

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Kognitive und bildgebende Korrelate eines Kurzfragebogens (6-QMD)
zur Erfassung mediterraner Ernährungsgewohnheiten bei Älteren und
Menschen mit erhöhtem Demenzrisiko**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Patrizia Marie Groß

aus
Stuttgart

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Robert Perneczky

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Andreas Zwergal

Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Heribert Stich

Promovierter Mitbeteuer: Dr. Boris-Stephan Rauchmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2024



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Groß, Patrizia Marie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kognitive und bildgebende Korrelate eines Kurzfragebogens (6-QMD) zur Erfassung mediterraner Ernährungsgewohnheiten bei Älteren und Menschen mit erhöhtem Demenzrisiko

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 01.02.2024

Ort, Datum

Patrizia Marie Groß

Unterschrift Patrizia Marie Groß

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	6
1.1	EPIDEMIOLOGIE DER DEMENZ IM ALLGEMEINEN UND DER ALZHEIMER DEMENZ (AD)	6
1.2	ÄTIOLOGIE DER AD	7
1.3	KLINIK DER AD	9
1.4	DIAGNOSTIK DER AD	10
1.5	PATHOLOGIE DER AD.....	12
1.5.1	B-AMYLOID:	13
1.5.2	NEUROFIBRILLEN:	14
1.6	THERAPIE DER AD.....	15
1.7	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ERNÄHRUNG UND AD	17
1.8	MEDITERRANE DIÄT IM ZUSAMMENHANG MIT DIAGNOSTISCHEN VERFAHREN BEI DER AD.....	20
1.9	ZIELE DIESER ARBEIT	22
<u>2</u>	<u>METHODIK</u>	24
2.1	REGISTRIERUNG, STUDIENPROTOKOLL UND PROBANDENEINWILLIGUNG.....	24
2.2	STUDIENDESIGN	24
2.3	STUDIENPOPULATION	25
2.4	BEURTEILUNG DER ERNÄHRUNG.....	27
2.5	DER MEDITERRANEAN DIET (MEDI) SCORE	27
2.6	DER MEDITERRANEAN-DASH DIET INTERVENTION FOR NEURODEGENERATIVE DELAY SCORE (MIND) SCORE28	
2.7	DER FOODSCREENER UND DER 6-ITEMS QUESTIONNAIRE FOR A MEDITERRANEAN-LIKE DIET (6-QMD) 29	
2.8	BEURTEILUNG DER KOGNITIVEN FUNKTION	31
2.9	ERSTELLUNG UND BEURTEILUNG DER MAGNET RESONANZ TOMOGRAPHIE (MRT) DATEN.....	31
2.10	STATISTISCHE AUSWERTUNG	33
<u>3</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	34
3.1	ERGEBNISSE DER SOZIODEMOGRAFISCHEN ANALYSE UND KLINISCHEN MERKMALE.....	34
3.2	VALIDIERUNG DES 6-QMD MIT DEN AUS DEM EPIC-FFQ ERRECHNETEN MEDI SCORE UND MIND-SCORE36	
3.3	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM 6-QMD UND KOGNITIVER VERSCHLECHTERUNG, SOWIE HIPPOCAMPALER ATROPHIE	40
<u>4</u>	<u>DISKUSSION</u>	42
4.1	STUDIENERGEBNISSE UND ERFASSUNG VON ERNÄHRUNGSGEWOHNHEITEN	42
4.2	VORTEILE EINER MEDI IN BEZUG AUF DIE AD.....	43
4.3	EINZELNE LEBENSMITTELGRUPPEN DES 6-QMD IN BEZUG AUF DIE AD	45
4.4	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER STUDIE IM KONTEXT DER AKTUELLEN DATENLAGE	49
4.5	LIMITATIONEN DER ARBEIT	50
<u>5</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	53

<u>6</u>	<u>ABSTRACT</u>	<u>54</u>
<u>7</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>55</u>
<u>8</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>61</u>
<u>9</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>63</u>
<u>10</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>63</u>
<u>11</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>64</u>
<u>12</u>	<u>PUBLIKATION</u>	<u>65</u>

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der Demenz im Allgemeinen und der Alzheimer Demenz

(AD)

Im Jahr 2018 waren weltweit etwa 50 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen. Dabei ist die Alzheimer Demenz (AD), welche etwa 2/3 aller Demenzerkrankungen ausmacht, die am häufigsten vorkommende Form (1). Allerdings nimmt die Prävalenz der Demenzerkrankungen durch eine stetig steigende Lebenserwartung und die älter werdende Bevölkerung weltweit weiterhin zu (2).

In Zukunft wird es, Prognosen zufolge, bereits 2030 zu einer Verdopplung der Zahl der Demenzkranken kommen, bis zum Jahr 2050 zu mehr als einer Verdreifachung, wodurch bis dahin mit etwa 152 Millionen Erkrankten zu rechnen ist (1, 3). Diese Prognose zeigt, dass Demenzerkrankungen eine immer wichtigere und größere Rolle spielen werden und dass diese Entwicklung mit vielen sozioökonomischen Problemen einhergehen wird.

