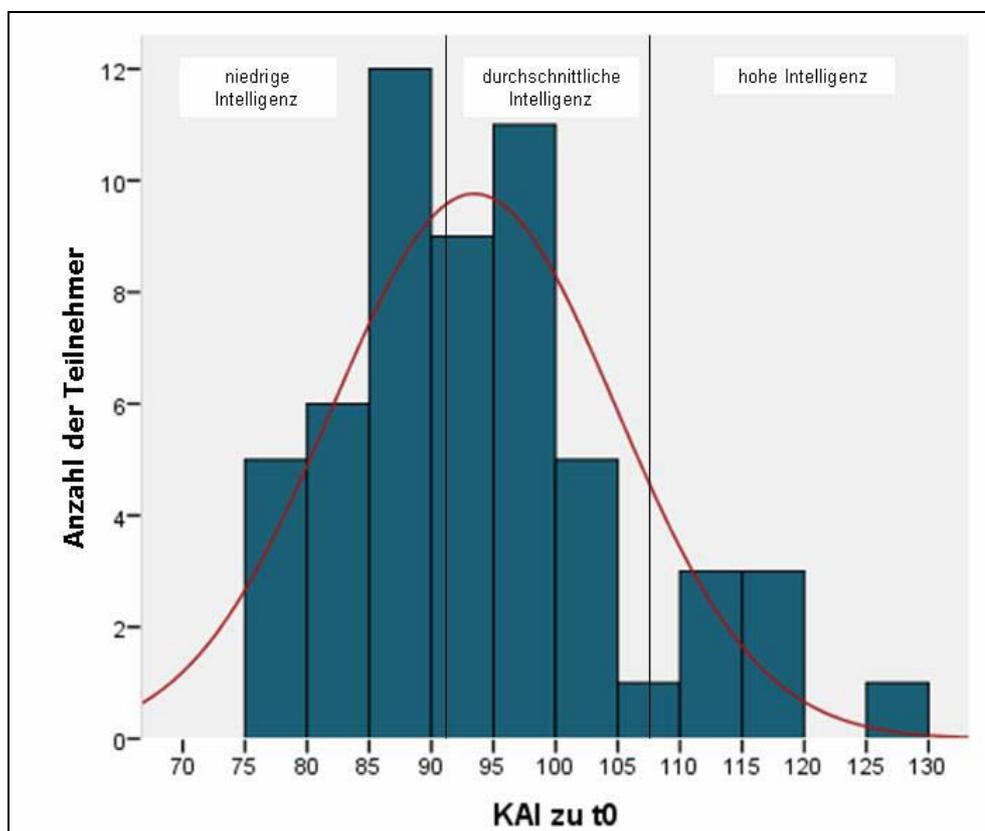


Abbildung 4.10 Fluides Intelligenzniveau der Studienteilnehmer (IQ)

Tabelle 4.23 KAI-Ergebnisse im Studienverlauf (IQ, Median und Quartilsabstand)

	t0		t6		t15		t24		
	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand	
Glukose- gruppe	92,0	85,0 - 101	95,0	85,0 - 103	93,0	88,0 - 103	93,0	84,0 - 100	
Galaktose- gruppe	92,0	86,0 - 99,0	94	89,5 - 104	94,0	88,5 - 106	95,0	86,0 - 101	
	Veränderung t0-t6		Veränderung t0-t15		Veränderung t0-t24		Summe Veränderung	durch- schnittliche Veränderung	
	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand	
Glukose- gruppe	2,0	-4,0 - 7,0	2,0	-2,0 - 6,0	-1,0	-4,0 - 8,0	3,0	-8,0 - 19,0	+1,0
Galaktose- gruppe	2,0	-4,0 - 7,0	2,0	-2,5 - 8,0	0,0	-2,0 - 3,0	7,0	-8,0 - 21,5	+2,3

Tabelle 4.24 KAI-Ergebnisse im Studienverlauf (IQ, Mittelwert ± Standardabweichung)

	t0	t6	t15	t24	
Glukose- gruppe	93,2 ± 10,9	95,3 ± 12,9	95,6 ± 11,4	94,1 ± 12,0	
Galaktose- gruppe	93,7 ± 12,1	95,5 ± 10,4	96,2 ± 12,7	93,4 ± 10,8	
	Veränderung t0-t6	Veränderung t0-t15	Veränderung t0-t24	Summe Veränderung	durchschnittliche Veränderung
Glukose- gruppe	+2,11 ± 7,39	+2,48 ± 9,86	+0,93 ± 10,01	+5,52 ± 24,45	+1,84
Galaktose- gruppe	+1,72 ± 8,63	+2,45 ± 9,07	-0,34 ± 6,95	+3,83 ± 19,94	+1,28

4.4.6. B-ADL-Skala

Die Verteilung der Ergebnisse der B-ADL-Skala war deutlich linksgipflig (Abbildung 4.11). In den meisten Fällen beurteilten die Angehörigen bzw. Bezugspersonen die Alltagskompetenz der Studienteilnehmer noch als gut. Mit einem Median von 2,46 bzw. 2,36 bestanden nur selten Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten. In beiden Gruppen zeigte sich im Studienverlauf eine Tendenz zur Zunahme der B-ADL-Werte, also zur Abnahme der Alltagskompetenz (Tabelle 4.25). Nach dem Mann-Whitney-U-Test war – auch unter Berücksichtigung der potenziellen Störfaktoren – kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar.

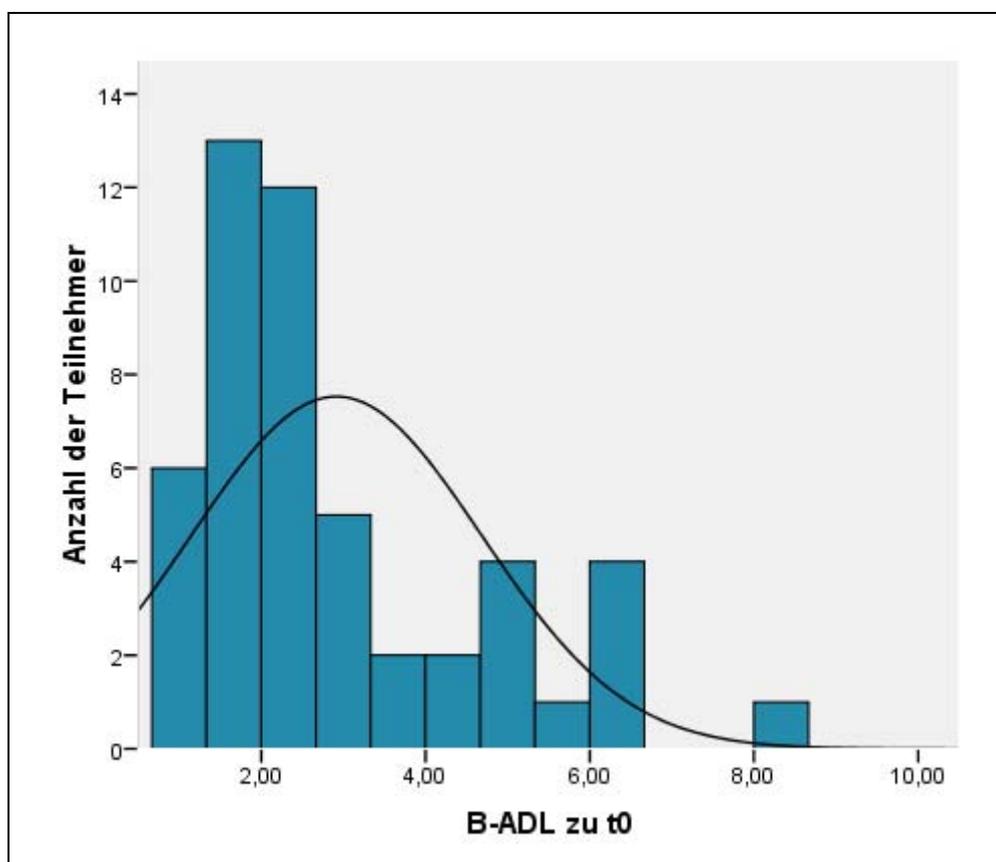


Abbildung 4.11 Alltagskompetenz der Studienteilnehmer (B-ADL-Punkte)

Tabelle 4.25 B-ADL-Ergebnisse im Studienverlauf (Punkte, Median und Quartilsabstand)

	t0		t24		Veränderung t0-t24	
	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand	Median	Quartils- abstand
Glukosegruppe	2,46	1,43 - 4,90	2,82	1,84 - 5,42	+0,11	-0,15 - 0,93
Galaktosegruppe	2,36	1,52 - 3,15	3,00	1,89 - 4,97	+0,37	-0,03 - 1,31

4.5. Subjektive Wahrnehmung des Interventionseffektes

Ein Großteil des Kollektivs nahm subjektiv keinen Effekt der Intervention auf das **allgemeine Wohlbefinden** wahr. Einige Teilnehmer gaben an, dass ihr Wohlbefinden besser sei als vor der Studie (Tabelle 4.26). Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen fielen nicht auf.

Ihre **Konzentrationsfähigkeit** beurteilten ein Drittel der Glukose-Teilnehmer nach der Intervention als besser, während diesen Eindruck in der Galaktosegruppe nur zwei Personen hatten. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen ist durch einen statistischen Trend belegt ($p_{MW} = 0,069$).

Auch die Veränderung des **Lernvermögens** beurteilten die Teilnehmer in der Glukosegruppe tendenziell besser. Der Unterschied ist jedoch deskriptiv nicht so gravierend wie bei der Konzentrationsfähigkeit und auch nicht signifikant.

In beiden Interventionsgruppen beurteilte etwa die Hälfte der Teilnehmer ihr **Gedächtnis** nach der Intervention als unverändert. In der Glukosegruppe gaben darüber hinaus etwa gleich viele Teilnehmer eine Verbesserung des Gedächtnisses an wie eine Verschlechterung, während in der Galaktosegruppe eine subjektive Verschlechterung des Gedächtnisses häufiger angegeben wurde als eine Verbesserung. Auch dieser Gruppenunterschied ist nahezu signifikant ($p_{MW} = 0,072$).

Tabelle 4.26 Subjektive Beurteilung des Interventionseffektes

	allgemeines Wohlbefinden		Konzentrationsfähigkeit		Lernvermögen		Gedächtnis	
	Galaktosegruppe	Glukosegruppe	Galaktosegruppe	Glukosegruppe	Galaktosegruppe	Glukosegruppe	Galaktosegruppe	Glukosegruppe
schlechter		2 (7,4%)	5 (17,2%)	4 (14,8%)	4 (13,8%)	4 (14,8%)	8 (27,6%)	4 (14,8%)
unverändert	23 (79,3%)	17 (63,0%)	19 (65,5%)	12 (44,4%)	20 (69,0%)	13 (48,1%)	16 (55,2%)	14 (51,9%)
besser	5 (17,2%)	6 (22,2%)	2 (6,9%)	9 (33,3%)	3 (10,3%)	7 (25,9%)	1 (3,4%)	5 (18,5%)
ich weiß nicht	1 (3,4%)		3 (10,3%)		2 (6,9%)		4 (13,8%)	2 (7,4%)
keine Angabe		2 (7,4%)		2 (7,4%)		3 (11,1%)		2 (7,4%)

4.6. Zusammenfassung des Interventionseffektes

Nur im SKT war die Veränderung der Ergebnisse während der Intervention in der Galaktosegruppe signifikant besser als in der Glukosegruppe, und dies nur zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenuntersuchung.

Im Gegensatz dazu fiel die Verbesserung der Leistung im DemTect in der Glukosegruppe mit einem Trend zur Signifikanz größer aus als in der Galaktosegruppe. Im MMST war der Leistungsabfall in der Glukosegruppe geringer als in der Galaktosegruppe. Auch hier wies der Unterschied zwischen den Gruppen einen Trend zur Signifikanz auf.

Bei der Veränderung der Ergebnisse im MWT-B und im KAI ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar; deskriptiv entwickelt sich die Leistung der Galaktosegruppe in beiden Tests etwas besser. Auch in der Veränderung der Alltagskompetenz zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Insgesamt lässt sich also kein eindeutiger Effekt der Intervention mit Galaktose auf die kognitive Leistung und Alltagskompetenz feststellen.

5. Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie ergab uneinheitliche Daten zur Wirkung einer Galaktosesupplementation auf die kognitive Leistung und auf die Alltagskompetenz von Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung und beginnender Alzheimerdemenz. Auf Basis der in Kap. 2 dargestellten Hypothese und insbesondere aufgrund der Effekte, die sich an einem Tiermodell der Alzheimerkrankheit gezeigt hatten, erschien eine positive Wirkung der Galaktose auf die kognitiven Symptome der untersuchten Personengruppe plausibel. Im Folgenden werden mögliche Gründe diskutiert, warum Galaktose nicht die erwartete Wirkung hatte.

5.1. Methodische Limitationen

Es ist in Betracht zu ziehen, dass methodische Limitationen dazu geführt haben, dass die erwartete Wirkung der Galaktose nicht gezeigt werden konnte. Möglicherweise ist die Uneinheitlichkeit des hier erhobenen Befund darauf zurückzuführen, dass das untersuchte Kollektiv oder die verwendeten Methoden nicht dazu geeignet waren, die Wirkung einer Galaktosesupplementierung zu messen.

5.1.1. Fallzahl

Das untersuchte Kollektiv hatte unter Umständen eine **zu geringe Fallzahl**, um den Effekt der Galaktose eindeutig nachzuweisen. Die Fallzahlplanung der vorliegenden Studie beruhte auf dem SKT als Hauptzielparameter und einem Interventionseffekt von 2 bis 3,7 Punkten in Studien, die an vergleichbaren Zielgruppen mit Ginkgopräparaten durchgeführt wurden. Im Vergleich zu den dort gezeigten Interventionseffekten, die als erwarteter Interventionseffekt der Fallzahlplanung zugrunde gelegt wurden, ist der hier erzielte Interventionseffekt deutlich geringer. Die Differenz der Veränderung zwischen den Interventionsgruppen betrug hier im Mittel nur 0,71 Punkte⁹. Unter Berücksichtigung dieses geringen Interventionseffektes hätte sich in der Fallzahlplanung eine höhere

⁹ Die Fehlerpunktveränderung in der Galaktosegruppe betrug durchschnittlich -0,52 Punkte, in der Glukosegruppe +0,19 Punkte. Die Differenz berechnet sich wie folgt:
 $-0,52 - 0,19 = -0,71$

Fallzahl ergeben. Die übrigen Tests konnten als Nebenzielparameter nicht in die Fallzahlplanung einbezogen werden. Um hier einen relevanten Gruppenunterschied zu messen, wäre vermutlich ebenfalls ein größeres Kollektiv von Nöten gewesen. So wäre es eventuell möglich gewesen, die deskriptiv vorhandenen Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen bezüglich der Veränderung der KAI- und MWT-B-Ergebnisse statistisch als signifikant nachzuweisen.

5.1.2. Rekrutierungsschwierigkeiten

Auch wenn von vornherein ein größeres Kollektiv geplant gewesen wäre, so wäre es doch äußerst schwierig gewesen, dieses zu rekrutieren. Bei der **Rekrutierung** des untersuchten Kollektivs zeigte sich, dass die Patientengruppe der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung und der beginnenden Alzheimerdemenz nicht einfach für Interventionsstudien zu rekrutieren ist. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass demenzielle Erkrankungen häufig nicht oder erst spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert werden. So werden nach KESSLER ET AL. [2000] Demenzen in bis zu 75 % der Fälle von Allgemeinmedizinern nicht als solche erkannt, da die demenzspezifische Qualifikation der meisten Allgemeinmediziner verbesserungswürdig und die psychologische Hemmschwelle, einem Demenzverdacht nachzugehen, hoch ist [MELCHINGER UND MACHLEIDT 2005; PENTZEK ET AL. 2005]. Hierbei sind Allgemeinmediziner diejenigen, die am häufigsten mit der entsprechenden Risikogruppe älterer Menschen in Kontakt kommen. Nicht auf Gerontopsychiatrie spezialisierte Mediziner diagnostizieren Patienten mit einem demenziellen Prozess im Allgemeinen erst dann, wenn die Erkrankung bereits vorangeschritten ist. Das Frühstadium einer Demenz, die Leichte Kognitive Beeinträchtigung, wird dementsprechend selten diagnostiziert. Dass das transiente Krankheitsstadium der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung häufig gar nicht erfasst wird, ist u. a. darauf zurückzuführen, dass nur spezialisierte Gedächtnisambulanzen Routine in der Diagnostik dieses Krankheitsbildes haben. Von diesen gibt es in Deutschland allerdings nicht viele, beispielsweise sind in ganz Niedersachsen lediglich fünf Gedächtnisambulanzen zu finden [HIRNLIGA E.V. 2009]. Auch vom Gesundheitsbewusstsein und der Bildung der Betroffenen und ihrer Angehörigen hängt es ab, ob die Patienten bereits in einem frühen Stadium bei einem Spezialisten vorstellig und damit aktenkundig werden.

Selbst in dem Patientenstamm einer Gedächtnisambulanz und einer geriatrischen Klinik fanden sich erstaunlich wenige für die Untersuchung geeignete Patienten. Bei einem Großteil der Patienten war keine Leichte Kognitive Beeinträchtigung diagnostiziert

worden, sondern eine fortgeschrittene Alzheimerdemenz oder andere Formen der Demenz, wie eine vorwiegend vaskuläre Demenz, eine frontotemporale Degeneration oder beispielsweise eine Pseudodemenz. Bei vielen der Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung lagen zusätzlich schwere organische Erkrankungen oder sogar Multimorbidität vor. Solche Patienten waren meist nicht zur Studienteilnahme bereit und ihnen wäre eine Studienteilnahme nicht zuzumuten gewesen, da sie unter anderem mit vier Besuchen in der Gedächtnisambulanz innerhalb eines halben Jahres überfordert gewesen wären. Insgesamt fanden sich beim Screening von etwa 1600 Patientenakten nur 318 potenziell geeignete Personen.

Darüber hinaus erwies sich die **Bereitschaft** von Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung bzw. Alzheimerdemenz zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien als vergleichsweise gering: Von den 318 Personen, die anhand der Krankenakten als potenziell geeignet identifiziert worden waren, hatten nur 110 Interesse an einer Studienteilnahme, was einer Rücklaufquote von etwa 35 % entspricht.

5.1.3. Eignung des Kollektivs

Ein anderer Aspekt ist die **Eignung des Kollektivs** für die Untersuchung der Fragestellung. Zielgruppe der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie waren Personen mit kognitiven Beeinträchtigungen, die auf einer Neurodegeneration vom Alzheimerstyp beruhen. Es ist jedoch nicht mit Sicherheit feststellbar, ob die rekrutierten Patienten mit der Diagnose einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung oder einer beginnenden Alzheimerdemenz wirklich der gesuchten Zielgruppe entsprachen, ob der zugrunde liegende pathologische Prozess also tatsächlich eine Neurodegeneration vom Alzheimerstyp war. Auch wenn die Diagnose einer Alzheimerkrankheit heute mithilfe von aufwändigen neuropsychologischen Untersuchungsverfahren und bildgebenden Verfahren in den meisten Fällen mit hoher Sicherheit gestellt werden kann, so gilt doch nach wie vor, dass die Diagnose nur histopathologisch bestätigt werden kann [KESSLER ET AL. 2000]. Es besteht also die Möglichkeit, dass die hier untersuchten Patienten trotz der ärztlich gestellten Diagnose nicht an einer Alzheimerdemenz litten, sondern an einem demenziellen Prozess anderer Genese. Insbesondere bei den Patienten mit der Diagnose einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung, die im untersuchten Kollektiv die Mehrheit ausmachten, kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem zugrunde liegenden Krankheitsprozess um die Vorstufe einer Alzheimerdemenz handelt. Erstens ist die Leichte Kognitive Beeinträchtigung nicht in allen Fällen die Vorstufe einer Demenz, es gibt auch reversible und stabile Verläufe. Nach FÖRSTL

ET AL. [2008] liegt die Remissionsrate bei Leichter Kognitiver Beeinträchtigung im Mittel bei 30 %. Zweitens ist die Leichte Kognitive Beeinträchtigung zwar in vielen Fällen die Vorstufe einer Demenz, dies ist jedoch nicht immer eine Alzheimerdemenz. Die Leichte Kognitive Beeinträchtigung ist insgesamt also nicht als eine Krankheitsentität mit einheitlicher Grundlage und ähnlicher Prognose anzusehen [FÖRSTL ET AL. 2008].

Folgende Merkmale sind nach Untersuchungen von FÖRSTL ET AL. [2008] mit einer raschen Progression der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung zu einer Demenz assoziiert:

- höheres Alter
- bisher rasch voranschreitender Leistungsverlust
- Anzahl der betroffenen kognitiven Bereiche
- Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung
- neu aufgetretene Schwierigkeiten bei der Bewältigung komplexer instrumenteller Alltagsaktivitäten (z. B. Bankgeschäfte)
- zusätzliche psychopathologische Symptome (Angst, depressive Störungen und Apathie)
- zusätzliche neurologische Symptome (z. B. Morbus Parkinson)
- subklinische und klinische zerebrale Ischämie (z. B. Zustand nach Hirninfarkt)
- vaskuläre Risikofaktoren
- mesiotemporale Hirnatrophie
- reduzierter temporoparietaler Glukosemetabolismus
- erhöhte Tauproteine und erniedrigtes $A\beta_{1-42}$ im Liquor
- ApoE4-Genotyp

Bei Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung, die zusätzlich diese Merkmale aufweisen, kann also mit höherer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Ursache der Beeinträchtigung ein degenerativ-demenzieller Prozess ist. Vermutlich wäre durch die Verwendung entsprechend strengerer Einschlusskriterien die Chance erhöht worden, Patienten zu rekrutieren, bei denen ein neurodegenerativer Prozess vom Alzheimerstyp die pathologische Basis der Symptome darstellt. In einem solchen Kollektiv hätte die kognitive Beeinträchtigung unter Umständen besser auf die Intervention mit Galaktose angesprochen. Allerdings wäre ein solch hoch selektiertes Kollektiv nicht repräsentativ für die Allgemeinheit der Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung. Außerdem wäre die Rekrutierung einer ausreichenden Fallzahl unter noch restriktiveren Auswahlkriterien über die bereits oben angesprochenen Probleme hinaus deutlich erschwert gewesen.

Darüber hinaus sind einige der oben aufgeführten Kriterien für eine Leichte Kognitive Beeinträchtigung mit rascher Progression durchaus zweischneidig. So gehen gleichzeitig bestehende depressive Störungen nach FÖRSTL ET AL. [2009A] mit einem höheren Risiko für eine Progression zur Demenz einher. Andererseits kann eine aktuelle Depression auch ohne Vorliegen eines demenziellen Prozesses (reversible) kognitive Beeinträchtigungen hervorrufen, die bei älteren Menschen häufig als Pseudodemenz fehldiagnostiziert werden [MAERCKER 2002; FISCHER ET AL. 2002]. Aus diesem Grund waren schwere Depressionen in der vorliegenden Studie nicht etwa als Einschlusskriterium, sondern als Ausschlusskriterium gewertet worden. Ähnlich verhält es sich mit zerebraler Ischämie und deren Risikofaktoren: Einerseits sind dies differentialdiagnostische Hinweise auf eine vaskuläre Demenz, andererseits können sie einen neurodegenerativen Demenzprozess fördern und damit ein Indiz für das Vorliegen eines solchen sein.