Die approximativen Kosten für Demenzerkrankungen weltweit haben im Jahr 2015 US \$ 957.56 Milliarden und im Jahr 2018 etwa US \$1 Billionen betragen. Schätzungen zufolge werden sich diese Kosten, durch die steigende Anzahl der Betroffenen, bis zum Jahr 2030 verdoppeln und bis 2050 auf US \$9.12 Billionen ansteigen.

Eine Demenzerkrankung geht oftmals mit einem langen klinischen Verlauf und einigen Komorbiditäten, sowie einer mit der Erkrankungsdauer zunehmenden Pflegebedürftigkeit einher, wodurch der Großteil der Kosten entsteht. Wobei man zusätzlich zu materiellen Ressourcen auch zunehmend Personalressourcen für die Pflege von Demenzkranken brauchen wird. Zusätzlich zu den Kosten für die direkte Patientenversorgung, kommen die Kosten für eine medikamentöse Therapie oder auch indirekte Kosten beispielsweise durch Einkommensausfälle von pflegenden Angehörigen hinzu. (1, 4).

Die sehr hohen und weiter steigenden Kosten sind insbesondere deswegen prekär, weil aktuell der Großteil der Demenzkranken, etwa zwei Drittel, aus Ländern mit niedrigem oder mittelhohem Einkommen (LMIC, low-middle-income country) stammt (1) und dieser Anteil Prognosen zufolge im Jahr 2050 über 70% betragen wird (5).

Bei der Demenz handelt es sich demnach um ein globales Problem, weswegen die AD von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organisation) als eine Priorität für die globale Gesundheit angesehen wird (6) und auch Non-Profit Organisationen wie Alzheimer's Disease International (ADI) versuchen mit ihrer Arbeit global ein Bewusstsein für die Erkrankung zu schaffen und aufzuklären (5).

Allerdings konnten durch Verbesserungen in verschiedenen Lebensbereichen, beispielsweise in den Bereichen Ernährung und Bildung, sowie durch Verbesserungen und Modernisierungen in Gesundheitssystemen, bereits sinkende altersspezifische Inzidenzen von Demenzen in einigen Ländern mit höherem und mittlerem Einkommen verzeichnet werden (2). Die AD ist eine schwere Erkrankung, durch welche nicht nur die Lebenserwartung, sowie die Lebensqualität gesenkt werden, sie ist auch eine der Hauptursachen für körperliche Einschränkungen bei älteren Menschen. Dementsprechend benötigen etwa 43% aller Demenzerkrankten intensive Pflege in Pflegeheimen oder ähnlichen Einrichtungen, was für einen Großteil der zustande kommenden Kosten in entwickelten Ländern verantwortlich ist, wodurch die Erkrankung sowohl für die einzelnen Betroffenen und deren Angehörige, als auch für die Gesellschaft als Ganzes eine sozioökonomische Bürde darstellt. Zudem sind durch die immer größer werdende Anzahl Betroffener die Gesundheitssysteme verstärkt gefordert, weil die Erkrankung in vielen Fällen eine langjährige Pflege und verschiedene therapeutische Maßnahmen erfordert (7). In sich entwickelnden Ländern wird die Pflege meist inoffiziell daheim von den Angehörigen übernommen, oftmals auch, weil den Betroffenen kein uneingeschränkter Zugang zum Gesundheitssystem und damit keine Alternativen zur Verfügung stehen (8, 9). Zudem stellt diese Situation für die pflegenden Angehörigen oft eine persönliche Belastung dar und geht mit Verschlechterung ihrer mentalen Gesundheit einher. Weiterführend entstehen für diese Familien meist höhere Mehrkosten zum einen dadurch, dass pflegende Angehörige oft ihren Beruf aufgeben müssen und zum anderen durch die Konsultation von privaten Ärzten statt der Nutzung öffentlicher Gesundheitsangebote (10).

1.2 Ätiologie der AD

Bei der AD handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Ätiologie und die zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen Basis vieler Forschungsprojekte und noch nicht abschließend untersucht sind.

In einer Arbeit aus dem Jahr 2020, konnten zwölf modifizierbare Risikofaktoren für die AD benannt werden: „wenige Bildungsjahre, Bluthochdruck, Schwerhörigkeit, Rauchen, Übergewicht, Depression, körperliche Inaktivität, Diabetes, wenige Sozialkontakte, übermäßiger Alkoholkonsum, Schädel-Hirn-Trauma und Luftverschmutzung“ (2). Zusammengenommen werden etwa 40% der Demenzerkrankungen durch diese 12 Risikofaktoren bedingt (2). Der wichtigste nicht modifizierbare Risikofaktor für die Manifestation einer AD ist ein hohes Lebensalter, was impliziert, dass die pathologischen

Prozesse der AD möglicherweise mit den biologische Alterungsprozessen im Körper zusammenhängen. Generell ist ebenso denkbar, dass das vermehrte Auftreten von AD in hohem Lebensalter auf Basis einer Kumulation von protektiven aber auch einzelner Risikofaktoren über das Leben hinweg entsteht und sich die Krankheit somit als Ergebnis komplexer Interaktionen zwischen biologischen, psychosozialen und genetischen Komponenten, sowie diversen Umwelteinflüssen während des Lebens ausbildet (7).