5.1.4. Dosierung des Prüfpräparates

Neben der geringen Fallzahl und der fraglichen Eignung des Kollektivs könnte das Ausbleiben eines eindeutigen Effektes der Galaktose-Intervention auch darauf zurückzuführen sein, dass die verabreichte **Dosis zu gering** war. Zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung existierten keine vergleichbaren Untersuchungen am Menschen. Daher hat die durchgeführte Intervention Pilotcharakter und bei der Festlegung der Dosis konnte nicht auf Vergleichsdaten aus der Literatur zurückgegriffen werden. Bei der verabreichten Tagesdosis von 12 g (3 mal 4 g) handelt es sich also nur um eine Abschätzung.

Zur Beantwortung der Frage nach einer sinnvollen Galaktosedosierung bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen ist der Anstieg der Plasmakonzentration nach oraler Zufuhr wichtig. Denn um im Gehirn als Energiesubstrat dienen zu können, muss Galaktose den peripheren Geweben mengenmäßig zur Verfügung stehen. Da keine weiteren Untersuchungen zur Verabreichung von Galaktose bei Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung bzw. beginnender Alzheimerdemenz vorliegen, können zur Abschätzung des Anstiegs der Plasmakonzentration nur Studien herangezogen werden, bei denen Galaktose unabhängig von diesem Krankheitsbild verabreicht wurde. Auch zur oralen Verabreichung von Galaktose unabhängig von kognitiver Beeinträchtigung sind beim Menschen nur wenige Daten verfügbar. Diese liefern jedoch einen ersten Hinweis darauf, wie hoch die Plasmakonzentration an Galaktose bei unterschiedlich

hoher oraler Zufuhr ist. Einen Überblick über Ergebnisse, die unter oraler Zufuhr von Galakose in gewonnen wurden, gibt Tabelle 5.1.

Tabelle 5.1 Galaktose-Plasmakonzentration bei unterschiedlich hoher oraler Zufuhr

orale Galaktoseaufnahme	Plasmakonzentration	Quelle
25 g	1,04 ± 0,25 mmol/l	[ERCAN ET AL. 1993]
0,5 g/ kg Körpergewicht	1,7 ± 0,4 mmol/l	[WILLIAMS ET AL. 1983]
40 g	3 mmol/l	[HARDING UND GRANT 1933]
60 g	5,6 mmol/l	[ROE UND SCHWARTZMAN 1932]

Bei grafischer Darstellung der Literaturdaten in einem Dosis-Plasmakonzentrations-Diagramm ist ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der in den verschiedenen Untersuchungen oral verabreichten Dosis und der jeweiligen mittleren Plasmakonzentration erkennbar (Abbildung 5.1).

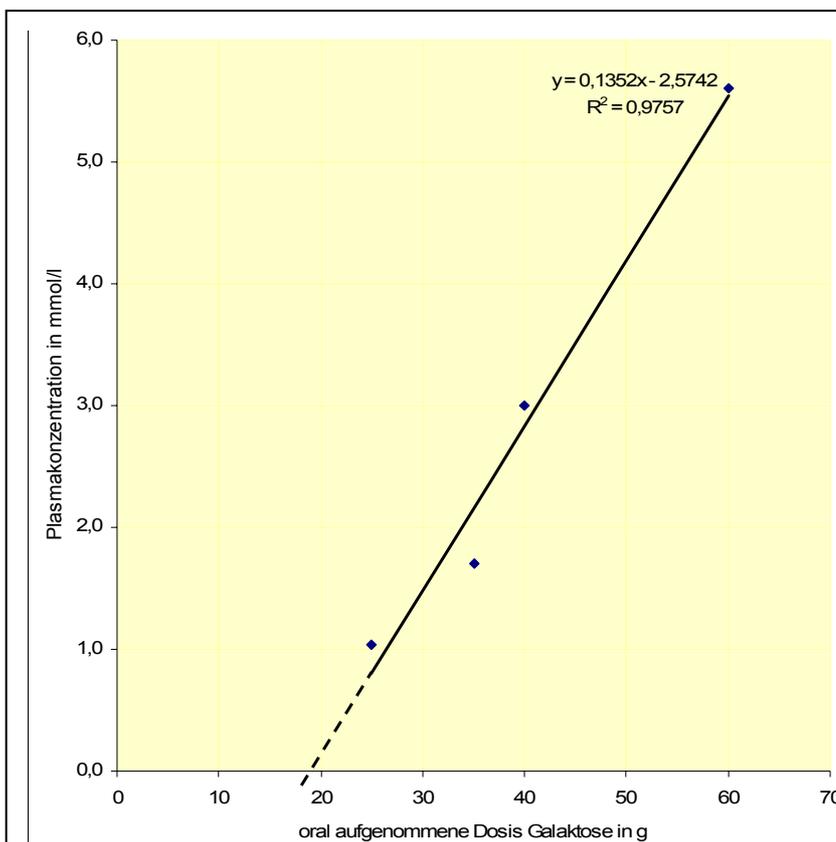


Abbildung 5.1 Zusammenhang zwischen oraler Galaktosezufuhr und mittlerer Galaktoseplasmakonzentration

Mithilfe mathematischer Berechnungen lässt sich eine Trendlinie eintragen, die diesen Zusammenhang darstellt. Die Trendlinie ist der Graph einer Funktion mit der Gleichung $y = 0,1352x - 2,5742$. Das berechnete Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,9757$ bestätigt die

angenommene Linearität des Zusammenhangs. Verlängert man die Trendlinie unter Annahme eines durchgehend linearen Verlaufs bis zur x-Achse des Diagramms (gestrichelte Linie in der Zeichnung), so lässt sich die Plasmakonzentration bei geringerer oraler Dosis extrapolieren. Anhand der Funktionsgleichung lässt sich der Schnittpunkt der Trendlinie mit der x-Achse berechnen. Demnach ist die Plasmakonzentration bis zu einer oral zugeführten Galaktosedosis von etwa 19 g gleich null. Auch wenn es sich hierbei nur um eine Extrapolation von Literaturdaten handelt und die Möglichkeit besteht, dass sich der Zusammenhang zwischen oraler Galaktosezufuhr und Plasmakonzentration bei geringer oraler Zufuhr nicht linear fortsetzt, so ist doch davon auszugehen, dass die Galaktosekonzentration nach der hier verabreichten Dosis von 12 g pro Tag sehr gering war. Damit ist davon auszugehen, dass nur eine geringe Menge Galaktose dem Gehirn zur Verfügung stand.

Die Beobachtung, dass die Galaktoseplasmakonzentration nur bei hoher oraler Zufuhr deutlich ansteigt, lässt sich auch physiologisch erklären. Nach der Absorption in der Darmmukosa gelangt Galaktose – wie andere Monosaccharide auch – über das Portalblut zur Leber [HAUSSINGER UND LÖFFLER 2007; REHNER 2002, S. 405 FF.]. Ein Teil der Galaktose wird in die Hepatozyten aufgenommen. Wie hoch dieser Anteil ist, ist nicht genau bekannt. Allerdings ist davon auszugehen, dass ein Großteil der absorbierten Galaktose bereits bei der ersten Leberpassage in dieses Organ aufgenommen wird. Die Leber sorgt für einen Ausgleich der aufgrund diskontinuierlicher Nahrungsaufnahme schwankenden Nährstoffzufuhr und trägt damit zur Homöostase des Gesamtorganismus bei [REHNER 2002, S. 372]. Insbesondere die Spiegel der Kohlenhydrate schwanken im Portalblut stark; diese Schwankungen finden sich im peripheren Blut allerdings nicht wieder, da die Leber sie ausgleicht. Für Glukose sind hierzu relativ sichere Daten verfügbar, diese werden im Folgenden beispielhaft dargestellt. Es wird angenommen, dass über 50 % der im Darm absorbierten Glukose in die Leber aufgenommen und dort in Form von Glykogen zwischengespeichert oder zur Energiegewinnung katabolisiert wird [REHNER 2002, S. 373 F.]. Die Aufnahme in die Hepatozyten erfolgt über GLUT2, der Glukose mit sehr hoher Kapazität transportiert. Vermutlich ist die Situation bei Galaktose ähnlich, denn Galaktose wird ebenfalls über den GLUT2 in die Leber aufgenommen. Die Affinität des GLUT2 zu Galaktose ist allerdings geringer als zu Glukose. Dennoch kann man annehmen, dass ein beträchtlicher Teil der oral aufgenommenen Galaktose in der Leber verstoffwechselt wird [HOFMANN 2006].

Die Annahme, dass ein großer Teil der oral zugeführten Galaktose in der Leber metabolisiert wird, ist auch Grundlage des Galaktosetoleranztests zur Überprüfung der

Leberfunktion. Hierbei wird nach Verabreichung einer Einzeldosis von 0,5 g/kg Körpergewicht die Plasmakonzentration innerhalb von einer Stunde mehrfach gemessen. Aus der Plasmaeliminationskurve wird die Galaktose-Eliminationskapazität als Maß der metabolischen Kapazität der Leber berechnet [SCHMIDT ET AL. 2000; GEROK UND BLUM 1995]. Nach HENDERSON ET AL. [1982] bestätigte sich bei der Durchführung des Galaktosetoleranztests, dass ein Großteil der absorbierten Galaktose hepatisch verstoffwechselt wird, es zeigte sich allerdings auch, dass ein gewisser Teil extrahepatisch metabolisiert wird. Der extrahepatisch verstoffwechselte Anteil wird zwischen 14 und 100 $\mu\text{mol}/\text{min}$ angegeben [SCHMIDT ET AL. 2000; WINKLER ET AL. 1993].

Zusammenfassend legen die Beobachtungen zum Anstieg der Plasmakonzentration bei oraler Zufuhr, die Funktion der Leber in der Kohlenhydrathomöostase und die Daten, die mithilfe des Galaktosetoleranztests gewonnen wurden, den Schluß nahe, dass bei einer Galaktosesupplementierung in der hier verabreichten Dosis nur ein geringer Teil der Galaktose in die Peripherie gelangte und damit dem Gehirn zur Verfügung stand.

Im Zusammenhang mit der Frage nach der richtigen Galaktosedosierung stellt sich auch die Frage, ob die Verteilung der Tagesdosis auf drei Einzeldosen von jeweils 4 g optimal war. Möglicherweise wäre bei einmaliger Verabreichung einer größeren Einzeldosis ein höherer Anteil der verabreichten Galaktose der hepatischen Verstoffwechslung entgangen und damit in die Peripherie gelangt bzw. für das Gehirn verfügbar gewesen. Unter Umständen war auch die empfohlene Einnahme des Prüfpräparates zu den Mahlzeiten kontraproduktiv: Nach Untersuchungen von PENTZEK ET AL. [2005] sowie WILLIAMS ET AL. [1983] verringert die gleichzeitige Zufuhr von Glukose den Anstieg des Galaktosespiegels

Die äußerst geringe Galaktose-Plasmakonzentration zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung von im Mittel nur 0 (0-2) nmol/l in der Verumgruppe scheint die Annahme zu bestätigen, dass die verabreichte Dosis zu gering war. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das verwendete Analyseverfahren möglicherweise nicht die erforderliche Genauigkeit aufweist, um Plasmakonzentrationen im physiologischen Bereich zu messen. Die Nachweisgrenze wird vom Hersteller des Lactose/D-Galactose UV-Testkits (R-Biopharm, Darmstadt) mit 4 mg/l (= 22 nmol/l) angegeben. Hiermit liegen die mittleren Plasmakonzentrationen im Studienkollektiv sowohl vor als auch nach der Intervention unterhalb der Nachweisgrenze; eine genaue Messung war also nicht möglich. Ausgelegt ist der Test primär zur Messung der Galaktosekonzentration in Lebensmitteln, in denen deutlich höhere Konzentrationen vorliegen als im menschlichen Plasma. Das Fehlen genauerer Analyseverfahren ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Bestimmung von Galaktose im menschlichen Plasma in der klinischen

Labordiagnostik heute von geringer Bedeutung ist. Sie wird lediglich bei der Untersuchung von Neugeborenen mit Verdacht auf Galaktosämie verwendet, spielt jedoch auch dort gegenüber der Bestimmung des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase eine untergeordnete Rolle [HALLBACH 2006, S. 184].

Unabhängig davon ist zu berücksichtigen, dass die Galaktosebestimmung im Nüchternplasma erfolgte. HENDERSON ET AL. [1982] geben eine Halbwertszeit für Galaktose im Plasma von 10-30 min. an. Demnach war zu erwarten, dass die verabreichte Galaktose nach der nächtlichen Fastenperiode nicht mehr im Plasma nachweisbar war. Auch HARDING UND GRANT haben bereits 1933 nachgewiesen, dass Galaktose beim Menschen im Nüchternplasma nicht nachweisbar ist, sondern nur in einem Zeitraum von wenigen Stunden nach einer oralen Verabreichung.

Zur Ermittlung der Bioverfügbarkeit von Galaktose und einer davon abgeleiteten Dosis wären biokinetische Untersuchungen nötig, bei denen nach der oralen Galaktosezufuhr innerhalb eines Tages mehrfach Blut entnommen und dies mittels genauer Analyseverfahren auf den Galaktosegehalt hin analysiert würde.

5.1.5. Eignung der psychometrischen Tests

Es ist kritisch zu hinterfragen, ob die verwendeten **neuropsychologischen Tests geeignet** waren, um die Wirksamkeit der durchgeführten Intervention zu überprüfen. In bisherigen Studien zur Behandlung von Leichter Kognitiver Beeinträchtigung wurden vorwiegend Tests zur Therapiekontrolle eingesetzt, die aus der Verlaufsbeobachtung von Alzheimerdemenzpatienten übernommen wurden, wie die ADAS-cog oder die CDR [JELIC ET AL. 2006]. Es gibt also keine Testverfahren, die speziell für die Therapiekontrolle bei Leichter Kognitiver Beeinträchtigung etabliert sind. Generell sind psychometrische Tests, die in der Therapiekontrolle bei Demenzpatienten verwendet werden, im Bereich der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung zur Verlaufskontrolle ungeeignet, da Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung in diesen Tests meist noch keine oder zu geringe Leistungseinbußen zeigen [FÖRSTL ET AL. 2009B]. Als am ehesten geeignet werden Testverfahren angesehen, die Störungen der Aufmerksamkeit, des verbalen Lernens, des visuellen und verbalen Gedächtnisses sowie exekutiver Funktionen messen, da diese Funktionsbereiche im Rahmen eines demenziellen Prozesses zuerst beeinträchtigt sind [FÖRSTL ET AL. 2009B].

Aus diesen Gründen wurde der **SKT** in der vorgestellten Studie als Hauptzielparameter verwendet. Dieser Test misst unter anderem die Aufmerksamkeit und das visuelle

Gedächtnis und sollte daher zur Therapiekontrolle bei Leichter Kognitiver Beeinträchtigung geeignet sein. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Deckeneffekte aufgetreten sind. Als Deckeneffekt bezeichnet man die Unsicherheit eines neuropsychologischen Tests im Bereich hoher kognitiver Leistungsfähigkeit bzw. geringer kognitiver Beeinträchtigung. Eine Steigerung der kognitiven Leistung kann ab einer gewissen Schwelle, die je nach Testkonstruktion unterschiedlich hoch liegt, nicht mehr gemessen werden. Die geringen Fehlerpunktzahlen zu Studienbeginn, insbesondere in der Galaktosegruppe, deuten darauf hin, dass Deckeneffekte aufgetreten sind. Dies hätte entsprechend zur Folge, dass auch eine Veränderung der Leistung im Interventionsverlauf nicht korrekt abgebildet werden konnte.

Der **DemTect** überprüft unter anderem das verbale Gedächtnis als einen kognitiven Bereich, der früh im demenziellen Prozess beeinträchtigt ist. Bedeutsam ist hier die verzögerte Wiedergabe der Wortliste, nachdem andere Aufgaben gestellt wurden. Die hierfür erforderliche mittelfristige Gedächtnisleistung ist ein sensibler Indikator bei der Früherkennung [IVEMEYER UND ZERFAß 2006, S. 64]. Zudem beinhaltet der DemTect eine Wortgenerierungsaufgabe, die als sensitiv für die zu Beginn eines demenziellen Prozesses auftretenden Störungen gilt, da sie eine Vielzahl kognitiver Bereiche wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Problemlösefähigkeit, Vorstellungskraft, Sprache und Verarbeitungsgeschwindigkeit fordert [KALBE ET AL. 2004]. Es gibt zwei Arten von Wortgenerierungsaufgaben: Aufgaben zur semantischen Wortflüssigkeit, in denen möglichst viele Begriffe einer Kategorie genannt werden sollen und solche, in denen der Patient Worte mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben aufzählen soll. Aufgaben zur semantischen Wortflüssigkeit – wie auch die im DemTect – gelten dabei als besonders sensitiv für die Frühdiagnostik einer Alzheimerdemenz [KALBE ET AL. 2004; CERHAN ET AL. 2002]. Insgesamt sollte also davon auszugehen sein, dass der DemTect die kognitiven Störungen des untersuchten Kollektivs mit ausreichender Genauigkeit gemessen hat und in der Lage war, einen möglichen Interventionseffekt abzubilden. Die Streuung der DemTect-Ergebnisse in einem Bereich zwischen vier und 16 Punkten (bei einer maximalen Punktzahl von 18) zeigt zudem, dass keine Deckeneffekte aufgetreten sind.

Beim **MMST** war das Auftreten von Deckeneffekten im untersuchten Kollektiv zu erwarten (s. Kap. x). Dass sich hier kein signifikanter Interventionseffekt zeigte, ist also nicht zwangsweise auf eine mangelnde Wirksamkeit der Galaktose zurückzuführen, sondern kann gleichermaßen durch die unzureichende Sensitivität dieses Tests begründet sein.

Bei den übrigen Testverfahren, dem MWT-B und dem KAI, handelt es sich im Gegensatz zu den bisher beschriebenen nicht um solche, die auf die Diagnostik oder Verlaufsbeobachtung demenzieller Prozesse spezialisiert sind. Damit sind die oben beschriebenen Probleme, die bei der Übertragung von typischen Demenztests auf den Bereich der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung auftreten, nicht zu erwarten. Der **KAI** ist für die Erfassung der allgemeinen geistigen Leistungsfähigkeit und für die Messung des Intelligenzquotienten bei Erwachsenen konzipiert. Er ist damit zur Bestimmung von Grundkapazitäten der Informationsverarbeitung bei Gesunden und zur Untersuchung und Verlaufskontrolle von intellektuellen Leistungsminderungen verschiedener Ursache geeignet [LEHRL ET AL. 1989, S. 7 u. 28]. Insofern sollte dieser Test für die Untersuchung der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung als Übergangsbereich zwischen gesunder Hirnalterung und Demenz geeignet sein. Im Gegensatz zu manchen Demenztests ist der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben für Personen mit einer leichten Beeinträchtigung nicht zu gering. Da der KAI auch zur Intelligenzeinschätzung bei gesunden Erwachsenen konzipiert wurde, sind Deckeneffekte nicht zu erwarten. Die Verteilung der KAI-Werte im Studienkollektiv bestätigt dies (s. Kap. 4.4.5).

Der **MWT-B** wurde eingesetzt, um das prämorbid Intelligenzniveau zu erfassen [LEHRL ET AL. 1995] (s. Kap. 4.4.4). Damit waren Veränderungen der Ergebnisse im Interventionsverlauf nicht zu erwarten. Dennoch ist eine Verbesserung der MWT-B-Ergebnisse bei einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit denkbar, da aufgrund der mehrfachen Testwiederholungen innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums Lerneffekte möglich sind.

Als Alternative oder Ergänzung zur Therapiekontrolle mit neuropsychologischen Testverfahren werden Bildgebungsverfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie vorgeschlagen, ihre Eignung zur Therapiekontrolle wurde bisher jedoch nur teilweise an Patienten mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung überprüft [FÖRSTL ET AL. 2009B]. Der damit verbundene extrem hohe finanzielle Aufwand ließ einen Einsatz dieser Technik in der vorliegenden ernährungsphysiologischen Untersuchung nicht zu; außerdem ist dieser aufgrund der noch mangelnden Evidenz nicht zu rechtfertigen.

Des Weiteren ist neben der Eignung der Testverfahren an sich die zeitliche Relation zwischen Galaktosegabe und Messung der kognitiven Leistung zu berücksichtigen. In der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie wurden die neuropsychologischen Testungen zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchungen und der Abschlussuntersuchung jeweils nach dem Frühstück vorgenommen. Es sollten die längerfristigen Effekte der Galaktosesupplementierung erfasst werden. Die in Kap. 5.1.4 erwähnte Halbwertszeit der Galaktose im menschlichen Organismus legt allerdings nahe, dass

kognitive Effekte der Galaktose innerhalb der ersten Stunden nach Galaktosegabe auftreten. Insofern wären bei einer Durchführung von neuropsychologischen Tests innerhalb kurzer Zeit nach der Verabreichung einer größeren Dosis Galaktose eventuell bessere kognitive Leistungen gemessen worden als es in der durchgeführten Studie der Fall war. Inwieweit ein unter solchen Umständen gemessener Effekt der Galaktose auf die kognitive Leistung allerdings von klinischer Relevanz wäre, ist fraglich.

5.2. Hypothesenkritik

Das Fehlen eines eindeutigen Effektes der Galaktosesupplementierung in der hier vorgestellten Studie kann auch darauf zurückzuführen sein, dass die der Untersuchung zugrunde liegende Hypothese nicht zutrifft.

Wie in Kap. 2 dargestellt, beruht die Eignung von Galaktose als zerebrales Ersatzsubstrat bei Patienten mit einer Neurodegeneration vom Alzheimer-Typ erstens darauf, dass der Glukosestoffwechsel des Gehirns insulinabhängig ist. Zweitens beruht sie auf der Annahme, dass der alzheimer-typische Hypometabolismus von Glukose zumindest teilweise auf eine zerebrale Insulinresistenz zurückzuführen ist und dass diese einen entscheidenden pathogenetischen Faktor des demenziellen Prozesses darstellt. Drittens beinhaltet die Hypothese, die der durchgeführten Studie zugrunde liegt, die Annahme, dass Galaktose insulinunabhängig in die Neuronen aufgenommen wird und daher das insulinresistenzbedingte zelluläre Energiedefizit ausgleichen und dessen neurodegenerativen Konsequenzen entgegenwirken kann.

In Kap. 2 ist eine Reihe wissenschaftlicher Ergebnisse dargestellt, die diese Annahmen stützen. Allerdings gibt es auch wichtige Indizien, die gegen die Gültigkeit der oben genannten Annahmen sprechen und somit die Hypothese in Frage stellen, die der Galaktosesupplementierung zugrunde liegt.

5.2.1. Insulinabhängigkeit des zerebralen Glukosestoffwechsels

Während das Vorkommen von Insulin und Insulinrezeptoren im Gehirn heute nicht mehr zu bestreiten ist, ist die Funktion von Insulin im zerebralen Gewebe noch nicht vollständig aufgeklärt [GEROZISSIS 2008]. Die Insulinsensitivität des Gehirns an sich ist nicht mit einer Insulinabhängigkeit des zerebralen Glukosestoffwechsels gleichzusetzen. Es bleibt daher fraglich, inwieweit Glukoseaufnahme und -metabolismus der Gehirnzellen insulinabhängig sind.

Nach HOPKINS UND WILLIAMS [1997] haben Studien mit 2-Desoxyglukose die Befunde klassischer physiologischer Experimente bestätigt, dass die Glukosenutzung des Gehirns im Großen und Ganzen insulinunabhängig ist. Neuere Untersuchungen zur hormonellen Regulation der zerebralen Glukosekonzentrationen bestätigen die Annahme, dass die zerebrale Glukoseaufnahme weitgehend insulinunabhängig ist

[SEAQUIST ET AL. 2001]: Bis dato war eine direkte Messung der zerebralen Glukosekonzentration in vivo nicht möglich gewesen. SEAQUIST ET AL. [2001] führten hierzu erfolgreich die ¹H-Magnetresonanzspektroskopie ein. Sie unterdrückten bei gesunden Studienteilnehmern die endogene Insulinsekretion mittels Somatostatininfusion und erreichten mittels Clamp-Technik eine konstante Hyperglykämie. Unter diesen Bedingungen wurde vor und nach der Infusion von Insulin die zerebrale Glukosekonzentration gemessen. Der Unterschied in der zerebralen Glukosekonzentration war minimal und nicht signifikant.

Die Dichte der Insulinrezeptoren ist in verschiedenen Hirnregionen zum Teil deutlich verschieden. Dies impliziert, dass die Funktion von Insulin im Gehirn nicht – wie in der Peripherie – hauptsächlich in der Regulation von Glukoseaufnahme und Glukosestoffwechsel besteht. Das zerebrale Insulin hat vermutlich auch oder vorwiegend andere Funktionen. So liefern verschiedene Untersuchungen an Tieren und Menschen Hinweise auf Funktionen des zerebralen Insulins und seines Rezeptors in der Gehirnentwicklung [SCHULINGKAMP ET AL. 2000]. Nach PLUM ET AL. [2006] und GEROZISSIS [2008] besteht die Funktion des zerebralen Insulins in der Regulation der Energie- und Glukosehomöostase, also der Regulation der Nahrungsaufnahme in Abhängigkeit von den verfügbaren Energiespeichern des Körpers. Nach GEROZISSIS [2008] interagieren zerebrales Insulin, Leptin und Neuromodulatoren wie Serotonin in diesem Zusammenhang. Außerdem postuliert GEROZISSIS [2008], dass eine Störung der zerebralen Insulinsignalweiterleitung eine wichtige Verbindung zwischen Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 darstellt.

Darüber hinaus spricht die Verteilung der verschiedenen Glukosetransporter dagegen, dass die Insulinsignaltransduktion hauptsächlich der Glukoseaufnahme dient: Während die insulinunabhängigen Transporter GLUT1 und 3 in allen Hirnregionen zu finden sind, ist der insulinabhängige GLUT4 in bestimmten Regionen konzentriert.

Andererseits deuten neuere Forschungsergebnisse an, dass die Transporter GLUT1 und GLUT3, die nach klassischer Sicht als insulinunabhängig gelten, möglicherweise nicht unter allen Umständen insulinunabhängig sind. Nach VANNUCCI ET AL. [1997] gibt es einen intrazellulären Pool von GLUT1, der eine Translokation und damit theoretisch einen insulinabhängigen Transportmechanismus ermöglicht. Untersuchungen an einer Muskelzellkultur zeigten, dass auch GLUT1 und GLUT3 nach Insulinstimulierung von intrazellulären Speichern in die Plasmamembran verlagert werden [WILSON ET AL. 1995]. Untersuchungen von UEMURA UND GREENLEE [2006] liefern einen Hinweis darauf, wie die Glukoseaufnahme über GLUT3 durch Insulin beeinflusst werden könnte. Sie stellten in einer neuronalen Zellkultur fest, dass eine Membrandepolarisation die

Glukoseaufnahme induziert. Die Zugabe von Insulin verstärkte diesen Effekt deutlich. Insulin allein konnte die Glukoseaufnahme nicht steigern, führte aber zu einer verstärkten Immunreaktivität von GLUT3 an der Membran. Hieraus folgern die Untersucher, dass die neuronale Glukoseaufnahme über GLUT3 reguliert wird, indem Insulin die Translokation von GLUT3-Vesikeln zur Membran induziert und die Depolarisation die Fusion der Vesikel mit der Membran steuert und damit letztendlich die Steigerung des Glukoseeinstroms auslöst. Sollte sich eine Insulinabhängigkeit von GLUT3 im menschlichen Gehirn bestätigen, so würde dies wiederum für die Insulinabhängigkeit des zerebralen Glukosestoffwechsels sprechen.

Es ist also festzuhalten, dass die der Studie zugrunde liegende Annahme eines insulinabhängigen Glukosetransportes und -stoffwechsels keineswegs als gesichert angesehen werden kann. Sollten andere Funktionen des zerebralen Insulins im Vordergrund stehen, dann ist die in dieser Arbeit postulierte Bedeutung einer zerebralen Insulinresistenz für die Pathogenese der Alzheimerdemenz als fraglich anzusehen und die Voraussetzungen für eine Wirkung der Galaktosesupplementation sind nicht gegeben.

5.2.2. Pathogenetischer Stellenwert der zerebralen Insulinresistenz

Auf die Frage, ob die zerebrale Insulinresistenz in der Pathogenese der alzheimerischen Neurodegeneration eine wichtige Rolle spielt, kann die hier dargestellte Studie keine Antwort geben. Aus methodischen Gründen kann die Studie keine Aussage darüber machen, ob bei den untersuchten Patienten eine zerebrale Insulinresistenz bestand.

Mit einer HOMA-IR von im Mittel 1,2 (Galaktosegruppe) bzw. 1,6 (Glukosegruppe) lag bei der überwiegenden Mehrheit keine periphere Insulinresistenz vor (s. Kap. 4.2.1). Auf den ersten Blick ist die fehlende Insulinresistenz in einem Kollektiv mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung bzw. Alzheimerdemenz als Argument gegen den pathogenetischen Stellenwert der zerebralen Insulinresistenz zu werten. Allerdings ist die HOMA-IR eine Kalkulation der Insulinresistenz, die auf Analyse des Blutplasmas beruht. Sie schätzt daher das Maß der Insulinresistenz in der Peripherie und lässt keine Aussage darüber zu, ob eine zerebrale Insulinresistenz bestand. Zur In-vivo-Messung der zerebralen Insulinresistenz gibt es bisher keine etablierten Verfahren; die bis dato in der Literatur vorliegenden Hinweise auf eine zerebrale Insulinresistenz bei Alzheimerpatienten stammen entweder aus Post-mortem-Untersuchungen oder leiten sich aus indirekten Markern ab (s. Kap. 2.3.3).

Zur qualitativen In-vivo-Diagnose einer zerebralen Insulinresistenz verwendeten TSCHRITTER ET AL. [2006] die Kombination einer speziellen Magnetenzephalographie und einer hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Technik. Mit diesem Verfahren konnte bei gesunden Personen eine Erhöhung der spontanen und stimulierten kortikalen Aktivität unter Insulininfusion festgestellt werden. Bei Adipösen zeigte sich diese nicht. Bei Personen mit dem Polymorphismus Gly972Arg des Insulinrezeptorsubstrates 1 (IRS-1), der als Diabetes-Typ-2-Risikogen gilt, fehlte die durch Insulin ausgelöste Erhöhung der kortikalen Aktivität ebenfalls. Die Autoren werten dieses als zerebrale Insulinresistenz. Diese Methode ist jedoch als recht aufwändig und als noch nicht etabliert anzusehen.

Die Insulinresistenz, die TSCHRITTER ET AL. [2006] bei Personen mit Gly972Arg-Polymorphismus feststellen konnten, ist genetisch bedingt. Personen mit dieser Form einer zerebralen Insulinresistenz auf ihr Alzheimerisiko hin zu untersuchen, wäre daher eine Möglichkeit, die pathogenetische Bedeutung der zerebralen Insulinresistenz für die Alzheimerdemenz zu überprüfen. Wenn das Alzheimerisiko bei diesen Personen im Vergleich zu Trägern des Wildtyp-Gens erhöht ist, wäre dies ein deutlicher Hinweis darauf, dass die zerebrale Insulinresistenz an der Ätiologie der Erkrankung beteiligt ist.

Möglicherweise ist bei der Frage nach der pathogenetischen Relevanz einer zerebralen Insulinresistenz außerdem der ApoE4-Status zu beachten. Aus mehreren Untersuchungen ergaben sich Hinweise darauf, dass Parameter des Insulinresistenzsyndroms insbesondere bei Personen ohne ϵ 4-Allel des Apolipoproteins E mit dem Alzheimerisiko assoziiert sind. Erhöhte Nüchterninsulinkonzentrationen gelten bei Nichtdiabetikern als wichtiges Merkmal des Insulinresistenzsyndroms. Bei Personen ohne ApoE4-Allel war dieses Maß der Insulinresistenz mit einem erhöhten Alzheimerisiko verbunden, während das Alzheimerisiko bei ApoE4-Trägern nicht durch das Vorliegen einer Hyperinsulinämie beeinflusst war [KUUSISTO ET AL. 1997].

In Abhängigkeit von ihrem ApoE-Status reagierten Alzheimerpatienten unterschiedlich auf die Insulin- und Glukoseinfusion im Rahmen einer hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Technik. Die Gedächtnisleistung verbesserte sich bei Patienten, die keine homozygoten ApoE4-Träger waren, erst bei höherer Insulindosierung. Dies deutet darauf hin, dass nur diese Alzheimerpatienten von einer für die Kognition relevanten Insulinresistenz betroffen waren [CRAFT ET AL. 2003].

In einer groß angelegten Längsschnittuntersuchung von RÖNNEMAA ET AL. [2008] erwies sich eine eingeschränkte akute Insulinantwort im mittleren Lebensalter, die ein Hinweis auf eine genetisch bedingte Neigung zu Beta-Zell-Dysfunktion ist, als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz.

Es spricht also einiges dafür, dass die zerebrale Insulinresistenz vorwiegend bei solchen Patienten ein pathogenetischer Faktor der Alzheimerdemenz ist, die **nicht** vom genetischen Risikofaktor ApoE4 betroffen sind. Dieser Aspekt könnte entscheidend zur Erklärung des uneinheitlichen Ergebnisses der hier vorgestellten Interventionsstudie beitragen, da im untersuchten Kollektiv immerhin 50 % der Personen ApoE4-Träger waren.

5.2.3. Insulinabhängigkeit des Galaktosetransportes

Ein zentrales Argument für die Verabreichung von Galaktose an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung war die Annahme, dass Galaktose **aufgrund ihrer insulinunabhängigen Aufnahme in die Zellen** als Ersatzsubstrat bei zerebraler Insulinresistenz und dem daraus resultierenden Hypometabolismus von Glukose dienen kann. Diese Annahme muss in Frage gestellt werden. Der molekulare Mechanismus der Aufnahme von Galaktose – also die Frage, ob diese insulinabhängig oder insulinunabhängig erfolgt – ist nicht eindeutig geklärt. Das kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass Galaktose seit der Grundlagenforschung im vergangenen Jahrhundert nicht mehr im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stand.

ROE UND SCHWARTZMAN ermittelten 1932 in einer Reihe von Tierexperimenten deutliche Hinweise darauf, dass der Transport der Galaktose in die Zellen und ihr Metabolismus insulinunabhängig erfolgt. Ebenso hatte die Infusion von Insulin beim Menschen keinen Effekt auf den Galaktoseplasmaspiegel nach oraler Galaktosezufuhr [WILLIAMS ET AL. 1983]. Als weiteres Argument für eine insulinunabhängige zelluläre Aufnahme von Galaktose kann die Galaktosetoleranz von Patienten mit Diabetes mellitus gelten: Im Gegensatz zur Glukosetoleranz entsprach die Galaktosetoleranz bei Diabetikern derjenigen von Gesunden [ROE UND SCHWARTZMAN 1932]. In vitro beobachteten SUZUKI UND FUJINO [1986], dass die Galaktoseaufnahme in Zellen mit verringerter Insulinsensitivität im Vergleich zu nicht insulinresistenten Zellen erhöht war.

Andererseits stellten WICK UND DRURY [1953] im Tierversuch fest, dass Insulin das extrahepatische Verteilungsvolumen und die Oxidation von Galaktose deutlich erhöht. Ohne die Gabe von Insulin betrug das Verteilungsvolumen der Galaktose in diesen Untersuchungen nach einer Stunde etwa 20-25 %, was dem Extrazellulärraum entspricht, und erhöhte sich nur langsam. Unter Insulingabe betrug das Verteilungsvolumen bereits nach eineinhalb Stunden etwa 70 %. Daraus lässt sich

schließen, dass Insulin in diesem Experiment die Aufnahme von Galaktose in extrahepatische Zellen beschleunigte.

Somit ist festzuhalten, dass sowohl für eine insulinunabhängige als auch für eine insulinabhängige zelluläre Galaktoseaufnahme fundierte experimentelle Hinweise vorliegen. Unabhängig von der Frage nach der Insulinabhängigkeit der Galaktoseaufnahme wurde allerdings bereits 1965 postuliert, dass Galaktose über die gleichen Transportsysteme in die Zellen aufgenommen wird wie andere Zucker [FISCHER UND WEINLAND 1965]. Dieses Argument ist von entscheidender Bedeutung für die Eignung von Galaktose als Ersatzsubstrat und wird daher im Folgenden näher beleuchtet. Untersuchungen in jüngster Zeit bestätigten, dass verschiedene Glukosetransporter auch verwandte Hexosen transportieren. Mithilfe von heterologer Expression konnte gezeigt werden, dass Galaktose Transportsubstrat der Glukosetransporter GLUT1, 2 und 3 ist [ZHAO UND KEATING 2007; COLVILLE ET AL. 1993B; GOULD ET AL. 1991]. GLUT 1, 2 und 3 sind nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft insulinunabhängige Transportproteine.

Diese Ergebnisse bestätigen auf den ersten Blick einen insulinunabhängigen Transport der Galaktose. Dennoch steht dieser Befund im Widerspruch zu der Hypothese von MOSETTER UND REUTTER [2007], dass Galaktose aufgrund ihres insulinunabhängigen Transportes in die Zelle den insulinresistenzbedingten Glukose- und Energiemangel ausgleichen kann. Denn es handelt sich bei diesen insulinunabhängigen Transportproteinen, die Galaktose in die Zelle transportieren, um **Glukosetransporter**. Diese Transporter sind folglich ebenso und sogar primär zum insulinunabhängigen Transport von **Glukose** in der Lage. Das bedeutet, dass Galaktose nicht besser zum Ausgleich des alzheimerartigen Glukose-Hypometabolismus geeignet sein kann als Glukose selbst, die ebenfalls über GLUT1 und 3 in die Neuronen gelangt. Ein Ausgleich des bei Alzheimer bestehenden Glukose-Hypometabolismus durch einen Transport von Galaktose über GLUT1 und 3 erscheint insofern nicht plausibel. Damit wäre Galaktose nicht als Ersatz-Energiesubstrat für Glukose geeignet.

Beim Vergleich des Galaktose- und Glukosetransportes über diese Transportsysteme ist zudem die Konkurrenz zwischen beiden Zuckern zu berücksichtigen. Die Glukosetransporter weisen eine höhere Affinität zu Glukose als zu Galaktose auf, was sich an der niedrigeren Michaelis-Menten-Konstante (K_M) erkennen lässt: Die K_M des GLUT3 beträgt 1,4 mmol/l für Glukose und 8,5 mmol/l für Galaktose [ZHAO UND KEATING 2007]. Dementsprechend maßen WICK UND DRURY [1953] eine Rate von 600 mg/h/kg Körpergewicht für die Aufnahme von Glukose in die extrahepatischen Gewebe, während die Aufnahmerate von Galaktose mit 300 mg/h/kg Körpergewicht nur halb so groß war.

Nach Ergebnissen von COLVILLE ET AL. [1993a] transportiert auch GLUT4 Galaktose. Das könnte die Ergebnisse von WICK UND DRURY [1953] erklären, nach denen Insulin das Verteilungsvolumen von Galaktose deutlich erhöhte. Falls sich das mithilfe von heterologer Expression gewonnene Ergebnis von COLVILLE ET AL. [1993] auf den Menschen übertragen lässt, hieße dies, dass Galaktose **insulinunabhängig und insulinabhängig** transportiert wird.

Abschließend leitet sich aus der Tatsache, dass Galaktose und Glukose über die gleichen Transportsysteme in die Zelle gelangen, eine wichtige Schlussfolgerung ab:

Die Insulinabhängigkeit oder Insulinunabhängigkeit des Galaktosetransportes ist **nicht relevant** für seine Eignung als zerebrales Ersatzsubstrat. Galaktose und Glukose unterscheiden sich diesbezüglich nicht – Glukose wird ebenfalls insulinunabhängig über GLUT1 und 3 transportiert. Da Glukose ebenfalls insulinunabhängig transportiert wird, ist nicht davon auszugehen, dass Galaktose einen Vorteil in Bezug auf die zelluläre Aufnahme hat, wenn die Glukoseversorgung aufgrund einer zerebralen Insulinresistenz eingeschränkt ist.

Vor diesem Hintergrund ließe sich eine Verabreichung von Galaktose als alternatives Energiesubstrat bei alzheimerartigem Glukosehypometabolismus nur noch dann sinnvoll begründen, wenn ein weiterer Transporter existiert, der Galaktose transportiert, ohne Glukose zu transportieren. Denkbar ist das Vorkommen eines solchen Transporters durchaus – einen ersten Hinweis liefern die oben erwähnten Untersuchungen von SUZUKI UND FUJINO [1986], in denen Galaktose besonders gut in insulinresistente Zellen aufgenommen wurde. Allerdings ist über einen solchen Transporter bisher nichts bekannt.

Ganz aktuelle Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe von Prof. Reutter deuten allerdings an, dass Galaktose die Glukosetransporter GLUT1 und 3 induziert, also ihre Genexpression erhöht [REUTTER, PERSÖNLICHE MITTEILUNG]. Dies lässt einen anderen Wirkmechanismus der Galaktose bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung plausibel erscheinen: Galaktose könnte als Induktor die Expression von GLUT1 und 3 erhöhen und damit die Kapazität des insulinunabhängigen Transportes von Glukose (und Galaktose) in die Zellen erhöhen. Hierdurch wäre ein Ausgleich eines insulinresistenzbedingten Glukosemangels der Zellen möglich.

5.2.4. Wirkung von Glukose bei Leichter Kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimerdemenz

Vor dem Hintergrund, dass Glukose über die gleichen Transportsysteme in die Zelle gelangt, stellt sich die Frage, ob Glukose als Placebo in dieser Studie geeignet war. Die in Kap. 2.4 dargestellte Rationale für eine positive Wirkung von Galaktose auf die kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen eines demenziellen Prozesses ist vor diesem Hintergrund genauso auch für Glukose denkbar.

Aufgrund der fraglichen Eignung von Glukose als Placebo ist der Vergleich der beiden Interventionsgruppen nicht geeignet, um einen Effekt der jeweiligen Intervention zu messen. Um einen eventuell vorhandenen Effekt der Galaktose- oder Glukoseintervention zu erfassen, kann lediglich die Veränderung der Leistung in den Interventionsgruppen separat betrachtet werden. Dafür werden die entsprechenden Mittelwerte in den neuropsychologischen Testverfahren mithilfe eines Tests für verbundene Stichproben ausgewertet. Für normalverteilte Parameter findet der t-Test für verbundene Stichproben Anwendung, für nicht normalverteilte Parameter der Wilcoxon-Test. Diese Auswertungen sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da es sich nun um unkontrollierte Daten handelt. Die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche zwischen Anfangs- und Enduntersuchung sind in Tabelle 5.2 und Tabelle 5.3 dargestellt. In der Galaktosegruppe ergab sich nur im MWT-B eine signifikante Ergebnisverbesserung, während im MMST eine signifikante Verschlechterung des mittleren Ergebnisses und in den übrigen Tests keine nennenswerten Veränderungen zu verzeichnen waren. Unter Intervention mit Glukose veränderten sich die Testergebnisse nicht signifikant. Einzige Ausnahme bildete der DemTect, in dem sich die Ergebnisse dieser Gruppe im Mittel um 0,85 Punkte verbesserten. Insgesamt kann man also weder in der Galaktose- noch in der Glukosegruppe einen eindeutigen positiven Effekt erkennen.

Tabelle 5.2 Veränderung der Leistung in den neuropsychologischen Tests während der Intervention mit Galaktose

	Anfangs- untersuchung	Abschluß- untersuchung	Veränderung	p _t bzw. p _w
SKT Median (Quartilsabstand)	4 (1 - 7)	3 (1 - 7,5)	0	0,913
DemTect Mittelwert ± Standard- abweichung	10,9 ± 2,72	10,9 ± 2,99	+0,07	0,832
MMST Median (Quartilsabstand)	28 (27 - 30)	27 (24 - 29)	-1	0,006
MWT-B Mittelwert ± Standard- abweichung	106 ± 12,5	110 ± 14,0	+3,46	0,011
KAI Median (Quartilsabstand)	92 (86 - 99)	95 (86 - 101)	0	0,772

Tabelle 5.3 Veränderung der Leistung in den neuropsychologischen Tests während der Intervention mit Glukose

	Anfangs- untersuchung	Abschluß- untersuchung	Veränderung	p _t bzw. p _w
SKT Median (Quartilsabstand)	6 (3 - 10)	6 (2 - 9)	-1	0,285
DemTect Mittelwert ± Standard- abweichung	10,4 ± 3,13	11,3 ± 3,30	+0,85	0,031
MMST Median (Quartilsabstand)	27,5 (25,8 - 29,3)	28,5 (25 - 30)	0	0,981
MWT-B Mittelwert ± Standard- abweichung	109 ± 14,1	110 ± 11,1	+1,44	0,347
KAI Median (Quartilsabstand)	92 (85 - 101)	93 (84 - 100)	-1	0,367

Aufgrund der Tatsache, dass Glukose insulinunabhängig über GLUT1 und 3 in die Gehirnzellen transportiert wird, wäre eine Verbesserung der kognitiven Leistung unter Glukoseverabreichung denkbar gewesen. Entgegen dieser Erwartung hatte in dieser

Studie auch die Verabreichung von Glukose keine eindeutigen Verbesserungen der kognitiven Leistungen zur Folge. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass weder Galaktose noch Glukose in der Lage waren, den bei Alzheimerpatienten vorliegenden Glukose-Hypometabolismus auszugleichen.

5.2.5. Dysfunktion von GLUT1 und GLUT3 als pathogenetischer Faktor der alzhaimerschen Neurodegeneration

Die Schlussfolgerung, dass weder Galaktose noch Glukose in der Lage waren, den alzhaimertypischen Glukose-Hypometabolismus auszugleichen, stellt die Bedeutung der zerebralen Insulinresistenz als Ursache des Glukosemangels in Frage. Plausibel erscheint vor diesem Hintergrund eher eine Dysfunktion von GLUT1 und 3 als Ursache des Glukose-Hypometabolismus, wie sie von SIMPSON ET AL. [1994] berichtet wurde. Sie fanden die Dichte der Glukosetransporter GLUT1 und GLUT3 im Gehirn von Alzheimerpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen herabgesetzt. Die geringere Transporterdichte in den Western-Blot-Untersuchungen war nicht allein auf den Verlust von Nervenzellen zurückzuführen und ausgeprägt genug, um die beeinträchtigte Glukoseversorgung von Gehirn und Neuronen zu erklären. Insbesondere die Dichte von GLUT3 war hochsignifikant verringert. Die Beobachtung einer deutlich reduzierten GLUT3-Immunoreaktivität im Hippokampus von Alzheimerpatienten [HARR ET AL. 1995] bestätigt den Befund von SIMPSON ET AL. [1994]. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit der in Kap. 2.3.3.4 erwähnten Abnahme der Dichte von Glukosetransporten – allerdings mit dem entscheidenden Unterschied, dass es sich bei den reduzierten Glukosetransporten nicht, wie dort vermutet, um insulinabhängige Transporter handelt. Die Verringerung von GLUT1 und GLUT3 ist also nicht als Indiz für eine zerebrale Insulinresistenz anzusehen, sondern als alternative Erklärungsmöglichkeit für den herabgesetzten Glukosestoffwechsel im Gehirn von Demenzpatienten. Im Zusammenhang mit der hier beschriebenen Dysfunktion von GLUT1 und 3 als mögliche Ursache des alzhaimertypischen Glukose-Hypometabolismus sind die in Kap. 5.2.3. erwähnten Befunde zur Induktion von GLUT1 und 3 durch Galaktose besonders interessant. Es bleibt zu erforschen, ob sich die beobachtete Induktion auf den Menschen übertragen lässt und ob sie auch bei Alzheimerpatienten funktioniert.

5.3. Fazit

Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Literatur sprechen einige Hinweise für die Beteiligung einer zerebralen Insulinresistenz an der Pathogenese von Alzheimerdemenz und Leichter Kognitiver Beeinträchtigung. Unter der Annahme einer insulinunabhängigen zellulären Aufnahme von Galaktose schien sich dieser Zucker als Ersatzsubstrat im Rahmen des alzheimertypischen Glukose-Hypometabolismus anzubieten.

In der hier vorgestellten Studie konnte durch die Gabe von Galaktose bei Patienten mit der Diagnose Leichte Kognitive Beeinträchtigung bzw. beginnende Alzheimerdemenz kein eindeutiger Effekt auf Parameter der kognitiven Leistung und der Alltagskompetenz erzielt werden. Das Ausbleiben eines solchen Effektes kann einerseits auf methodische Schwierigkeiten zurückgeführt werden, andererseits sprechen die in Kap. 5.2 aufgeführten Argumente dafür, dass die der Studie zugrunde liegende Hypothese anzuzweifeln ist.

Wichtige methodische Limitationen der durchgeführten Studie sind die geringe Fallzahl des Kollektivs und die Unsicherheit über den pathologischen Prozess, der den kognitiven Beeinträchtigungen bei den untersuchten Studienteilnehmern zugrunde lag. Als entscheidender Kritikpunkt ist auch die geringe Dosierung des Interventionspräparates anzusehen.

Von größerer Bedeutung als die methodischen Schwierigkeiten ist jedoch die unzureichende Belegbarkeit der zugrunde liegenden Hypothese. Ein wichtiger kritischer Punkt ist die Funktion von Insulin im Gehirn. Vermutlich dient Insulin im Gehirn nicht in erster Linie der Regulation der Glukoseaufnahme. Dies relativiert die Plausibilität der ursächlichen Beteiligung einer zerebralen Insulinresistenz am Glukose-Hypometabolismus und stellt damit eine grundlegende Voraussetzung für die Eignung von Galaktose als zerebrales Ersatzsubstrat in Frage.

Entgegen der Annahme einer insulinunabhängigen Aufnahme von Galaktose, die eine Verfügbarkeit dieses Zuckers bei insulinresistenzbedingtem Glukosemangel ermöglichen würde, ist zudem davon auszugehen, dass die Insulinabhängigkeit der Galaktoseaufnahme für die Eignung von Galaktose als Ersatzsubstrat im Rahmen des alzheimerischen Glukose-Hypometabolismus nicht relevant ist. Denn nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird Galaktose auf dieselbe Art und Weise in die Zellen transportiert wie Glukose, genauer gesagt über die Glukosetransporter GLUT1-4. Damit ist die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Verwendung von Galaktosesupplementen bei Leichter Kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimerdemenz nicht gegeben.

6. Literaturverzeichnis

- Apelt J, Mehlhorn G, Schliebs R. (1999) Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with GLUT3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neuron-specific localization in rat brain. *J.Neurosci.Res.* 57 (5): 693-705
- Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, Bennett DA. (2006) Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology* 67 (11): 1960-1965
- Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. (2004) Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch.Neurol.* 61 (5): 661-666
- Banks WA. (2004) The source of cerebral insulin. *Eur.J.Pharmacol.* 490 (1-3): 5-12
- Baskin DS, Browning JL, Pirozzolo FJ, Korporaal S, Baskin JA, Appel SH. (1999) Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Arch.Neurol.* 56 (9): 1121-1123
- Baur H, Heldt HW. (1977) Transport of hexoses across the liver-cell membrane. *Eur.J. Biochem.* 74 (2): 397-403
- Benomar Y, Naour N, Aubourg A, Bailleux V, Gertler A, Djiane J, Guerre-Millo M, Taouis M. (2006) Insulin and leptin induce Glut4 plasma membrane translocation and glucose uptake in a human neuronal cell line by a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent mechanism. *Endocrinology* 147 (5): 2550-2556
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. (2008) *Biochemie.* 6. Aufl. Heidelberg: Elsevier, Spektrum Akad. Verlag.
- Bergener M. (2005) Epidemiologie psychischer Störungen im höheren Lebensalter. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, *Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis.* Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 5-12
- Bickel H. (2003) Epidemiologie psychischer Störungen im Alter. In: Förstl H, *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie.* 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 11-26
- Bigl V und Arendt T. (2003) Morphofunktionelle Hirnveränderungen im Alter und bei altersassoziierten Leistungsstörungen. In: Förstl H, *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie.* 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 64-74
- Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, Marsden PK, Amiel SA. (2002) The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 51 (12): 3384-3390
- Blass JP. (2001) Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? *J.Neurosci.Res.* 66 (5): 851-856
- Blass JP, Baker AC, Ko L, Black RS. (1990) Induction of Alzheimer antigens by an uncoupler of oxidative phosphorylation. *Arch.Neurol.* 47 (8): 864-869
- Blass JP, Sheu RK, Gibson GE. (2000) Inherent abnormalities in energy metabolism in Alzheimer disease. Interaction with cerebrovascular compromise. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 903: 204-221

- Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, Wickramasinghe SN, Everson RB, Ames BN. (1997) Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 94 (7): 3290-3295
- Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, Small GW. (2000) Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N.Engl.J.Med.* 343 (7): 450-456
- Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. (1997) Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 349 (9054): 763-765
- Boyd FT, Jr., Clarke DW, Muther TF, Raizada MK. (1985) Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain. *J.Biol.Chem.* 260 (29): 15880-15884
- Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM, O'Connor DW, Paykel ES. (1998) Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 9 (3): 175-180
- Brown GK. (2000) Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J.Inherit.Metab Dis.* 23 (3): 237-246
- Bucht G, Adolfsson R, Lithner F, Winblad B. (1983) Changes in blood glucose and insulin secretion in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Acta Med.Scand.* 213 (5): 387-392
- Buxbaum JD, Koo EH, Greengard P. (1993) Protein phosphorylation inhibits production of Alzheimer amyloid beta/A4 peptide. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 90 (19): 9195-9198
- Cao D, Lu H, Lewis TL, Li L. (2007) Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J.Biol.Chem.* 282 (50): 36275-36282
- Carantoni M, Zuliani G, Munari MR, D'Elia K, Palmieri E, Fellin R. (2000) Alzheimer disease and vascular dementia: relationships with fasting glucose and insulin levels. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 11 (3): 176-180
- Cerhan JH, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EC, Petersen RC, Boeve BF. (2002) Diagnostic utility of letter fluency, category fluency, and fluency difference scores in Alzheimer's disease. *Clin.Neuropsychol.* 16 (1): 35-42
- Chase TN, Foster NL, Fedio P, Brooks R, Mansi L, Di CG. (1984) Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emission tomography. *Ann.Neurol.* 15 Suppl: S170-S174
- Choeiri C, Staines W, Messier C. (2002) Immunohistochemical localization and quantification of glucose transporters in the mouse brain. *Neuroscience* 111 (1): 19-34
- Clarke DW, Boyd FT, Jr., Kappy MS, Raizada MK. (1984) Insulin binds to specific receptors and stimulates 2-deoxy-D-glucose uptake in cultured glial cells from rat brain. *J.Biol.Chem.* 259 (19): 11672-11675
- Collins PM. (2006) *Dictionary of Carbohydrates*. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Colville CA, Seatter MJ, Gould GW. (1993a) Analysis of the structural requirements of sugar binding to the liver, brain and insulin-responsive glucose transporters expressed in oocytes. *Biochem.J.* 294 (Pt 3): 753-760
- Colville CA, Seatter MJ, Jess TJ, Gould GW, Thomas HM. (1993b) Kinetic analysis of the liver-type (GLUT2) and brain-type (GLUT3) glucose transporters in *Xenopus*

- oocytes: substrate specificities and effects of transport inhibitors. *Biochem.J.* 290 (Pt 3): 701-706
- Cosway R, Strachan MW, Dougall A, Frier BM, Deary IJ. (2001) Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diabet.Med.* 18 (10): 803-810
- Craft S. (2007) Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr.Alzheimer Res.* 4 (2): 147-152
- Craft S, Asthana S, Cook DG, Baker LD, Cherrier M, Purganan K, Wait C, Petrova A, Latendresse S, Watson GS, Newcomer JW, Schellenberg GD, Krohn AJ. (2003) Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology* 28 (6): 809-822
- Craft S, Asthana S, Schellenberg G, Cherrier M, Baker LD, Newcomer J, Plymate S, Latendresse S, Petrova A, Raskind M, Peskind E, Lofgreen C, Grimwood K. (1999) Insulin metabolism in Alzheimer's disease differs according to apolipoprotein E genotype and gender. *Neuroendocrinology* 70 (2): 146-152
- Craft S, Degogo-Jack SE, Wiethop BV, Murphy C, Nevins RT, Fleischman S, Rice V, Newcomer JW, Cryer PE. (1993) Effects of hyperglycemia on memory and hormone levels in dementia of the Alzheimer type: a longitudinal study. *Behav.Neurosci.* 107 (6): 926-940
- Craft S, Newcomer J, Kanne S, Degogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, Luby J, Degogo-Jack A, Alderson A. (1996) Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol.Aging* 17 (1): 123-130
- Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D, Jr. (1998) Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 50 (1): 164-168
- Craft S, Zallen G, Baker LD. (1992) Glucose and memory in mild senile dementia of the Alzheimer type. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 14 (2): 253-267
- Crook TH, Larrabee GJ, Youngjohn JR. (1990) Diagnosis and assessment of age-associated memory impairment. *Clin.Neuropharmacol.* 13 Suppl 3: S81-S91
- Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Foley D, Blanchette PL, Harris T, Chen R, White LR. (1999) Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 52 (5): 971-975
- Cutler NR, Haxby JV, Duara R, Grady CL, Kay AD, Kessler RM, Sundaram M, Rapoport SI. (1985) Clinical history, brain metabolism, and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Ann.Neurol.* 18 (3): 298-309
- Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. (2000) Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch.Neurol.* 57 (5): 675-680
- de la Monte SM, Wands JR. (2005) Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J.Alzheimers.Dis.* 7 (1): 45-61
- de Leon MJ, Ferris SH, George AE, Reisberg B, Christman DR, Kricheff II, Wolf AP. (1983) Computed tomography and positron emission transaxial tomography evaluations of normal aging and Alzheimer's disease. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 3 (3): 391-394

- Deibert DC und DeFronzo RA. (1980) Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J.Clin.Invest* 65 (3): 717-721
- Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. (1997) Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J.Am.Geriatr.Soc.* 45 (3): 321-328
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung), ÖSD (Österreichische Gesellschaft für Ernährung), SGE (Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung), SVE (Schweizerische Vereinigung für Ernährung). (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: Umschau/Braus.
- DGFF (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen Lipid-Liga e.V.) (2006) Vereinheitlichung von Referenzwerten für das Lipidprofil auf Laborberichten. http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51#index6
- Dou JT, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao WQ. (2005) Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn.Mem.* 12 (6): 646-655
- Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. (2005a) Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J.Nucl.Med.* 46 (10): 1625-1632
- Drzezga A, Riemenschneider M, Strassner B, Grimmer T, Peller M, Knoll A, Wagenpfeil S, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. (2005b) Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes. *Neurology* 64 (1): 102-107
- El Messari S, Ait-Ikhlef A, Ambroise DH, Penicaud L, Arluison M. (2002) Expression of insulin-responsive glucose transporter GLUT4 mRNA in the rat brain and spinal cord: an in situ hybridization study. *J.Chem.Neuroanat.* 24 (4): 225-242
- El Messari S, Leloup C, Quignon M, Brisorgueil MJ, Penicaud L, Arluison M. (1998) Immunocytochemical localization of the insulin-responsive glucose transporter 4 (Glut4) in the rat central nervous system. *J.Comp Neurol.* 399 (4): 492-512
- Elsas LJ, Acosta PB. (2006) Inherited Metabolic Disease: Amino Acids, Organic Acids, and Galactose. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p_909-959
- Ercan N, Nuttall FQ, Gannon MC, Redmon JB, Sheridan KJ. (1993) Effects of glucose, galactose, and lactose ingestion on the plasma glucose and insulin response in persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 42 (12): 1560-1567
- Erol A. (2008) An integrated and unifying hypothesis for the metabolic basis of sporadic Alzheimer's disease. *J.Alzheimers.Dis.* 13 (3): 241-253
- Erzigkeit H. (2001) SKT: Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Manual. Erlangen: Geromed GmbH
- Erzigkeit H, Lehfeld H, Pena-Casanova J, Bieber F, Yekrangi-Hartmann C, Rupp M, Rappard F, Arnold K, Hindmarch I. (2001) The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 12 (5): 348-358
- European Medicines Agency (2002) ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice.

- Fischer P, Bailer U, Hilger E, Leitner I. (2002) Depressive Pseudodemenzen. *Wien.Med. Wochenschr.* 152 (3-4): 62-65
- Fischer W, Weinland H. (1965) Stoffwechsel der Galaktose und ihrer Derivate. Stuttgart: Thieme.
- Fishel MA, Watson GS, Montine TJ, Wang Q, Green PS, Kulstad JJ, Cook DG, Peskind ER, Baker LD, Goldgaber D, Nie W, Asthana S, Plymate SR, Schwartz MW, Craft S. (2005) Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. *Arch.Neurol.* 62 (10): 1539-1544
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. (1991) Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 41 (7): 1006-1009
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.* 12 (3): 189-198
- Förstl H, Bickel H, Frölich L, Gertz HJ, Gutzmann H, Hörr R, Pantel J, Schmidt R, Schönknecht P, Ulm K, Werheid K. (2009a) MCI-plus: leichte kognitive Beeinträchtigung mit rascher Progredienz. Teil I: Prävention und Therapie. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 134 (1-2): 39-44
- Förstl H, Bickel H, Frölich L, Gertz HJ, Kurz A, Marksteiner J, Monsch AU, Pantel J, Schmidt R, Schönknecht P. (2008) Leichte kognitive Beeinträchtigung mit Vorzeichen rascher Verschlechterung. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 133 (9): 431-436
- Förstl H, Werheid K, Ulm K, Schönknecht P, Schmidt R, Pantel J, Hörr R, Gutzmann H, Gertz HJ, Frölich L, Bickel H. (2009b) MCI-plus: leichte kognitive Beeinträchtigung mit rascher Progredienz. Teil II: Biomarker und Untersuchungsmethoden. *Dtsch.Med. Wochenschr.* 134 (3): 88-91
- Foster NL, Chase TN, Mansi L, Brooks R, Fedio P, Patronas NJ, Di CG. (1984) Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann.Neurol.* 16 (6): 649-654
- Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B, Ober BA, Huesman RH, Derenzo SE. (1983) Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 7 (4): 590-598
- Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Turk A, Hoyer S, Zochling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J.Neural Transm.* 105 (4-5): 423-438
- Frölich L, Hoyer S. (2002) Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt* 73 (5): 422-427
- Frölich L, Padberg F. (2005) Allgemeine Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 193-233
- Fujisawa Y, Sasaki K, Akiyama K. (1991) Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. *Biol.Psychiatry* 30 (12): 1219-1228
- Fukuyama H, Ogawa M, Yamauchi H, Yamaguchi S, Kimura J, Yonekura Y, Konishi J. (1994) Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease: a PET study. *J.Nucl.Med.* 35 (1): 1-6
- Gabuzda D, Busciglio J, Chen LB, Matsudaira P, Yankner BA. (1994) Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and

- induces a potentially amyloidogenic derivative. *J.Biol.Chem.* 269 (18): 13623-13628
- Gabuzda D, Busciglio J, Yankner BA. (1993) Inhibition of beta-amyloid production by activation of protein kinase C. *J.Neurochem.* 61 (6): 2326-2329
- Gasparini L, Racchi M, Benussi L, Curti D, Binetti G, Bianchetti A, Trabucchi M, Govoni S. (1997) Effect of energy shortage and oxidative stress on amyloid precursor protein metabolism in COS cells. *Neurosci.Lett.* 231 (2): 113-117
- Gasparini L, Xu H. (2003) Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 26 (8): 404-406
- Gerok W, Blum HE. (1995) *Hepatology*. München: Urban und Schwarzenberg.
- Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, Bandinelli S, Lamponi M, Abbatecola AM, Zanetti O, Guralnik JM, Ferrucci L. (2005) Insulin resistance in cognitive impairment: the InCHIANTI study. *Arch.Neurol.* 62 (7): 1067-1072
- Gerozissis K. (2008) Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur.J.Pharmacol.* 585 (1): 38-49
- Gibson GE, Sheu KF, Blass JP. (1998) Abnormalities of mitochondrial enzymes in Alzheimer disease. *J.Neural Transm.* 105 (8-9): 855-870
- Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith RJ. (1993) Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *J.Clin.Invest* 91 (5): 2020-2030
- Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. (2006) Impaired brain glucose metabolism leads to Alzheimer neurofibrillary degeneration through a decrease in tau O-GlcNAcylation. *J.Alzheimers.Dis.* 9 (1): 1-12
- Gonzalez C, Martin T, Cacho J, Brenas MT, Arroyo T, Garcia-Berrocal B, Navajo JA, Gonzalez-Buitrago JM. (1999) Serum zinc, copper, insulin and lipids in Alzheimer's disease epsilon 4 apolipoprotein E allele carriers. *Eur.J.Clin.Invest* 29 (7): 637-642
- Gottstein U, Held K, Sebening H, Walpurger G. (1965) Der Glucoseverbrauch des menschlichen Gehirns unter dem Einfluss intravenöser Infusionen von Glucose, Glucagon und Glucose-Insulin. *Klin.Wochenschr.* 43 (18): 965-975
- Gould GW, Thomas HM, Jess TJ, Bell GI. (1991) Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. *Biochemistry* 30 (21): 5139-5145
- Griffith LS, Schmitz B. (1995) O-linked N-acetylglucosamine is upregulated in Alzheimer brains. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 213 (2): 424-431
- Gropper SS, Weese JO, West PA, Gross KC. (2000) Free galactose content of fresh fruits and strained fruit and vegetable baby foods: more foods to consider for the galactose-restricted diet. *J.Am.Diet.Assoc.* 100 (5): 573-575
- Grünblatt E, Salkovic-Petrisic M, Osmanovic J, Riederer P, Hoyer S. (2007) Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J.Neurochem.* 101 (3): 757-770
- Grunst S, Sure U. (2006) *Neurologie Psychiatrie: Lehrbuch für Pflegeberufe*. München: Elsevier, Urban und Fischer.
- Haber RS, Weinstein SP, O'Boyle E, Morgello S. (1993) Tissue distribution of the human GLUT3 glucose transporter. *Endocrinology* 132 (6): 2538-2543

- Hahn A, Ströhle A, Wolters M. (2006) Ernährung: physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie. 2. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft.
- Hallbach J. (2006) Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg.
- Haman GH, Liebetrau M. (2005) Vaskuläre Demenz. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 329-357
- Hampel H, Padberg F, Möller H. (2003) Alzheimer-Demenz. Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft.
- Hampel H, Görnitz A, Bürger K. (2005) Ätiologische Aspekte der LKB und deren klinische Relevanz. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 428-435
- Harding VJ, Grant GA. (1933) Metabolism of galactose. Cutaneous blood sugars after galactose ingestion. *J.Biol.Chem.* 99: 629-646
- Harr SD, Simonian NA, Hyman BT. (1995) Functional alterations in Alzheimer's disease: decreased glucose transporter 3 immunoreactivity in the perforant pathway terminal zone. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 54 (1): 38-41
- Hasselbalch SG, Knudsen GM, Videbaek C, Pinborg LH, Schmidt JF, Holm S, Paulson OB. (1999) No effect of insulin on glucose blood-brain barrier transport and cerebral metabolism in humans. *Diabetes* 48 (10): 1915-1921
- Haussinger D, Löffler G. (2007) Leber. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, Biochemie und Pathobiochemie. Heidelberg: Springer, S. 1083-1102
- Havrankova J, Schmechel D, Roth J, Brownstein M. (1978) Identification of insulin in rat brain. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 75 (11): 5737-5741
- Heidenreich KA, de VG, Gilmore PR. (1988) Functional properties of the subtype of insulin receptor found on neurons. *J.Neurochem.* 51 (3): 878-887
- Heinrich C, Arnold K, Lehfeld H, Hadler D. (1998) Eine Untersuchung von Reliabilität, Validität und Vergleichbarkeit der SKT-Testformen A und B anhand einer Stichprobe von Patienten mit Alzheimer-Demenz. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 3: 159-171
- Heitner J, Dickson D. (1997) Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study. *Neurology* 49 (5): 1306-1311
- Henderson JM, Kutner MH, Bain RP. (1982) First-order clearance of plasma galactose: the effect of liver disease. *Gastroenterology* 83 (5): 1090-1096
- Henneberg N, Hoyer S. (1995) Desensitization of the neuronal insulin receptor: a new approach in the etiopathogenesis of late-onset sporadic dementia of the Alzheimer type (SDAT)? *Arch.Gerontol.Geriatr.* 21 (1): 63-74
- Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, Schonknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zundorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schroder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. (2002) Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage.* 17 (1): 302-316
- Hindmarch I, Lehfeld H, de JP, Erzigkeit H. (1998) The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 9 Suppl 2: 20-26

- Hirnliga e.V. (2009) Alzheimer-Früherkennung in Memorykliniken/Gedächtnissprechstunden. <http://www.hirnliga.de/Frueherkennung/frueherkennung.html>
- Hirono N, Hashimoto M, Ishii K, Kazui H, Mori E. (2004) One-year change in cerebral glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 16 (4): 488-492
- Ho L, Qin W, Pompl PN, Xiang Z, Wang J, Zhao Z, Peng Y, Cambareri G, Rocher A, Mobbs CV, Hof PR, Pasinetti GM. (2004) Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 18 (7): 902-904
- Hofmann E. (2006) Biochemie systematisch. 4. Aufl. Bremen: Uni-Med.
- Holden HM, Rayment I, Thoden JB. (2003) Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *J.Biol.Chem.* 278 (45): 43885-43888
- Hom FG, Goodner CJ, Berrie MA. (1984) A [³H]2-deoxyglucose method for comparing rates of glucose metabolism and insulin responses among rat tissues in vivo. Validation of the model and the absence of an insulin effect on brain. *Diabetes* 33 (2): 141-152
- Hong M, Lee VM. (1997) Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J.Biol.Chem.* 272 (31): 19547-19553
- Hopkins DF, Williams G. (1997) Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabet.Med.* 14 (12): 1044-1050
- Horn JL. (1968) Organization of abilities and the development of intelligence. *Psychol. Rev.* 75 (3): 242-259
- Hoyer A, Bardenheuer HJ, Martin E, Plaschke K. (2005) Amyloid precursor protein (APP) and its derivatives change after cellular energy depletion. An in vitro-study. *J.Neural Transm.* 112 (2): 239-253
- Hoyer S. (1992) Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. Studies in early-onset and late-onset cases. *Mol.Chem.Neuropathol.* 16 (3): 207-224
- Hoyer S. (1993) Abnormalities in brain glucose utilization and its impact on cellular and molecular mechanisms in sporadic dementia of Alzheimer type. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 695: 77-80
- Hoyer S. (1996) Oxidative metabolism deficiencies in brains of patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol.Scand.Suppl* 165: 18-24
- Hoyer S. (2002) The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J.Neural Transm.* 109 (3): 341-360
- Hoyer S, Henneberg N, Knapp S, Lannert H, Martin E. (1996) Brain glucose metabolism is controlled by amplification and desensitization of the neuronal insulin receptor. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 777: 374-379
- Hoyer S, Nitsch R. (1989) Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early-onset dementia of Alzheimer type. *J.Neural Transm.* 75 (3): 227-232
- Hoyer S, Prem L, Sorbi S, Amaducci L. (1993) Stimulation of glycolytic key enzymes in cerebral cortex by insulin. *Neuroreport* 4 (7): 991-993
- Hoyer S, Riederer P. (2003) Pathomechanismen und hypothesengeleitete Therapieoptionen bei der Spätform der Alzheimerkrankheit. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* 71 Suppl 1: S16-S26

- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br.J.Psychiatry* 140: 566-572
- Hyman BT, Gomez-Isla T, Rebeck GW, Briggs M, Chung H, West HL, Greenberg S, Mui S, Nichols S, Wallace R, Growdon JH. (1996) Epidemiological, clinical, and neuropathological study of apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 802: 1-5
- Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, Rapoport SI, Schapiro MB, Horwitz B. (1998) Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 50 (6): 1585-1593
- Ihl R, Frölich L, Dierks T, Martin EM, Maurer K. (1992) Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res.* 44 (2): 93-106
- Ihl R, Grass-Kapanke B, Janner M, Weyer G. (1999) Neuropsychometric tests in cross sectional and longitudinal studies - a regression analysis. *Pharmacopsychiatry* 32 (6): 248-254
- Institute of Medicine (1998) Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. A report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=6015#toc
- Iqbal K, Alonso AC, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I. (2005) Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim.Biophys.Acta* 1739 (2-3): 198-210
- Ivangoff P, Armbruster R, Enz A, Meier-Ruge W, Sandoz P. (1980) Glycolytic enzymes from human autoptic brain cortex: normally aged and demented cases. In: Roberts PJ, *Biochemistry of dementia*. London: Wiley, p. 258-262
- Ivemeyer D, Zerfaß R (2006) *Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser*. München; Jena: Elsevier, Urban und Fischer.
- Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. (2004) Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 53 (2): 474-481
- Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. (2006) Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 77 (4): 429-438
- Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson AS. (2001) Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychol.Med.* 31 (3): 441-449
- Kalaria RN, Harik SI. (1989) Abnormalities of the glucose transporter at the blood-brain barrier and in brain in Alzheimer's disease. *Prog.Clin.Biol.Res.* 317: 415-421
- Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int.J.Geriatr.Psychiatry* 19 (2): 136-143
- Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz G. (1995) Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 28 (4): 125-133
- Kehoe PG, Russ C, Mcllory S, Williams H, Holmans P, Holmes C, Liolitsa D, Vahidassr D, Powell J, McGleenon B, Liddell M, Plomin R, Dynan K, Williams N, Neal J, Cairns NJ, Wilcock G, Passmore P, Lovestone S, Williams J, Owen MJ. (1999)

- Variation in DCP1, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease. *Nat.Genet.* 21 (1): 71-72
- Keiding S. (1988) Galactose clearance measurements and liver blood flow. *Gastroenterology* 94 (2): 477-481
- Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F. (2000) DemTect. Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho* 26 (6): 343-347
- Kilander L, Boberg M, Lithell H. (1993) Peripheral glucose metabolism and insulin sensitivity in Alzheimer's disease. *Acta Neurol.Scand.* 87 (4): 294-298
- Kim HO, Hartnett C, Scaman CH. (2007) Free galactose content in selected fresh fruits and vegetables and soy beverages. *J.Agric.Food Chem.* 55 (20): 8133-8137
- Klein J. (2000) Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J.Neural Transm.* 107 (8-9): 1027-1063
- Koch HJ, Gürtler K, Szecsey A. (2005) Correlation of MMSE, SKT and clock test scores in patients with mild and moderate dementia. *Nagoya J.Med.Sci.* 67 (3-4): 93-99
- Kratz B, Schröder J, Pantel J, Weimer D, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. (1998) Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter. Ergebnisse einer gerontologischen Untersuchung. *Nervenarzt* 69 (11): 975-982
- Kurz A, Ceballos-Baumann A, Diehl J. (2005) Andere neurodegenerative Demenzursachen. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 358-387
- Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, Kervinen K, Kesaniemi YA, Riekkinen PJ, Laakso M. (1997) Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 315 (7115): 1045-1049
- Landfield PW, Eldridge JC. (1994) The glucocorticoid hypothesis of age-related hippocampal neurodegeneration: role of dysregulated intraneuronal calcium. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 746: 308-321
- Lannert H, Hoyer S. (1998) Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav.Neurosci.* 112 (5): 1199-1208
- Laubner K, Seufert J. (2007) Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Internist (Berl)* 48 (3): 297-308
- Lautala P, Martin JM. (1981) Glucose metabolism in rat hypothalamus. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 98 (4): 481-487
- Lautenschlager NT, Riemenschneider M, Drzezga A, Kurz AF. (2001) Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging and biochemical findings. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 12 (6): 379-386
- Lehfeld H, Ihl R, Schweizer A, Steinwachs K, Frölich L, Gutzmann H, Blaha L, Kügler C, Steiner I, Jentzsch J, Schmidt K-H, Fischer W, Kagerbauer A-M, Bürger G, Autenrieth T, Heinrich C, Möslers T, Zimmermann P, Horn R, Kinzler E, Schubert H, Lehmann E, Erzigkeit H. (1999) Psychometrische Schweregradbeurteilung bei dementiellen Erkrankungen: Ein Vergleich von MMST, ADAS, BCRS und SKT. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 10, No. 4: 187-202
- Lehfeld H, Erzigkeit H. (1997) The SKT - a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. *Int.Psychogeriatr.* 9 Suppl 1: 115-121

- Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, Kanowski S, Wied V, Pittas J, Tsolaki M, Robert PH, Hulla F, Heining K, Erzigkeit H. (1997) Informant-rated activities-of-daily-living (ADL) assessments: results of a study of 141 items in the U.S.A., Germany, Russia, and Greece from the International ADL Scale Development Project. *Alzheimer Dis.Assoc. Disord.* 11 Suppl 4: S39-S44
- Lehrl S. (1989) Manual zum MWT-B. Erlangen: Perimed-spitta.
- Lehrl S, Gallwitz A, Blaha L, Fischer B. (1989) Geistige Leistungsfähigkeit. Theorie und Messung der biologischen Intelligenz mit dem Kurztest KAI. Vless-Verlag.
- Lehrl S, Daun H, Schmidt R. (1971) Eine Abwandlung des HAWIE-Wortschatztests als Kurztest zur Messung der Intelligenz Erwachsener. *Arch.Psychiatr.Nervenkr.* 214 (4): 353-364
- Lehrl S, Triebig G, Fischer B. (1995) Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol.Scand.* 91 (5): 335-345
- Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. (1997) Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am.J.Epidemiol.* 145 (4): 301-308
- Leloup C, Arluison M, Kassis N, Lepetit N, Cartier N, Ferre P, Penicaud L. (1996) Discrete brain areas express the insulin-responsive glucose transporter GLUT4. *Brain Res. Mol.Brain Res.* 38 (1): 45-53
- Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. (2006) Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J.Alzheimers.Dis.* 9 (1): 13-33
- Levy R. (1994) Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int. Psychogeriatr.* 6 (1): 63-68
- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. (1994) Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am.J.Clin.Nutr.* 60 (1): 2-11
- Liolitsa D, Powell J, Lovestone S. (2002) Genetic variability in the insulin signalling pathway may contribute to the risk of late onset Alzheimer's disease. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry* 73 (3): 261-266
- Liu G, Hale GE, Hughes CL. (2000) Galactose metabolism and ovarian toxicity. *Reprod. Toxicol.* 14 (5): 377-384
- Löffler G. (2007) Biosynthese von Kohlenhydraten. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, *Biochemie und Pathobiochemie.* Heidelberg: Springer, S. 539-552
- Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. (2007) Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch.Neurol.* 64 (4): 570-575
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. (2004) Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 63 (7): 1187-1192
- Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. (2001) Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am.J. Epidemiol.* 154 (7): 635-641
- Lundquist F. (1966) Metabolism of carbohydrates in the normal liver and under the influence of ethanol and hormones. *Scand J Clin Lab Invest.* 92: 46-59
- Maercker A. (2002) Psychologie des höheren Lebensalters. Grundlagen der Alterspsychotherapie und klinische Gerontopsychologie. In: Maercker A, *Alterspsychotherapie und klinische Gerontopsychologie.* Berlin: Springer, S. 1-58

- Maier W. (2007) Das Kompetenznetz Demenzen. *Nervenheilkunde* 26: 641
- Manning CA, Ragozzino ME, Gold PE. (1993) Glucose enhancement of memory in patients with probable senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol.Aging* 14 (6): 523-528
- Marcus DL, de Leon MJ, Goldman J, Logan J, Christman DR, Wolf AP, Fowler JS, Hunter K, Tsai J, Pearson J. (1989) Altered glucose metabolism in microvessels from patients with Alzheimer's disease. *Ann.Neurol.* 26 (1): 91-94
- Marcus J, Popko B. (2002) Galactolipids are molecular determinants of myelin development and axo-glial organization. *Biochim.Biophys.Acta* 1573 (3): 406-413
- Marcusson J, Rother M, Kittner B, Rossner M, Smith RJ, Babic T, Folnegovic-Smalc V, Moller HJ, Labs KH. (1997) A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. The European Propentofylline Study Group. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 8 (5): 320-328
- Marfaing P, Penicaud L, Broer Y, Mraovitch S, Calando Y, Picon L. (1990) Effects of hyperinsulinemia on local cerebral insulin binding and glucose utilization in normoglycemic awake rats. *Neurosci.Lett.* 115 (2-3): 279-285
- Markowitsch HJ, Calabrese P. (2003) Neuropsychologie des Gedächtnisses. In: Förstl H, *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie.* 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 75-86
- Masuhr KF, Neumann M. (2007) *Neurologie.* 6. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme
- Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L. (1997) Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J.Psychiatr.Res.* 31 (6): 645-655
- Meier-Ruge W, Bertoni-Freddari C. (1996) The significance of glucose turnover in the brain in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's disease. *Rev.Neurosci.* 7 (1): 1-19
- Meier-Ruge W, Bertoni-Freddari C, Iwangoff P. (1994a) Changes in brain glucose metabolism as a key to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Gerontology* 40 (5): 246-252
- Meier-Ruge W, Iwangoff P, Bertoni-Freddari C. (1994b) What is primary and what secondary for amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 719: 230-237
- Meier-Ruge WA und Bertoni-Freddari C. (1997) Pathogenesis of decreased glucose turnover and oxidative phosphorylation in ischemic and trauma-induced dementia of the Alzheimer type. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 826: 229-241
- Melchinger H, Machleidt W. (2005) Hausärztliche Versorgung von Demenzkranken. Analyse der Ist-Situation und Ansätze für Qualifizierungsmaßnahmen. *Nervenheilkunde* 24: 493-498
- Meneilly GS, Hill A. (1993) Alterations in glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J.Am.Geriatr.Soc.* 41 (7): 710-714
- Messier C. (2004) Glucose improvement of memory: a review. *Eur.J.Pharmacol.* 490 (1-3): 33-57
- Messier C, Gagnon M. (1996) Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer's disease and diabetes. *Behav.Brain Res.* 75 (1-2): 1-11

- Messier C, Teutenberg K. (2005) The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast.* 12 (4): 311-328
- Mielke JG, Taghibiglou C, Liu L, Zhang Y, Jia Z, Adeli K, Wang YT. (2005) A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. *J.Neurochem.* 93 (6): 1568-1578
- Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Vargas C, Gomez P, de BF, Gomez-Escalonilla C, Zurdo M, Tallon A, Martinez-Salio A, Porta-Etessam J, Villanueva C, Arenas J. (2002) Cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol.Scand.* 106 (6): 347-350
- Moreira PI, Santos MS, Seica R, Oliveira CR. (2007) Brain mitochondrial dysfunction as a link between Alzheimer's disease and diabetes. *J.Neurol.Sci.* 257 (1-2): 206-214
- Mosconi L. (2005) Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur.J.Nucl. Med.Mol.Imaging* 32 (4): 486-510
- Mosetter K, Reutter W. (2007) Insulin und Insulinresistenz im Gehirn. *Schweiz.Zschr. GanzheitsMedizin* 19 (3): 138-141
- Mueckler M. (1994) Facilitative glucose transporters. *Eur.J.Biochem.* 219 (3): 713-725
- Mumenthaler M, Mattle H. (2002) *Neurologie.* Stuttgart; New York: Thieme.
- Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. (2000) Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 283 (12): 1571-1577
- Neumann J, Wolfram H. (1978) Anwendung des MWT zur Erfassung des prämorbidem Intelligenzniveaus. *Psychiatr.Neurol.Med.Psychol. (Leipz.)* 30 (12): 721-730
- Nitsch R, Hoyer S. (1991) Local action of the diabetogenic drug, streptozotocin, on glucose and energy metabolism in rat brain cortex. *Neurosci.Lett.* 128 (2): 199-202
- Nitsch RM, Blusztajn JK, Pittas AG, Slack BE, Growdon JH, Wurtman RJ. (1992) Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain. *Proc.Natl. Acad.Sci. U.S.A* 89 (5): 1671-1675
- Nygård L. (2003) Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurol.Scand. Suppl* 179: 42-46
- O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Fellows JL, Miller ND, Roth M. (1990) A follow-up study of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiatr.Scand.* 81 (1): 78-82
- O'Connor DW, Pollitt PA, Jones BJ, Hyde JB, Fellowes JL, Miller ND. (1991) Continued clinical validation of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. *Acta Psychiatr.Scand.* 83 (1): 41-45
- Odetti P, Piccini A, Giliberto L, Borghi R, Natale A, Monacelli F, Marchese M, Assini A, Colucci M, Cammarata S, Tabaton M. (2005) Plasma levels of insulin and amyloid beta 42 are correlated in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment. *J.Alzheimers.Dis.* 8 (3): 243-245
- Ott A, Stolk RP, Hofman A, van HF, Grobbee DE, Breteler MM. (1996) Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 39 (11): 1392-1397

- Overall JE, Schaltenbrand R. (1992) The SKT neuropsychological test battery. *J.Geriatri. Psychiatry Neurol.* 5 (4): 220-227
- Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso A, Solfrizzi V. (2006) Prevalence rates of mild cognitive impairment subtypes and progression to dementia. *J.Am. Geriatr.Soc.* 54 (9): 1474-1475
- Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Gadaleta A, Frisardi V, Santamato A, Capurso A, Solfrizzi V. (2008) Mild cognitive impairment: dementia risk factor or high-risk state for progression to dementia? *J.Am.Geriatri.Soc.* 56 (7): 1367-1369
- Papassotiropoulos A, Hock C, Nitsch RM. (2003) Genetik gerontopsychiatrischer Erkrankungen. In: Förstl H, Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. 27-36
- Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. (2002) Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51 (4): 1256-1262
- Pelligrino DA, Miletich DJ, Albrecht RF. (1987) Effect of superfused insulin on cerebral cortical glucose utilization in awake goats. *Am.J.Physiol* 253 (4 Pt 1): E418-E427
- Pentzek M, Fuchs A, Abholz HH. (2005) Die Einstellungen der Hausärzte zu Demenzen. *Nervenheilkunde* 24: 499-506
- Pernecky R. (2003) Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störung und der leichtgradigen Demenz. *Akt Neurol* (2003): 114-117
- Peskind ER, Elrod R, Dobie DJ, Pascualy M, Petrie E, Jensen C, Brodtkin K, Murray S, Veith RC, Raskind MA. (1998) Cerebrospinal fluid epinephrine in Alzheimer's disease and normal aging. *Neuropsychopharmacology* 19 (6): 465-471
- Petersen RC. (2003) Conceptual Overview. In: Petersen RC, Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease. Oxford: Oxford University Press, p. 1-14
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. (2001a) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 58 (12): 1985-1992
- Petersen RC, Morris JC. (2005) Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch.Neurol.* 62 (7): 1160-1163
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. (2001b) Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56 (9): 1133-1142
- Petry KG, Reichardt JK. (1998) The fundamental importance of human galactose metabolism: lessons from genetics and biochemistry. *Trends Genet.* 14 (3): 98-102
- Plaschke K, Müller D, Hoyer S. (1996) Effect of adrenalectomy and corticosterone substitution on glucose and glycogen metabolism in rat brain. *J.Neural Transm.* 103 (1-2): 89-100
- Plum L, Belgardt BF, Bruning JC. (2006) Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J.Clin.Invest* 116 (7): 1761-1766
- Poeck K, Hacke W. (2006) *Neurologie.* 12. Aufl. Heidelberg: Springer

- Porte D, Jr., Baskin DG, Schwartz MW. (2005) Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes* 54 (5): 1264-1276
- Prasannan KG. (1972) Effect of insulin on glucose metabolism in cerebral cortex slices under aerobic and anerobic conditions. *J.Neurochem.* 19 (7): 1825-1828
- Razay G, Wilcock GK. (1994) Hyperinsulinaemia and Alzheimer's disease. *Age Ageing* 23 (5): 396-399
- Reagan LP. (2002) Glucose, stress, and hippocampal neuronal vulnerability. *Int.Rev. Neurobiol.* 51: 289-324
- Rehner G, Daniel H. (2002) *Biochemie der Ernährung*. 2. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akad. Verlag.
- Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, Saunders AM, Hardy J. (2004) Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 101 (1): 284-289
- Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, de Leon MJ. (2008) Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *Int.Psychogeriatr.* 20 (1): 18-31
- Reisberg B, Gauthier S. (2008) Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int.Psychogeriatr.* 20 (1): 1-16
- Reiss AB. (2005) Cholesterol and apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Am.J.Alzheimers. Dis.Other Demen.* 20 (2): 91-96
- Renz H. (2003) *Integrative klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin: Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie*. Berlin; New York: de Gruyter.
- Reutter W. Persönliche Mitteilung vom 13.3.2009
- Ritchie K, Artero S, Touchon J. (2001) Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 56 (1): 37-42
- Rizza R, Haymond M, Cryer P, Gerich J. (1979) Differential effects of epinephrine on glucose production and disposal in man. *Am.J.Physiol* 237 (4): E356-E362
- Roder HM, Eden PA, Ingram VM. (1993) Brain protein kinase PK40erk converts TAU into a PHF-like form as found in Alzheimer's disease. *Biochem.Biophys.Res. Commun.* 193 (2): 639-647
- Roder HM, Ingram VM. (1991) Two novel kinases phosphorylate tau and the KSP site of heavy neurofilament subunits in high stoichiometric ratios. *J.Neurosci.* 11 (11): 3325-3343
- Roe JH, Schwartzman AS. (1932) Galactose tolerance of normal and diabetic subjects, and the effect of insulin upon galactose metabolism. *J.Biol.Chem.* 96: 717-735
- Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. (2008) Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 71(14):1065-1071
- Ryan CM, Geckle M. (2000) Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res.Rev.* 16 (5): 308-315
- Sabayan B, Foroughinia F, Mowla A, Borhanhaghghi A. (2008) Role of insulin metabolism disturbances in the development of Alzheimer disease: mini review. *Am.J.Alzheimers.Dis.Other Demen.* 23 (2): 192-199

- Sakoda H, Ogihara T, Anai M, Funaki M, Inukai K, Katagiri H, Fukushima Y, Onishi Y, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. (2000) Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. *Diabetes* 49 (10): 1700-1708
- Salkovic-Petrusic M, Hoyer S. (2007) Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. *J.Neural Transm.Suppl* (72): 217-233
- Sankar R, Thamocharan S, Shin D, Moley KH, Devaskar SU. (2002) Insulin-responsive glucose transporters-GLUT8 and GLUT4 are expressed in the developing mammalian brain. *Brain Res.Mol.Brain Res.* 107 (2): 157-165
- Scheurich A, Muller MJ, Siessmeier T, Bartenstein P, Schmidt LG, Fellgiebel A. (2005) Validating the DemTect with 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography as a sensitive neuropsychological screening test for early alzheimer disease in patients of a memory clinic. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 20 (5): 271-277
- Schmidt E, Schmidt FW, Manns MP. (2000) *Lebererkrankungen: Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie.* Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft.
- Schneider LS. (2001) Assessing outcomes in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 15 Suppl 1: S8-18
- Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, Kondo T, Alber J, Galldiks N, Kustermann E, Arndt S, Jacobs AH, Krone W, Kahn CR, Bruning JC. (2004) Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc. Natl.Acad.Sci.U.S.A* 101 (9): 3100-3105
- Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, Raffa RB. (2000) Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 24 (8): 855-872
- Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. (2001) The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 50 (10): 2203-2209
- Selkoe DJ. (2001) Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* 81 (2): 741-766
- Simpson IA, Chundu KR, vies-Hill T, Honer WG, Davies P. (1994) Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann.Neurol.* 35 (5): 546-551
- Sims NR, Bowen DM, Davison AN. (1981) [14C]acetylcholine synthesis and [14C]carbon dioxide production from [U-14C]glucose by tissue prisms from human neocortex. *Biochem.J.* 196 (3): 867-876
- Sims NR, Bowen DM, Smith CC, Flack RH, Davison AN, Snowden JS, Neary D. (1980) Glucose metabolism and acetylcholine synthesis in relation to neuronal activity in Alzheimer's disease. *Lancet* 1 (8164): 333-336
- Solano DC, Sironi M, Bonfini C, Solerte SB, Govoni S, Racchi M. (2000) Insulin regulates soluble amyloid precursor protein release via phosphatidyl inositol 3 kinase-dependent pathway. *FASEB J.* 14 (7): 1015-1022
- Sorbi S, Fani C, Piacentini S, Giannini E, Amaducci L. (1986) Energy metabolism in demented brain. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry* 10 (3-5): 591-597
- Staiger H, Stefan N, Kellerer M, Häring HU. (2007) Die schnelle Stoffwechselregulation. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, *Biochemie und Pathobiochemie.* Heidelberg: Springer, S. 810-839

- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. (2003) DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin.Chem.Lab Med.* 41 (11): 1392-1403
- Statistisches Bundesamt (2008) Datenreport 2008. Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms-/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Querschnittsveroeffentlichungen/Datenreport/Downloads/Datenreport2008,property=file.pdf>
- Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. (2005) Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J.Alzheimers.Dis.* 7 (1): 63-80
- Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. (2005) Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 54 (2): 333-339
- Stolk RP, Breteler MM, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, Hofman A. (1997) Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* 20 (5): 792-795
- Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. (1997) Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20 (3): 438-445
- Strittmatter WJ, Roses AD. (1996) Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annu. Rev.Neurosci.* 19: 53-77
- Stuart CA, Wen G, Gustafson WC, Thompson EA. (2000) Comparison of GLUT1, GLUT3, and GLUT4 mRNA and the subcellular distribution of their proteins in normal human muscle. *Metabolism* 49 (12): 1604-1609
- Suzuki K, Fujino R. (1986) Alteration in activities of Na,K, ATPase, sugar transport, and insulin receptors in erythrocytes from hyperthyroid patients. *Metabolism* 35 (4): 371-377
- Swaab DF, Raadsheer FC, Endert E, Hofman MA, Kamphorst W, Ravid R. (1994) Increased cortisol levels in aging and Alzheimer's disease in postmortem cerebrospinal fluid. *J.Neuroendocrinol.* 6 (6): 681-687
- Takezako T, Saku K, Zhang B, Ou J, Bai H, Imai K, Jimi S, Shirai K, Arakawa K. (1999) Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and insulin resistance in patients with angina pectoris. *Am.J.Hypertens.* 12 (3): 291-297
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St George-Hyslop PH. (1996) Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 46 (3): 661-665
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J.Am.Geriatr.Soc.* 40 (9): 922-935
- Troyer AK. (2004) DemTect effective in screening for mild cognitive impairment and mild dementia. *Evid.Based.Ment.Health* 7 (3): 70
- Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, Stumvoll M, Porubská K, Frost R, Marx H, Klose B, Lutzenberger W, Birbaumer N, Haring HU, Fritsche A. (2006) The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 103 (32): 12103-12108

- Uemura E, Greenlee HW. (2006) Insulin regulates neuronal glucose uptake by promoting translocation of glucose transporter GLUT3. *Exp.Neurol.* 198 (1): 48-53
- Vanhanen M, Soininen H. (1998) Glucose intolerance, cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr.Opin.Neurol.* 11 (6): 673-677
- Vannucci SJ, Koehler-Stec EM, Li K, Reynolds TH, Clark R, Simpson IA. (1998) GLUT4 glucose transporter expression in rodent brain: effect of diabetes. *Brain Res.* 797 (1): 1-11
- Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. (1997) Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia* 21 (1): 2-21
- Volkert D. (2004) Leitlinie Enterale Ernährung der DGEM und DGG. Ernährungszustand, Energie- und Substratstoffwechsel im Alter. *Aktuel.Ernaehr.Med* (29): 190-197
- Walter J, Haass C. (2005) Zellbiologische Grundlagen der Alzheimer-Demenz. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 234-247
- Walter J, Haass C. (2003) Molekulare Zellbiologie der Alzheimer-Demenz. In: Förstl H, Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 37-45
- Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. (2005) Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am.J.Geriatr. Psychiatry* 13 (11): 950-958
- Watson GS, Craft S. (2003) The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS.Drugs* 17 (1): 27-45
- Watson GS, Craft S. (2004) Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur.J.Pharmacol.* 490 (1-3): 97-113
- Webster MT, Pearce BR, Bowen DM, Francis PT. (1998) The effects of perturbed energy metabolism on the processing of amyloid precursor protein in PC12 cells. *J.Neural Transm.* 105 (8-9): 839-853
- Wegener B. (2003) Zur Diskussion: Kritische Anmerkungen zur Anwendung des Mini-Mental-Status-Tests. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 16 (4): 153-157
- Weltgesundheitsorganisation (2002) Dilling, H (Hrsg.) Lexikon zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Begriffe der Psychiatrie und der seelischen Gesundheit, insbesondere auch des Missbrauchs psychotroper Substanzen sowie der transkulturellen Psychiatrie. Bern: Huber.
- Weltgesundheitsorganisation (2005) Dilling, H (Hrsg.) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber.
- Wick AN, Drury DR. (1953) Action of insulin on volume of distribution of galactose in the body. *Am.J.Physiol* 173 (2): 229-232
- Wiesinger H, Hamprecht B, Dringen R. (1997) Metabolic pathways for glucose in astrocytes. *Glia* 21 (1): 22-34
- Williams CA. (1986) Metabolism of lactose and galactose in man. *Prog.Biochem. Pharmacol.* 21: 219-247

- Williams CA, Phillips T, Macdonald I. (1983) The influence of glucose on serum galactose levels in man. *Metabolism* 32 (3): 250-256
- Wilson CM, Mitsumoto Y, Maher F, Klip A. (1995) Regulation of cell surface GLUT1, GLUT3, and GLUT4 by insulin and IGF-I in L6 myotubes. *FEBS Lett.* 368 (1): 19-22
- Winkler K, Henriksen JH, Tygstrup N. (1993) Hepatic, renal, and total body galactose elimination in the pig. *Am.J.Physiol* 265 (1 Pt 1): G9-14
- Winograd CH, Jacobson DH, Minkoff JR, Peabody CA, Taylor BS, Widrow L, Yesavage JA. (1991) Blood glucose and insulin response in patients with senile dementia of the Alzheimer's type. *Biol.Psychiatry* 30 (5): 507-511
- Wirth R, Bauer JM, Sieber CC. (2007) Cognitive function, body weight and body composition in geriatric patients. *Z.Gerontol.Geriatri.* 40 (1): 13-20
- Wozniak M, Rydzewski B, Baker SP, Raizada MK. (1993) The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochem.Int.* 22 (1): 1-10
- Yankner BA. (1996) Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron* 16 (5): 921-932
- Zarkovic M, Beleslin B, Ciric J, Penezic Z, Stojkovic M, Trbojevic B, Drezgic M, Savic S. (2008) Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: a time frame. *J.Endocrinol.Invest* 31 (3): 238-242
- Zaudig M. (1995) Demenz und "leichte kognitive Beeinträchtigung" im Alter: Diagnostik, Früherkennung und Therapie. Bern: Huber.
- Zaudig M. (1999) Die "Leichte Kognitive Beeinträchtigung" im Alter. In: Müller WE, Dementielle Erkrankungen: Erkennen und Behandeln. Neu-Isenburg: LinguaMed-VerlagsGmbH, S. 35-62
- Zaudig M. (2005a) Aktuelle Konzepte der LKB. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 417-420
- Zaudig M. (2005b) Begriffsbestimmungen und Stadieneinteilung. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 411-413
- Zaudig M. (2005c) Differenzialdiagnose. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 423
- Zaudig M. (2005d) Epidemiologische Aspekte der LKB und deren prognostische Relevanz. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 436-439
- Zaudig M. (2005e) Klinik der LKB. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 415-416
- Zaudig M, Möller H-J. (2005a) Historischer Hintergrund, Klinik und Verlauf der Alzheimer-Demenz. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 187-192
- Zaudig M, Möller H-J. (2005b) Klinik, Diagnose, Psychometrie und Differenzialdiagnose der Alzheimer-Demenz. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 171-186

- Zaudig M. (2005f) Diagnostik und Klassifikation psychischer Störungen im Alter. In: Bergener M, Hampel H, Möller H-J, Zaudig M, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, S. 63-68
- Zhao FQ, Keating AF. (2007) Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr.Genomics* 8 (2): 113-128
- Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon MJ, Alkon DL. (1999) Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J.Biol.Chem.* 274 (49): 34893-34902
- Zhu X, Perry G, Smith MA. (2005) Insulin signaling, diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease. *J.Alzheimers.Dis.* 7 (1): 81-84

7. Anhang

7.1. Teilnehmerinformation	147
7.2. Einwilligungserklärung	152
7.3. Aufnahmefragebogen	153
7.4. Teilnehmer-Dokumentationsbogen zur Anfangsuntersuchung	159
7.5. Teilnehmer-Dokumentationsbogen zur Abschlussuntersuchung	164
7.6. DemTect	168
7.6.1. Protokollblatt	168
7.6.2. Umrechnungstabellen	170
7.7. SKT	171
7.7.1. Protokollblatt	171
7.7.2. Normwert-Tabellen	172
7.8. MMST	173
7.9. MWT-B	175
7.9.1. Formular	175
7.9.2. Normentabelle	177
7.10.KAI	178
7.10.1. Protokollblatt	178
7.10.2. Zuordnung der Kurzspeicherkapazitätswerte zu IQ-Punkten	179
7.11.Klinisch-chemische Untersuchungsverfahren	180
7.11.1. Bestimmung von Gesamtcholesterol	180
7.11.2. Bestimmung von LDL-Cholesterol	180
7.11.3. Bestimmung von HDL-Cholesterol	181
7.11.4. Bestimmung der Triglyzeride	181
7.11.5. Bestimmung von Insulin	182
7.11.6. Bestimmung der Nüchtern glukose	182
7.11.7. Bestimmung von Galaktose	183
7.11.8. Bestimmung der β -Amyloide	183
7.11.9. Bestimmung des ApoE-Polymorphismus	183
7.12.Lebenslauf	184
7.13.Danksagung	185

7.1. Teilnehmerinformation

Beispielhaft ist hier der Text der Teilnehmerinformation abgedruckt, die während der ersten Rekrutierungsphase verwendet wurde. Für die Rekrutierung der folgenden Gruppen wurden die Daten im Text entsprechend angepasst.

Information für Studienteilnehmer

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir freuen uns, dass Sie sich für eine Teilnahme an unserer Ernährungsstudie interessieren. Dies ist wichtig, da ohne die Bereitschaft von Freiwilligen keine neuen Erkenntnisse über die Wirkung von Nahrungsinhaltsstoffen auf die Gesunderhaltung gewonnen werden können. In der geplanten Studie mit dem Titel

Ernährungsphysiologische Studie zur Beeinflussung von altersabhängigen kognitiven Beeinträchtigungen durch Galactose

soll bei Personen mit Vorstufen bzw. dem Anfangsstadium der Alzheimer-Demenz untersucht werden, inwieweit sich die gezielte Zufuhr von Galactose positiv auswirkt. Galactose ist ein natürlich in Lebensmitteln vorkommender Zucker.

Diese Untersuchung wird unter Berücksichtigung aller ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen durchgeführt, die in der Europäischen Gemeinschaft für Studien gelten. Der Leiter der Studie, Prof. Dr. A. Hahn, übernimmt die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der Untersuchung.

Wissenschaftlicher Hintergrund zur Durchführung der Studie

Dass die Leistungsfähigkeit des Gehirns mit zunehmendem Alter langsam abnimmt, ist normal. Wenn die Gedächtnisleistung und die Fähigkeit zum abstrakten Denken und Schlussfolgern jedoch über ein bestimmtes Maß hinaus absinkt, spricht man von leichter kognitiver Beeinträchtigung. Dies ist ein Zustand, der mit einem erhöhten Risiko für Alzheimer einhergeht bzw. eine Vorstufe dieser Krankheit darstellen kann. Für diese Erkrankung gibt es zurzeit leider kein Medikament, das die Ursachen behandeln und damit die Krankheit heilen könnte. Es ist jedoch wichtig, Alzheimer so früh wie möglich zu erkennen, da der Verlauf der Krankheit dann abgemildert werden kann.

Es gibt Hinweise, dass der spezielle Zucker Galactose die Verschlechterung der Gehirnleistung und den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung bremsen kann. Die Versorgung des Gehirns mit Energie ist äußerst wichtig für dessen Gesunderhaltung

und Leistungsfähigkeit. Sie wird normalerweise durch den Zucker Glucose gewährleistet. Hierfür wiederum ist der Botenstoff Insulin nötig. Bei der Alzheimer-Erkrankung und deren Vorstufen ist die Energieversorgung des Gehirns gestört. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass der Botenstoff Insulin seine Funktion im Gehirn nicht mehr ausüben kann.

Der Zucker Galactose, der in geringen Mengen z. B. in Milch enthalten ist, kann hier eventuell helfen. Denn Galactose kann ohne die Hilfe von Insulin ins Gehirn gelangen und dort die Energieversorgung verbessern. Durch eine verbesserte Energieversorgung werden die Gehirnzellen vor Schädigung geschützt und können ihre Funktion besser erfüllen.

In diesem Zusammenhang steht auch die von uns geplante Studie: Hier soll untersucht werden, wie sich eine Ergänzung der Nahrung mit Galactose auf die geistige Leistungsfähigkeit und die Alltagskompetenzen von Personen mit kognitiver Beeinträchtigung auswirkt.

Was wird gemacht?

Um die Wirkung der Galactose auf die Gehirnfunktion zu überprüfen, sollen etwa 100 Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung bzw. leichter Alzheimer-Erkrankung für 6 Monate das Prüfpräparat (reine Galactose) einnehmen. Die geistige Leistungsfähigkeit wird vor, während und nach dieser Testphase durch mehrere kurze kognitive Tests erfasst.

Da die Gehirnleistung auch durch die Versorgung mit anderen Nährstoffen beeinflusst werden kann, soll der Nährstoff-Status der Studienteilnehmer zu Beginn und am Ende der Testphase mittels einer Blutanalyse überprüft werden. Hier werden beispielsweise die Versorgung mit Vitamin B₁₂ und E gemessen.

Weiterhin erhält eine Ihnen nahe stehende Person (z. B. Ehepartner, Sohn oder Tochter) zu diesen Zeitpunkten einen Fragebogen zur Einschätzung ihrer Fähigkeit, verschiedene komplizierte Aufgaben im Alltag zu bewältigen.

Die Anforderungen an wissenschaftliche Studien erfordern, dass eine Hälfte der Studienteilnehmer während der Testphase die Testsubstanz Galactose erhält, während die andere Hälfte zum Vergleich ein unwirksames Scheinprodukt (Placebo) zu sich nimmt. Es ist dabei unbedingt erforderlich, dass weder die Studienteilnehmer noch die Untersucher wissen, welcher Teilnehmer welches Präparat erhält. Die Zuteilung erfolgt daher nach dem Losverfahren. Nach Beendigung der Studie werden wir Sie natürlich informieren, ob Sie das Placebo oder die Galactose eingenommen haben.

Studienablauf und -durchführung

Die Studie wird in der Gedächtnisambulanz der Henriettenstiftung Hannover durchgeführt. Es wird insgesamt vier Untersuchungstermine geben:

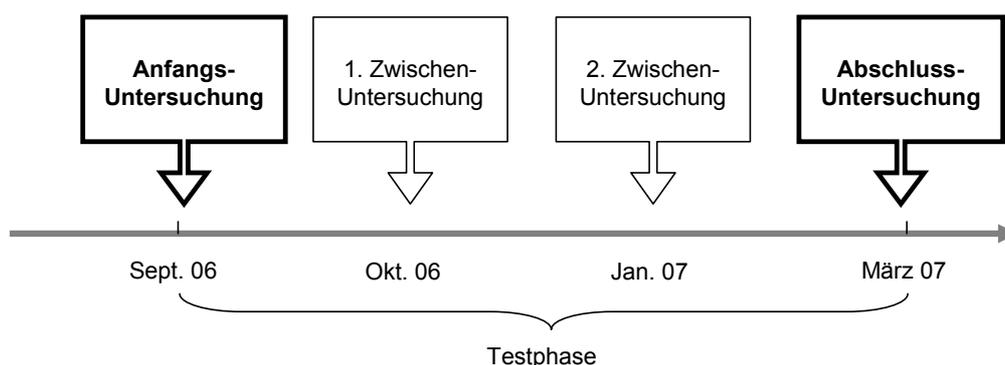
Die Anfangsuntersuchung wird im **September 2006** stattfinden. Einen Termin sprechen wir mit Ihnen ab. Zu diesem Termin müssen Sie aufgrund der Blutentnahme morgens nüchtern in der Gedächtnisambulanz erscheinen. Nüchtern bedeutet, dass Sie morgens lediglich Wasser trinken dürfen und abends zuvor nach 20 Uhr nichts mehr essen und ebenfalls nur noch Wasser trinken sollten.

Zu Beginn der Untersuchung erfassen wir mittels eines kurzen Fragebogens Ihren aktuellen Gesundheitszustand. Anschließend wird Ihnen ca. 20 ml Blut entnommen. (Im Vergleich zu den etwa 250-400 ml, die üblicherweise bei einer Blutspende abgenommen werden, handelt es sich also um eine vergleichsweise geringe Menge. Dennoch sollten Sie vier Wochen vor und vier Wochen nach den Untersuchungstagen kein Blut spenden.) Nach Abschluss der Blutuntersuchung möchten wir Sie zu einem reichhaltigen Frühstück einladen.

Nach dem Frühstück werden wir einige kurze Tests mit Ihnen durchführen, um Ihre geistige Leistungsfähigkeit beurteilen zu können. Durch Aufgaben wie Wörter merken, Zahlen ordnen und Symbole unterscheiden können wir abschätzen, wie weit bestimmte Gehirnfunktionen durch die Erkrankung beeinträchtigt sind.

Zum Ende des ersten Untersuchungstermins erhalten Sie die Präparate, die Sie bitte 6 Monate lang einnehmen. **Nehmen Sie bitte jeden Tag zu 3 Mahlzeiten** (z. B. Frühstück, Mittag und Abendessen) **einen Portionsbeutel**. Sie können das Galactosepulver in Getränke oder Speisen einrühren.

Etwa 6 Wochen nach Beginn der Testphase (**Oktober 2006**) bitten wir Sie zur ersten Zwischenuntersuchung in die Gedächtnisambulanz. Hier werden einige kurze, Ihnen schon bekannte Tests durchgeführt, um erste Effekte der Galactose-Verabreichung zu messen. Genauso läuft auch die zweite Zwischenuntersuchung ab, die im **Januar 2007** geplant ist. Im **März 2007** folgt dann die Abschlussuntersuchung, bei der – vergleichbar zur Anfangsuntersuchung – noch einmal Ihr Blut untersucht wird.



Ihr Blut und Ihre Daten werden anonymisiert und vertraulich behandelt. Die Untersuchung des Blutes bezieht sich auf Nährstoffe, die die Gehirnfunktion beeinflussen können (v. a. B-Vitamine) sowie auf die Bestimmung von Homocystein,

einer Aminosäure, die im Stoffwechsel gebildet wird und ebenfalls die geistige Leistung beeinflusst.

Wir stellen Ihnen die Blutwerte und die Ergebnisse der Tests nach Abschluss der Untersuchungen gerne mit einer Erläuterung zur Verfügung.

Um vergleichbare Bedingungen für alle Studienteilnehmer zu schaffen und die Wirkung der Galactose von anderen Einflüssen unterscheiden zu können, sollten Sie während des Studienzeitraumes keine gravierenden Änderungen in Ihren Ernährungs- und Lebensgewohnheiten vornehmen. Dementsprechend sollten auch keine Diäten zur Gewichtsreduktion in diesen Zeitraum fallen.

Bitte informieren Sie uns, falls Sie sich während des Studienzeitraumes einer Operation unterziehen müssen oder sonstige gesundheitliche Probleme auftreten sollten.

Risiken und Nebenwirkungen

Von dem hier getesteten Nährstoffpräparat **sind keine Risiken und Nebenwirkungen zu erwarten**, da es sich um einen natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommenden Stoff handelt.

Die Blutentnahme erfolgt durch einen approbierten Arzt. Hierbei können die üblichen, mit dem Einstich verbundenen Risiken (z. B. blaue Flecken) auftreten.

Wichtig ist, dass Sie während der Studie alle Medikamente, die Ihnen vom Arzt verordnet wurden, weiterhin einnehmen. Das hier zu testende Nährstoffpräparat stellt **keinen Ersatz** für Ihre herkömmliche Medikation dar.

Notfalladresse bei unerwünschten Ereignissen während der Studie sowie Name und Adresse der Prüfer

Thamar Triebel
Universität Hannover
Institut für Lebensmittelwissenschaft
Wunstorfer Str. 14
30453 Hannover
Tel.: 0511-762 5430
thamar.triebel@lw.uni-hannover.de

Hinweis auf Versicherung

Jeder Studienteilnehmer ist durch eine Haftpflichtversicherung abgesichert.

Hinweis auf Freiwilligkeit, Nicht-Teilnahme und jederzeitige Möglichkeit des Widerrufs ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Der Studienteilnehmer kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne weitere Verpflichtungen die Studie abbrechen.

Studienbeendigung durch den Studienleiter

Die Studie kann auch vom Leiter der Untersuchung jederzeit unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden. Ein Anspruch auf Teilnahme an der Studie besteht nicht.

Bestimmungen zum Datenschutz

Der ordnungsgemäße Ablauf einer Studie schließt den Schutz persönlicher Daten ein. Dementsprechend werden Unterlagen mit persönlichen Daten verschlossen aufbewahrt und sämtliche im Zusammenhang mit der Studie gewonnenen Untersuchungsdaten durch die Vergabe von Teilnehmernummern vollständig anonymisiert (der Teilnehmername erscheint nicht mehr). Die Unterlagen können nur von Mitarbeitern der Studie eingesehen werden, die diese vertraulich behandeln müssen. Der abschließende Studienbericht enthält nur die anonymisierten Studiendaten. Alle personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie gelöscht.

Falls Sie noch Fragen haben, können Sie diese während der Untersuchungstermine persönlich mit uns abklären oder uns jederzeit gerne anrufen!

7.2. Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der ernährungsphysiologischen Studie:

„Beeinflussung von altersabhängigen kognitiven Beeinträchtigungen durch Galactose“

Name/Vorname des/r Studienteilnehmers: _____

1. Ich habe die Teilnehmerinformation erhalten und bin eingehend über die Art und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt worden. Alle meine Fragen zu der vorgesehenen Untersuchung wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Mit den Teilnahmebedingungen bin ich einverstanden.
2. Ich versichere hiermit, dass ich sämtliche Fragen nach bestem Wissen beantwortet habe und dass ich mich an die Anweisungen im Rahmen dieser Studie halten werde.
3. **Die Teilnahme an dieser ernährungsphysiologischen Untersuchung ist freiwillig. Ich kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile meine Teilnahme widerrufen.**
4. Ich erkläre mich bereit, im Rahmen der Studie zwei Blutabnahmen durchführen zu lassen und dieses Blut für die in dieser Studie vorgesehenen ernährungswissenschaftlichen Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.
5. Mir ist bewusst, dass mit dem Ausfüllen des Aufnahmefragebogens und der Einwilligungs- und Datenschutzerklärung kein verbindliches Recht auf Teilnahme an der Studie verbunden ist. Die Prüfer werden die einzelnen Studienteilnehmer ausschließlich anhand der für die Studie maßgebenden Ein- und Ausschlusskriterien auswählen.

.....
Ort, Datum und Unterschrift
des Teilnehmers

.....
Ort, Datum, Stempel und Unterschrift
des Leiters der Prüfung
Tel.-Nr.: 0511-762-5093

Persönliche Daten

1. Geschlecht
 - männlich weiblich

2. Geburtsdatum

3. Derzeitiger Familienstand
 - ledig verwitwet verheiratet
 getrennt/geschieden

4. Wie wohnen Sie?
 - allein mit Partner mit Kindern in einem Heim

5. Derzeitige Berufstätigkeit
 - in Rente berufstätig, Vollzeit berufstätig, Teilzeit
 - arbeitslos Sonstiges

6. Welche berufliche Tätigkeit üben Sie aus bzw. haben Sie zuletzt ausgeübt?
 Bitte geben Sie die genaue Berufsbezeichnung an (z. B. Chemisch-technische Assistentin, Sanitärinstallateur, Intensivkrankenschwester):

7. Welchen höchsten beruflichen Abschluss haben Sie erzielt?
 - keinen
 - Teilfacharbeiteranerkennung
 - Lehre (Gesellenbrief, Facharbeiterausbildung)
 - Meisterbrief
 - Technikerabschluss
 - Abschluss an Berufsfachschule/Handelsschule/Berufsakademie
 - Abschluss an der Fachhochschule oder Hochschule/Universität
 - sonstiger Abschluss:

8. Höchster Schulabschluss
 - kein Abschluss
 - Hauptschulabschluss
 - Realschulabschluss
 - Abitur

Vorerkrankungen und Risikofaktoren

9. Ist unter Ihren direkten „Blutsverwandten“ schon einmal M. Alzheimer vorgekommen?

- weiß ich nicht
 nein
 ja

Wenn ja, wer ist betroffen? Eltern

- Geschwister
 Großeltern

Wann ist der Betroffene erkrankt? vor dem 60. Lebensjahr

nach dem 60. Lebensjahr

10. Hatten Sie bereits einen Schlaganfall?

- nein
 ja, und zwar

11. Hatten Sie schon einmal eine schwere Kopfverletzung?

- nein
 Ja

12. Sind bei Ihnen Operationen am Gehirn vorgenommen worden?

- nein
 ja, und zwar

13. Waren Sie innerhalb der letzten 5 Jahre an Krebs erkrankt oder aufgrund eines Tumors in ärztlicher Behandlung?

- nein
 ja

14. Leiden Sie an einer Krankheit, die den Verdauungstrakt betrifft (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie)?

- nein
 ja, und zwar

15. Sind bei Ihnen Operationen vorgenommen worden, bei denen Teile des Verdauungstraktes entfernt wurden?

- nein
 ja, und zwar

16. Leiden Sie häufiger an Durchfällen?

- nein
 ja

17. Rauchen Sie (Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife)?

- nein, ich habe noch nie geraucht
 nein, ich habe mit dem Rauchen aufgehört und zwar seit (Jahr)
 ja

Wenn ja, ca. wie viele Zigaretten rauchen Sie täglich?

18. Leiden Sie unter einer der nachstehend aufgeführten Erkrankungen?

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus („Zuckerkrankheit“) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht <input type="checkbox"/> ja, und zwar <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus Typ 1 <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus Typ 2 („Alterszucker“) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schilddrüsenerkrankungen
(z. B. medikamentös behandelte Schilddrüsenüberfunktion) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hoher Blutdruck | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Angeborene Störungen des Galactosestoffwechsels (Galactosämie) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morbus Parkinson | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Depression | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sonstige Erkrankungen | |

Gedächtnisstörungen

19. Wie lange bestehen die Gedächtnisstörungen schon? (Monate)
20. Haben die Gedächtnisstörungen zugenommen? ja nein
21. Haben andere die Gedächtnisstörungen bemerkt? ja nein
22. Wie stark sind die Gedächtnisstörungen nach Ihrer Einschätzung?
- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4----- 5----- 6----- 7----- 8----- 9 ----- 10
- (minimal) (sehr, sehr stark)
23. Beeinträchtigen diese den Alltag oder das Berufsleben? ja nein
24. Können Sie sich selbständig im Alltag versorgen? ja nein
25. Bemerkten Sie andere geistige Beeinträchtigungen?
- Wortfindungsstörungen
 - Persönlichkeitsveränderungen
 - Beeinträchtigungen des logischen Denkens (z. B. Rechnungen bezahlen, Steuererklärung)
 - Beeinträchtigungen des praktischen Handelns (z. B. Kochen, Handwerken schlechter)
 - Räumliche Störungen (z. B. Verirren in fremder Umgebung)

Medikamenteneinnahme

26. Nehmen Sie derzeit einen Acetylcholinesterase-Hemmer (Aricept[®], Reminyl[®], Exelon[®], Cognex[®])?
- nein
 - ja, und zwar
27. Nehmen Sie derzeit Axura[®] oder Ebixa[®]?
- nein
 - ja

28. Nehmen Sie derzeit Piracetam®?

- nein
- ja

29. Nehmen Sie derzeit andere Medikamente gegen die Gedächtnisstörungen?

- nein
- ja, und zwar

30. Nehmen Sie derzeit Ginkgo, Ginseng oder Weihrauch-Präparate ein (z. B. Tebonin®)?

- nein
- ja, und zwar.....

31. Verwenden Sie regelmäßig Abführmittel (z. B. Dulcolax®, Agiolax®)?

- nein
- ja, und zwar
 - täglich
 - 2 bis 3 mal wöchentlich
 - 1 mal wöchentlich

Die Studie soll 6 Monate dauern.

Sind Sie bereit, während dieses Zeitraums dreimal täglich das von uns ausgeteilte Präparat (3 x 1 Portionsbeutel) mit einer Mahlzeit einzunehmen?

- ja
- nein

Sind Sie bereit, in diesen 6 Monaten am Anfang und am Ende je eine Blutabnahme durchführen zu lassen?

- nein
- ja

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

7.4. Teilnehmer-Dokumentationsbogen zur Anfangsuntersuchung

zur Studie

„Ernährungsphysiologische Studie zur Beeinflussung von kognitiven Störungen durch Galactose“

Untersuchungsdatum:

Persönliche Daten

Probandennummer: (wird vom Prüfer eingetragen)

Initialen: (wird vom Prüfer eingetragen)

..... ✂wird vom Prüfer abgetrennt..... ✂

Name:

3. Nehmen Sie Vitamin- oder Mineralstoffpräparate ein?

- nein ⇒ weiter mit Frage 4.
- ja

3.1 Bitte nennen Sie den genauen Namen der Präparate, den Hersteller und die jeweilige Dosierung!

Name des Präparates	Hersteller	Dosierung
z.B. <i>Magnesium Plus</i>	<i>Firma X,Y</i>	<input type="radio"/> täglich <input type="radio"/> wöchentlich <input type="radio"/> gelegentlich
		<input type="radio"/> täglich <input type="radio"/> wöchentlich <input type="radio"/> gelegentlich
		<input type="radio"/> täglich <input type="radio"/> wöchentlich <input type="radio"/> gelegentlich
		<input type="radio"/> täglich <input type="radio"/> wöchentlich <input type="radio"/> gelegentlich

4. Nehmen Sie Ginkgo-Präparate ein?

- nein ⇒ weiter mit Frage 5.
- ja, und zwar.....

5. Haben Sie innerhalb der letzten 3 Monate von Ihrem Arzt eine Vitaminspritze bekommen?

- nein ⇒ weiter mit Frage 6.
- ja

5.1 Welches Vitamin?

.....

Ernährungsverhalten

6. Wie essen Sie?

- Mischkost (inkl. Fleisch und Fisch)
- Vegetarisch (kein Fleisch)
- Vegetarisch (kein Fleisch, kein Fisch)
- Vegan (kein Fleisch, kein Fisch, keine Eier und Milchprodukte)
- Sonstiges

7. Wie viel Milch trinken Sie?

- 3 Gläser pro Tag und mehr
- 1-2 Gläser pro Tag
- 2-3 Gläser pro Woche
- Selten, nie

8. Wie oft essen Sie Milchprodukte (Käse, Joghurt, Dickmilch, u. ä.)?

- 3 Portionen pro Tag und mehr
- 1-2 Portionen pro Tag
- 2-3 Portionen pro Woche
- Selten, nie

9. Wie oft essen Sie Obst und Gemüse?

- 3 -5 Portionen pro Tag
- 1-2 Portionen pro Tag
- mehrmals pro Woche
- Selten, nie

10. Wie viel Gläser Wasser, Saft und ähnliches trinken Sie pro Tag?

- 5 Gläser pro Tag und mehr
- 3-5 Gläser pro Tag
- 1-2 Gläser pro Tag
- keine

11. Wie viel Tassen Kaffee bzw. Tee trinken Sie pro Tag?

- 5 Tassen pro Tag und mehr
- 3-5 Tassen pro Tag
- 1-2 Tassen pro Tag
- keine

Diese Frage richtet sich nur an Frauen

12. Verwenden Sie Hormonersatzpräparate, z. B. gegen Beschwerden der Wechseljahre?

- nein
- ja, und zwar.....

**Haben Sie Anmerkungen, Anregungen oder Kritik?
Bitte teilen Sie uns diese mit!**

.....

.....

.....

.....

***Wir danken Ihnen herzlich
für Ihre Teilnahme!***

7.5. Teilnehmer-Dokumentationsbogen zur Abschlussuntersuchung

zur Studie

„Ernährungsphysiologische Studie zur Beeinflussung von kognitiven Beeinträchtigungen durch Galactose“

Untersuchungsdatum:

Persönliche Daten

Probandennummer: (wird vom Prüfer eingetragen)

Initialen: (wird vom Prüfer eingetragen)

..... ✂ wird vom Prüfer
abgetrennt..... ✂

Name:

Die in diesem Fragebogen erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und anonymisiert protokolliert und bearbeitet.

Allgemeines

1. Fühlen Sie sich heute gesund?

ja

nein, weil

.....

ich weiß nicht

2. Haben Sie in den letzten 6 Monaten eine Diät begonnen?

ja, und zwar

.....

nein

3. Hat sich Ihr subjektives Empfinden seit Beginn der Studie verändert?
(Zutreffendes bitte ankreuzen)

	schlechter	unverändert	besser	ich weiß nicht
Allgemeines Wohlbefinden				
Konzentrationsfähigkeit				
Lernvermögen				
Gedächtnis				

4. Haben Sie persönlich den Eindruck, dass das Präparat Ihnen gut getan hat?

ja

nein

ich weiß nicht

--	--

7. Nehmen Sie Ginkgo-Präparate ein?

- ja, und zwar
- nein

8. Haben Sie innerhalb der letzten 6 Monate von Ihrem Arzt eine Vitaminspritze bekommen?

- ja, und zwar
- nein

8.1 Welches Vitamin?.....

9. Nehmen Sie Vitamin- oder Mineralstoffpräparate ein?

- ja, und zwar.....
- nein

9.1 Bitte nennen Sie den genauen Namen der Präparate, den Hersteller und die jeweilige Dosierung!

Name des Präparates	Hersteller	Dosierung
<i>z.B. Magnesium Plus</i>	<i>Firma X,Y</i>	<input type="radio"/> täglich <input type="radio"/> wöchentlich <input type="radio"/> gelegentlich
		<input type="radio"/> täglich <input type="radio"/> wöchentlich <input type="radio"/> gelegentlich
		<input type="radio"/> täglich <input type="radio"/> wöchentlich <input type="radio"/> gelegentlich

**Wir danken Ihnen herzlich
für Ihre Teilnahme an der Studie
und wünschen Ihnen Alles Gute!**

7.6. DemTect

7.6.1. Protokollblatt

Dargestellt ist beispielhaft ein ausgefülltes Protokollblatt eines Studienteilnehmers.

DemTect®

Name: 3 GRR Untersuchungsdatum: 21.03.07 d₁₅

Vorname: _____ geb.: _____ Alter: _____

Schulbildung: _____ Beruf (evtl. vor Rente): _____

1) Wortliste

1. Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20) 8

2) Zahlen umwandeln (siehe Rückseite)

Richtige Umwandlungen (max. 4) 1

3) Supermarktaufgabe (1 Min.)

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Genannte Begriffe (max. 30) 7

4) Zahlenfolge rückwärts

1. Versuch	2. Versuch	
7-2	8-6	<input checked="" type="checkbox"/> 2
4-7-9	3-1-5	<input checked="" type="checkbox"/> 3
5-4-9-6	1-9-7-4	<input type="checkbox"/> 4
2-7-5-3-6	1-3-5-4-8	<input type="checkbox"/> 5
8-1-3-5-4-2	4-1-2-7-9-5	<input type="checkbox"/> 6

Längste richtig rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6) 3

5) Erneute Abfrage der Wortliste

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10) 1

DemTect®

2) Zahlen umwandeln

Beispiel 5 → Fünf Drei → 3

209 = Zweihundertneun

4054 = Viertausfünfzig

Sechshunderteinundachtzig = 6.100.181

Zweitausendsiebenundzwanzig = 2.000.720

Auswertung

Umrechnung:

Aufgabe	Einzelergebnis (bitte übertragen)	Punkte laut Umrechnungstabelle
1. Wortliste	8	1
2. Zahlen umwandeln	1	1
3. Supermarktaufgabe	7	1
4. Zahlenfolge rückwärts	3	2
5. Erneute Abfrage der Wortliste	1	1
Summe der Punkte		6

Gesamtergebnis DemTect®:

Punktzahl	Diagnose	Handlungsempfehlung
13–18	altersgemäße kognitive Leistung	nach 12 Monaten bzw. bei Auftreten von Problemen erneut testen
9–12	leichte kognitive Beeinträchtigung	nach 6 Monaten erneut testen – Verlauf beobachten
≤ 8	Demenzverdacht	weitere diagnostische Abklärung, Therapie einleiten

7.6.2. Umrechnungstabellen

Zur Auswertung des DemTect werden die in den einzelnen Aufgaben erreichten Ergebnisse anhand der folgenden Tabellen in Punkte umgewandelt, die dann zum Gesamtergebnis addiert werden (s. zweite Seite des Protokollblattes).

Wortliste		
Anzahl genannter Begriffe		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
≤ 7	≤ 6	0
8–10	7–8	1
11–12	9–10	2
≥ 13	≥ 11	3

Zahlen umwandeln		
Anzahl richtiger Umwandlungen		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0	0	0
1–2	1–2	1
3	3	2
4	4	3

Supermarktaufgabe		
Anzahl genannter Begriffe		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0–12	0–5	0
13–15	6–9	1
16–19	10–15	2
≥ 20	≥ 16	4

Zahlenfolge rückwärts		
Länge der Zahlenfolge		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0	0	0
2–3	2	1
4	3	2
≥ 5	≥ 4	3

verzögerter Abruf		
Anzahl genannter Begriffe		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0	0	0
1–3	1–2	1
4–5	3–4	2
≥ 6	≥ 5	5

7.7.2. Normwert-Tabellen

Die Normwert-Tabellen dienen zur Umrechnung der SKT-Rohwerte in Normwerte, die addiert den SKT-Gesamtwert (in Fehlerpunkten) ergeben. Die Normwert-Tabellen liegen für sechs Altersgruppen und jeweils drei Intelligenzniveaus vor, hier sind beispielhaft nur die Tabellen für die Altersgruppe der 75- bis 84-Jährigen abgebildet.

Alter: 75 - 84 Jahre						durchschnittlich (IQ 90 – 110)						überdurchschnittlich (IQ über 110)					
Allgemeines intellektuelles Niveau: unterdurchschnittlich (IQ bis 90)																	
NORM- WERTE	0	1	2	3		NORM- WERTE	0	1	2	3		NORM- WERTE	0	1	2	3	
1	≤ 23	24-38	39-50	51-60	Sekunden	1	≤ 21	22-38	39-45	46-60	Sekunden	1	≤ 21	22-32	33-45	46-60	Sekunden
2	≤ 7	8-9	10-11	12	Fehlende	2	≤ 7	8	9-10	11-12	Fehlende	2	≤ 6	7-8	9-10	11-12	Fehlende
3	≤ 11	12-17	18-31	32-60	Sekunden	3	≤ 9	10-15	16-30	31-60	Sekunden	3	≤ 7	8-15	16-33	34-60	Sekunden
4	≤ 30	31-45	46-58	59-60	Sekunden	4	≤ 29	30-44	45-57	58-60	Sekunden	4	≤ 29	30-43	44-53	54-60	Sekunden
5	≤ 28	29-48	49-58	59-60	Sekunden	5	≤ 27	28-39	40-55	56-60	Sekunden	5	≤ 27	28-38	39-52	53-60	Sekunden
6	≤ 28	29-40	41-55	56-60	Sekunden	6	≤ 27	28-36	37-52	53-60	Sekunden	6	≤ 24	25-35	36-50	51-60	Sekunden
7	≤ 40	41-50	51-58	59-60	Sekunden	7	≤ 39	40-49	50-55	56-60	Sekunden	7	≤ 35	36-45	46-54	55-60	Sekunden
8	≤ 7	8-9	10-11	12	Fehlende	8	≤ 7	8-9	10	11-12	Fehlende	8	≤ 7	8	9-10	11-12	Fehlende
9	≤ 3	4-7	8-11	12	Fehlende	9	≤ 3	4-6	7-10	11-12	Fehlende	9	≤ 2	3-5	6-10	11-12	Fehlende

7.8. MMST

Patientendaten

Mini-Mental-Status (nach Folstein et al.)

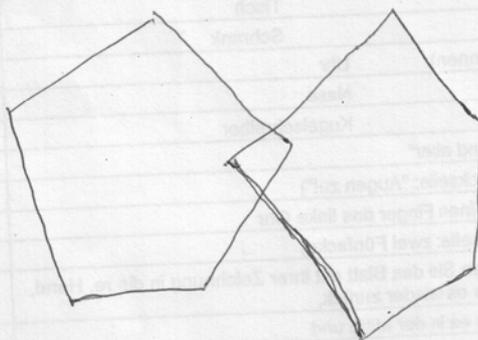
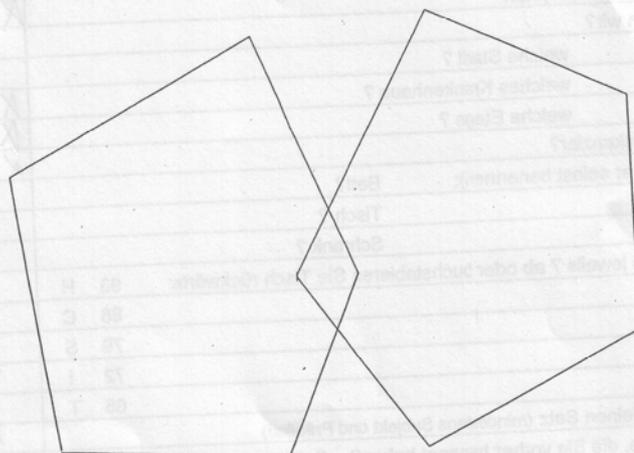
Datum:

7/24

29 HEE

1. Was ist heute für ein Wochentag?			✓
2. Was ist heute für ein Monat?			✓
3. Welche Jahreszeit haben wir jetzt?		X	
4. Welches Jahr haben wir?			✓
5. Wo sind wir jetzt? welche Stadt?			✓
6. welches Krankenhaus?		X	
7. welche Etage?		X	
8. Wie heißt der Bundeskanzler?		X	
9. Wie heißt das? (vorher selbst benennen): Bett?			✓
10. Tisch?			✓
11. Schrank?			✓
12. Ziehen Sie von 100 jeweils 7 ab oder buchstabieren Sie Tisch rückwärts:	93	H	✓
13.	86	C	✓
14.	79	S	✓
15.	72	I	✓
16.	65	T	✓
17. Schreiben Sie irgendeinen Satz (mindestens Subjekt und Prädikat)			✓
18. Was waren die Dinge, die Sie vorher benannt haben? Bett			✓
19. Tisch			✓
20. Schrank			✓
21. Wie heißt das? (nicht selbst benennen): Uhr			✓
22. Nase			✓
23. Kugelschreiber			✓
24. Sprechen Sie nach: "ohne wenn und aber"			✓
25. Lesen Sie und machen Sie es (Rückseite: "Augen zu!")			✓
26. Berühren Sie mit Ihrem rechten kleinen Finger das linke Ohr			✓
27. Kopieren Sie die Zeichnung (Rückseite: zwei Fünfecke)			
28. Machen Sie bitte folgendes: nehmen Sie das Blatt mit ihrer Zeichnung in die re. Hand, legen Sie es wieder zurück,			
29. falten Sie es in der Mitte und			
30. lassen Sie es auf den Boden fallen.			
Gesamtpunktzahl (max. 30)			22

Augen zu !



7.9. MWT-B

7.9.1. Formular

Name

Datum

männlich Alter

weiblich Punkte

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt vorkommt. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch. Wenn Ihnen kein Wort bekannt vorkommt, lassen Sie die Reihe bitte frei.

1. Nahle – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahm – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Streck – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. sizioł – salzahl – soziłł – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara

17. schalieren – waschieren – wakieren – schakieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Slodenz
20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

7.9.2. Normentabelle

Gesamtpunktzahl	Prozentrang	IQ	Standardwert (= Z-Wert)
0	0,4	61	74
1	0,8	64	76
2	0,9	65	77
3	1,0	66	77
4	1,3	67	78
5	2,4	70	80
6	3,9	73	82
7	4,7	74	83
8	5,1	76	84
9	5,7	76	84
10	6,4	77	85
11	7,3	78	85
12	8,1	79	86
13	9,1	80	87
14	10,3	81	87
15	12,0	82	88
16	14,0	83	89
17	16,1	85	90
18	18,2	86	91
19	20,7	88	92
20	23,4	89	93
21	26,2	91	94
22	29,2	92	95
23	32,5	93	95
24	35,8	94	96
25	39,2	95	97
26	43,5	97	98
27	48,9	100	100
28	55,0	101	101
29	62,2	104	103
30	71,1	107	105
31	80,6	112	108
32	88,6	118	112
33	94,3	124	116
34	97,7	130	120
35	99,2	136	124
36	99,8	143	129
37	99,9	145	130

7.10. KAI

7.10.1. Protokollblatt

Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung KAI (Grundform)



Name: _____ Geburtsdatum: _____
 Beruf: _____ Bemerkungen: _____
 Testleiter: _____ Datum: _____

Buchstaben-Lesen BuL

1. u n r z t r f e p k b v d s n i l d m r
2. I P L Z M B E O A E H I O A Z T L E A V
3. m j z t f r d s i h d o i t k g d w r l
4. E C X S B T L K E O G F D E A V I M H P

$\frac{1}{10}$ SEC
(z.B. 7,9 sec)

kürzeste
Lesezeit

BuL =

Zahlen-Nachsprechen ZN

Punkte

- | | |
|-----------------|-----|
| 2 | |
| 5 | (1) |
| 49 | |
| 72 | (2) |
| 318 | |
| 625 | (3) |
| 5294 | |
| 3728 | (4) |
| 71635 | |
| 27148 | (5) |
| 193524 | |
| 925146 | (6) |
| 3861529 | |
| 7483195 | (7) |
| 47536918 | |
| 62758391 | (8) |
| 372941586 | |
| 825973614 | (9) |

Buchstaben-Nachsprechen BN

Punkte

- | | |
|-----------------|-----|
| A | |
| M | (1) |
| OG | |
| XK | (2) |
| BKF | |
| SWI | (3) |
| PLDO | |
| RFTI | (4) |
| DMCXE | |
| FMRBT | (5) |
| VATNBL | |
| CXFHLD | (6) |
| SQAPXOK | |
| GFPMLZR | (7) |
| HNEBMXUD | |
| JBKYSWBQ | (8) |
| KFXTPMRVG | |
| LQBNFSXDR | (9) |

ZN =

ZN_k =

siehe Tabelle A
auf Rückseite

BN =

$\frac{ZN_k + BN}{2} = T_R$

T_R =

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit C_k = 100: BuL = _____ bit/s
 Gegenwartsdauer T_R = _____ s
 Kurzspeicherkapazität K_k = C_k mal T_R = _____ bit
 Bestimmung des Intelligenzquotienten (siehe Rückseite) = _____ IQ-Punkte

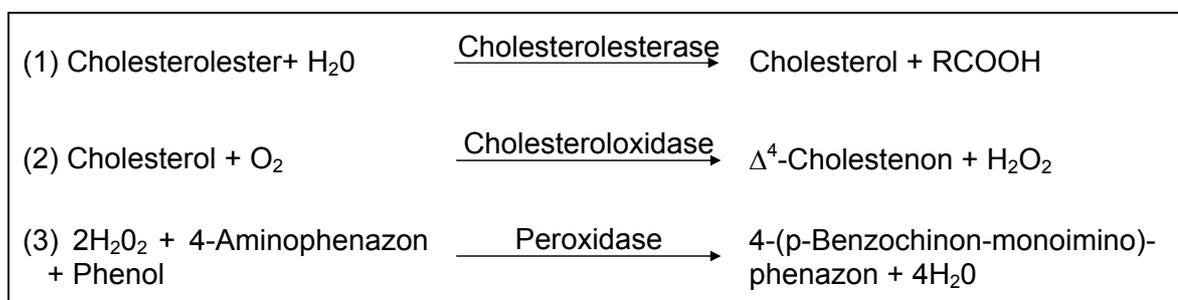
7.10.2. Zuordnung der Kurzspeicherkapazitätswerte zu IQ-Punkten

IQ	Kurzspeicher (bit)	IQ	Kurzspeicher (bit)
bis 71	unter 16	109	95,6 - 97,3
72	16,0 - 21,5	110	97,4 - 99,0
73	21,6 - 25,5	111	99,1 - 100,8
74	25,6 - 30,0	112	100,9 - 102,6
75	30,1 - 35,0	113	102,7 - 104,4
76	35,1 - 37,0	114	104,5 - 106,2
77	37,1 - 40,7	115	106,3 - 108,0
78	40,8 - 42,3	116	108,1 - 109,8
79	42,4 - 44,3	117	109,9 - 111,5
80	44,4 - 45,5	118	111,6 - 113,3
81	45,6 - 47,3	119	113,4 - 115,1
82	47,4 - 49,0	120	115,2 - 116,9
83	49,1 - 50,8	121	117,0 - 118,7
84	50,9 - 52,6	122	118,8 - 120,5
85	52,7 - 54,4	123	120,6 - 122,3
86	54,5 - 56,2	124	122,4 - 124,0
87	56,3 - 58,0	125	124,1 - 125,0
88	58,1 - 59,8	126	125,1 - 128,3
89	59,9 - 61,5	127	128,4 - 132,3
90	61,6 - 63,3	128	132,4 - 136,4
91	63,4 - 65,1	129	136,5 - 139,0
92	65,2 - 66,9	130	139,1 - 144,0
93	67,0 - 68,7	131	144,1 - 149,5
94	68,8 - 70,5	132	149,6 - 153,0
95	70,6 - 72,3	133	153,1 - 156,4
96	72,4 - 74,0	134	156,5 - 161,4
97	74,1 - 75,8	135	161,5 - 169,0
98	75,9 - 77,6	136	169,1 - 172,0
99	77,7 - 79,4	137	172,1 - 177,3
100	79,5 - 81,2	138	177,4 - 184,5
101	81,3 - 83,0	139	184,6 - 194,0
102	83,1 - 84,8	140	194,1 - 198,0
103	84,9 - 86,5	141	198,1 - 205,0
104	86,6 - 88,3	142	205,1 - 214,5
105	88,4 - 90,1	143	214,6 - 221,5
106	90,2 - 91,9	144	221,6 - 226,0
107	92,0 - 93,7	145	226,1 - 231,0
108	93,8 - 95,5	über 145	über 231

7.11. Klinisch-chemische Untersuchungsverfahren

7.11.1. Bestimmung von Gesamtcholesterol

Die Bestimmung der Gesamtcholesterolkonzentration im Serum erfolgte mit Hilfe der CHOD-PAP-Methode unter Verwendung von *CHOL*-Testreagenz (Roche Diagnostics 2003-07, Mannheim). Der Farbttest basiert auf der enzymatischen Hydrolyse der Cholesterolester (1) und anschließender Oxidation von Cholesterol unter Bildung von H_2O_2 (2). Das entstandene H_2O_2 wird mittels 4-Aminophenazon und Phenol unter Peroxidase-Katalyse zum photometrisch messbaren Chromophor umgesetzt (Trinder-Reaktion, Schritt 3). Der gebildete rote Chinonimin-Farbstoff ($\lambda=500-550$ nm) steht in stöchiometrischer Beziehung zum Gesamtcholesterol-Gehalt der Probe, der mittels Kalibrierung bestimmt wird.



7.11.2. Bestimmung von LDL-Cholesterol

Der LDL-Cholesterol-Serumspiegel wurde durch einen enzymatischen Farbttest nach selektiver Maskierung bestimmt (LDL-C L-Type, Wako Chemicals, Neuss). Die Probe wird zunächst mit Enzymreagenz (Cholesterolesterase, Cholesteroloxidase) versetzt, dem ein LDL-Cholesterol-spezifisches Maskierungsreagenz beigelegt wurde. Letzteres bindet an LDL und schützt es so vor enzymatischen Reaktionen. Das aus dem Abbau der Nicht-LDL-Fraktion anfallende H_2O_2 wird durch eine im Reagenz enthaltene Katalase zu H_2O umgesetzt. Durch Zugabe eines Deprotecting-Reagenz wird das Maskierungsreagenz von den LDL-Cholesterol-Partikeln entfernt und die Katalase durch enthaltenes NaN_3 inaktiviert. In diesem zweiten Schritt wird das demaskierte LDL nun vollständig durch Cholesterolesterase und Cholesteroloxidase umgesetzt. In Gegenwart einer Peroxidase vermittelt das durch die Enzymreaktion aus LDL-Cholesterol gebildete H_2O_2 die Reaktion zwischen 4-Aminoantipyrin und dem Trinder-Reagenz¹⁰ zu einem

¹⁰ N-(2-Hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyanilin

blauen Farbkomplex, dessen Konzentration UV-metrisch ($\lambda=600$ nm) bestimmt wird. Die Ermittlung des LDL-Gehalts der Probe erfolgt durch den Vergleich mit der Absorption des LDL-Kalibrators.

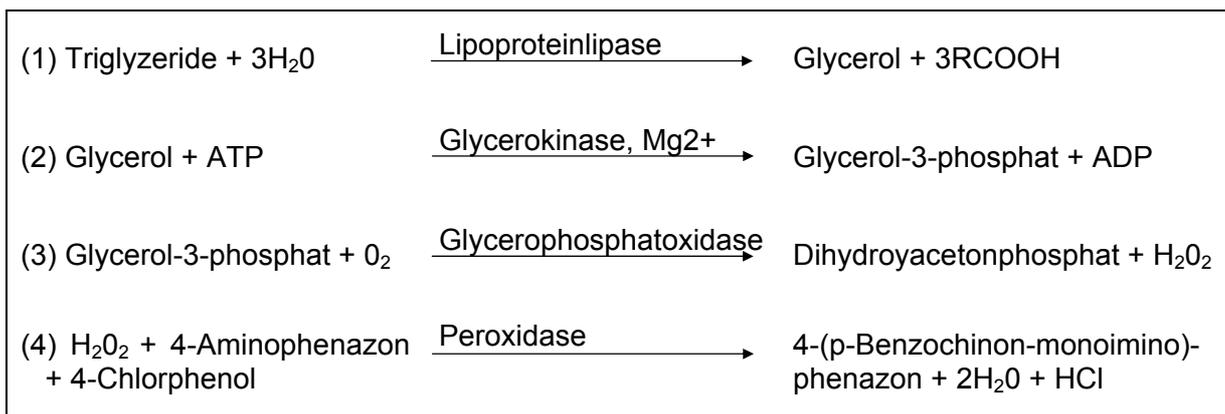
7.11.3. Bestimmung von HDL-Cholesterol

Zur Messung der HDL-Cholesterol-Serumkonzentration wurde ein enzymatischer Farbtest nach vorausgegangener selektiver Immunoinhibition (HDL-C L-Typ, Wako Chemicals, Neuss) durchgeführt. Das Testverfahren beruht auf der Bindung von Anti-Human- β -Lipoprotein-Antikörpern an Nicht-HDL-Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol), deren enzymatischer Abbau durch die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen blockiert wird. In Analogie zur Gesamtcholesterol-Bestimmung (s. o.) wird das im Serum vorhandene HDL-Cholesterol nach Zugabe von Cholesterolesterase und Cholesteroxidase selektiv hydrolysiert bzw. oxidiert. Das dabei gebildete H_2O_2 wird in einer Peroxidase-katalysierten Oxidation mit 4-Aminoantipyrin und dem Trinder-Reagenz¹¹ zu einem blauen Farbkomplex umgesetzt. Die Absorption des Chromophors wird bei $\lambda=593$ nm gemessen und die HDL-Cholesterol-Konzentration der Probe durch Kalibrierung ermittelt.

7.11.4. Bestimmung der Triglyzeride

Die Bestimmung der Triglyzerid-Serumkonzentration erfolgte durch das GPO-PAP-Verfahren unter Verwendung von Triglyzerid-Testreagenz (Roche Diagnostics 2003-09, Mannheim). Der enzymatische Farbtest beruht auf der Hydrolyse der Triglyzerid-Fraktion zu Glycerol und freien Fettsäuren (1), Phosphorylierung von Glycerol (2) und anschließender Oxidation von Glycerol-3-phosphat zu Dihydroxyacetonphosphat und H_2O_2 (3). Die in Reaktionsschritt 4 dargestellte Kopplungsreaktion nach Trinder führt zur Bildung des roten Chinonimin-Farbkomplex ($\lambda=500-550$ nm), dessen Konzentration direkt proportional zum Triglyzerid-Gehalt im Ansatz ist.

¹¹ N-Ethyl-N-[2-hydroxy-3-sulfopropyl]-3,5-dimethoxy-4-fluoranilin

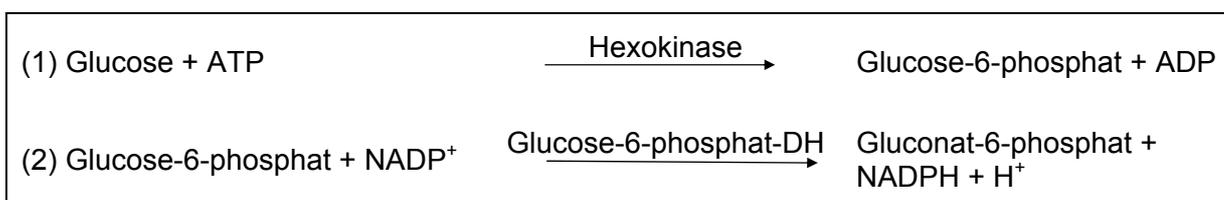


7.11.5. Bestimmung von Insulin

Insulin wurde im Medizinischen Labor Bremen (MLHB) mittels Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay auf einem Immulite2000 (DPC-Biermann) quantifiziert. Als Festphase wird dabei eine mit monoklonalem Antikörper beschichtete Polystyrolkugel verwendet, auf der sich mit dem Analyten und einem zweiten polyklonalen, mit alkalischer Phosphatase konjugiertem Antikörper ein Sandwich-Komplex ausbildet. Nach Entfernung gelöster Komponenten wird die Analytkonzentration anhand des enzymkatalysierten Umsatzes von zugegebenem Chemilumineszenzsubstrat ermittelt. Für diese Methode wird ein Referenzbereich von 3,6 – 29,1 mU/L Serum angegeben, die Interassay-Impräzision liefert bei 8,8 mU/L einen Variationskoeffizienten von 5,2 % und bei 45,7 mU/L einen Variationskoeffizienten von 6,3 %.

7.11.6. Bestimmung der Nüchtern glukose

Zur Analyse der Glukose-Plasmakonzentration wurde die Hexokinase-Methode unter Anwendung eines *in vitro* Assays (*Gluco-quant*®, Roche Diagnostics 2004-03, Mannheim) eingesetzt. Die Bestimmung basiert auf der Hexokinase-katalysierten Phosphorylierung von Glucose (1) und anschließender Oxidation von Glukose-6-phosphat in Anwesenheit von NADP⁺ (2). Die Geschwindigkeit der NADPH-Zunahme verhält sich direkt proportional zur Glucose-Konzentration im Probenansatz und wird photometrisch durch Messung der Extinktionszunahme ($\lambda=334/340/365$ nm) ermittelt.



7.11.7. Bestimmung von Galaktose

Vor der Bestimmung von Galaktose wurde das Probenmaterial mithilfe von Centrifree Ultrafiltrationseinheiten (Fa. Millipore, Schwalbach) entweißt. Anschließend wurde der Lactose/D-Galactose UV-Test (R-Biopharm, Darmstadt) durchgeführt: Dabei wird Galaktose durch NAD von dem Enzym β -Galaktose-Dehydrogenase (Gal-DH) zu D-Galaktonsäure oxidiert. Die während dieser Reaktion gebildete Menge an NADH ist der Galaktose-Menge äquivalent. NADH wird photometrisch ($\lambda = 334/340/365 \text{ nm}$) bestimmt. Die Nachweisgrenze dieses Verfahrens liegt bei 4 mg/l Galactose.

7.11.8. Bestimmung der β -Amyloide

Die Bestimmung der β -Amyloide $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$ in den Plasmaproben erfolgte entsprechend den Herstellervorgaben mit dem eigens für diese Anwendung konzipierten hsELISA der Firma The Genetics Company (Schlieren, Schweiz). Der Test zeichnet sich gegenüber den für Liquorproben vorgesehenen Verfahren durch eine weiter verbesserte Nachweisempfindlichkeit von 25 pg/ml (Standard: 100 pg/ml) aus. Aufgrund vorliegender Validierungsuntersuchungen zeigt der $A\beta_{1-40}$ -Test keine Kreuzreaktivität mit den Abeta-Fragmenten $A\beta_{1-38}$, $A\beta_{1-39}$, $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-43}$ und $A\beta_{1-44}$; der $A\beta_{1-42}$ -Assay zeigt keine Kreuzreaktivität gegenüber $A\beta_{1-38}$, $A\beta_{1-39}$, $A\beta_{1-40}$ und schwache Reaktivität gegenüber $A\beta_{1-43}$ (13 %) bzw. $A\beta_{1-44}$ (10 %).

7.11.9. Bestimmung des ApoE-Polymorphismus

Von der aus einer Blutprobe isolierten genomischen DNA wird mittels der PCR (Polymerase-Kettenreaktion) ein Fragment des ApoE-Gens amplifiziert, das die zu unterscheidenden Basen der drei Allele ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) enthält. Nach Behandlung des amplifizierten Fragments mit geeigneten Restriktionsenzymen und anschließender elektrophoretischer Auftrennung entsteht für jedes Allel ein charakteristisches Bandenmuster, anhand dessen der ApoE-Genotyp identifiziert werden kann. Alternativ ist auch eine Genotypisierung mittels PCR und nachfolgender reverser Hybridisierung möglich. Hierbei werden auf Nitrozellulosestreifen fixierte, sequenzspezifische Gensonden für alle drei Allele ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) mit biotinmarkierten PCR-Amplifikaten der Patientenprobe hybridisiert. Nach intensiver Waschung bleiben nur die Hybride erhalten, deren Sequenz zu 100 % komplementär ist. Diese können anschließend über eine enzymatische Färbereaktion sichtbar gemacht werden. Das auf dem Streifen entstandene Bandenmuster ermöglicht die Identifizierung des ApoE-Genotyps.

7.12. Lebenslauf

von Tamar Triebel

geboren am 4. März 1980 in Bremen, unverheiratet

Schulbildung

August 1986 – Mai 1999 Besuch von Grundschule, Orientierungsstufe und
Gymnasium, Bremen

Abiturnote 1,5

Studium

Oktober 1999 – April 2005 Studium der Ökotrophologie
Justus-Liebig-Universität, Gießen

Note der Diplomprüfung 1,1

Praktika

August 2002 – Oktober 2002 Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Diätetik
e. V., Aachen

April und Mai 2004 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
Redaktion „Naturwissenschaftliche Rundschau“

Diplomarbeit

März 2004 – August 2004 Institut für Lebensmittelwissenschaft, Universität
Hannover

Titel: „Der potentielle kardiovaskuläre Risikofaktor
asymmetrisches Dimethylarginin –
Statusbestimmung an einem Risikokollektiv“

Note 1,0

Aktuelle Tätigkeit

seit Mai 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für
Lebensmittelwissenschaft, Universität Hannover:

Promotion zum Thema „Beeinflussung
altersabhängiger kognitiver Beeinträchtigungen
durch Galaktose“

schwerpunktmäßig beteiligt an der Neuauflage des
Lehrbuches „Ernährung in Prävention und
Therapie“

Lehrtätigkeit im Bereich Ernährungslehre und
ernährungsassoziierte Erkrankungen

Wissenschaftliche Publikationen von Tamar Triebel

1. Triebel T (2004): ADMA – ein Risikofaktor der Arteriosklerose?
Naturwissenschaftliche Rundschau 57 (7), S. 387-8
2. Triebel T (2004): Stichwort Übergewicht. Naturwissenschaftliche Rundschau 57 (8),
S. 469-70
3. Schmitt B, Triebel T, Kühn-Velten W N, Hahn A (2005). Statusbestimmung der
ADMA-Plasmakonzentration bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.
Proc Germ Nutr Soc 7, S. 66
4. Triebel T, Kenklies M, Wolters M, Birkefeld A, Hager K, Hahn A (2007):
Ernährungsphysiologische Studie zur Beeinflussung von leichter kognitiver
Beeinträchtigung und M. Alzheimer durch Galactose. Der Nervenarzt Suppl 2 (78),
S. 140
DGPPN Kongress, Berlin, 21.-24.11.2007
5. Schneider I, Triebel T, Kenklies M, Hager K, Trunz B, Hahn A (2007): Bedeutung
von Vitamin B₁₂ und Folsäure für die kognitiven Funktionen im Alter. Der Nervenarzt
Suppl 2 (78), S. 140
DGPPN Kongress, Berlin, 21.-24.11.2007
6. Leitzmann C, Müller C, Michel P, Brehme U, Triebel T, Laube H, Hahn A (2009):
Ernährung in Prävention und Therapie. 3. Aufl.: MVS Medizinverlage Stuttgart

7.13. Danksagung

Zuerst danke ich Herrn Prof. Andreas Hahn für die Überlassung des Themas und das zügige Begutachten des Entwurfes dieser Arbeit.

Die Kooperation mit der Gedächtnisambulanz der Henriettenstiftung Hannover und dem Zentrum für Altersmedizin in Potsdam hat die Gewinnung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ermöglicht. Mein herzlicher Dank für die Kooperation gilt Herrn Prof. Klaus Hager und Frau PD Dr. Romana Lenzen-Großimlinghaus sowie Frau Christine Arnold. Ganz besonders danke ich Frau Marlene Kenklies, die mit außerordentlichem Engagement an der Teilnehmergewinning mitgearbeitet und mich in die Durchführung der neuropsychologischen Tests eingewiesen hat.

Ohne sie wäre die Durchführung der Studie sicher nicht möglich gewesen!

Für die Mitarbeit an der Studie danke ich auch den Examens- und Masterkandidatinnen Anja Birkefeld, Silke Sommer und Inga Schneider.

Miriam Kiene, Stefanie Plötz, Reikya Behrendt, Gunda Hansen, Matthias Konrad und allen anderen fleißigen Helferinnen und Helfern, die an der praktischen Durchführung der Studie mitgearbeitet und die Teilnehmer betreut sowie kulinarisch versorgt haben, sei herzlich gedankt.

Meine Freundin Cornelia Breunig hat das Manuskript dieser Arbeit intensiv Korrektur gelesen. Ganz herzlichen Dank dafür!

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Susanne Hoppe, die mich durch ihr ehrliches Interesse an dieser Arbeit motiviert und durch ihre Ermutigung zur schnellen Fertigstellung der Arbeit beigetragen hat.

Ebenso danke ich meinem Lebenspartner Andreas Pieper für das Zeitplanmanagement beim Schreiben der Dissertation, für seine Unterstützung und Ermutigung und insbesondere dafür, dass er an mich glaubt!

Erklärung zur Dissertation

Hierdurch erkläre ich, dass ich die Dissertation

Einfluss von Galaktose auf altersassoziierte kognitive Beeinträchtigungen

selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie evtl. zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben habe.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den

Thamar Triebel