Bei den genetischen Faktoren sind insbesondere Mutationen in einem der drei im Folgenden genannten Gene: *amyloid precursor protein (APP)* (auf Chromosom 21), *presenilin 1 (PSEN 1)* (auf Chromosom 14), *presenilin 2 (PSEN2)* (auf Chromosom 1), oder eine Duplikation des *APP* von Bedeutung, da sie das Auftreten einer sehr seltenen Form der AD, der familiären early-onset autosomal-dominanten Alzheimer Demenz (fAD), die etwa 0,5% der AD-Fälle ausmacht, begründen (6, 11, 12). Mutationen im *APP* Gen, *PSEN1*-Gen und im *PSEN2*-Gen erhöhen AD-Risiko stark, indem sie eine vermehrte Spaltung des *APP* durch β - und γ -Sekretasen und damit die gehäufte Entstehung von A β 42 induzieren (12). Die fAD zeichnet sich klinisch insbesondere durch ein wesentlich früheres Erkrankungsalter von etwa 30-50 Jahren aus (11). Jedoch sind nicht nur für die fAD genetische Faktoren von Bedeutung. Auch bei der Entstehung der sehr viel häufiger auftretenden late-onset AD spielen genetische Einflüsse wohl eine essentielle Rolle. Man geht davon aus, dass etwa 70% des Risikos an einer AD zu erkranken genetischen Faktoren zugeschrieben werden kann (6). Beispielsweise wird das individuelle Risiko eine AD zu entwickeln maßgeblich von der Expression dreier Allele des *ApoE*-Gens: *ApoE ϵ 2*, *ApoE ϵ 3* und *ApoE ϵ 4* und in Abhängigkeit der Menge der exprimierten Allele, beeinflusst (13). Dies gilt sowohl für die early-onset als auch für die late-onset Form der AD (12). Generell ist die Expressierung der Allele *ApoE ϵ 4* mit einem erhöhten late-onset AD-Risiko assoziiert, während die Expressierung der Allele *ApoE ϵ 2* eher mit einem niedrigeren AD Risiko assoziiert wird (13). Wichtig dabei ist, dass es nicht einzelne Gene oder Allelvariationen von Genen sind, die zu einer AD führen, sondern vielmehr das Auftreten von mehreren genetischen Veränderungen, die gemeinsam einen Effekt auf die Begünstigung der AD haben. Es handelt sich dabei also um polygenetische Prozesse (14).

1.3 Klinik der AD

Die AD zeichnet sich durch ein sehr heterogenes klinisches Krankheitsbild aus, vor allem wenn es um das Auftreten und das Voranschreiten der Symptomatik geht. Die klinische Einteilung der AD erfolgt in 3 Stadien.

Den Beginn der Erkrankung kennzeichnet ein Stadium, in welchem die Betroffenen selbst bereits eine subjektive Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bemerken, allerdings noch keine in kognitiven Testungen objektivierbare Einschränkung der Kognition aufweisen. Dieses Stadium wird allgemein als SCD (subjective cognitive decline) bezeichnet (15).

Dem SCD, schließt sich ein prodromales Stadium an, welches klinisch zwischen dem normalen Alterungsprozess und einer sehr frühen Demenz eingeordnet werden kann. In der prodromalen Phase, die auch MCI (mild cognitive impairment) genannt wird, zeigen sich bei den Patienten erste Defizite in der Gedächtnisleistung, wobei insbesondere das episodische Gedächtnis betroffen ist. Allerdings sind bei Patienten im MCI-Stadium die damit einhergehenden kognitiven Defizite nicht umfassend genug, als dass die Kriterien für die Diagnosestellung einer Demenz erreicht werden. Zusätzlich kennzeichnet sich das MCI-Stadium durch eine fehlende Alltagsrelevanz der Symptomatik (16, 17).

Die Evolution des Krankheitsbildes, gipfelt schlussendlich im dritten Stadium, der Demenz, welche klinisch durch Einschränkungen in mehreren Bereichen und im Zuge dessen zu einer generellen Funktionseinschränkung bei betroffenen Individuen gekennzeichnet ist (16). Neben Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Sprache kann die AD klinisch zudem mit Problemen bei der visuellen-räumlichen Orientierung, sowie mit Störungen in anderen höheren exekutiven Funktionsbereichen einhergehen (12). In den meisten Fällen äußern sich die kognitiven Störungen durch eine zunehmende Leistungsabnahme des episodischen Gedächtnisses (6). Zusätzlich zu den kognitiven Funktionsstörungen sind Veränderungen der Persönlichkeit und Veränderungen des Gemütszustandes mit der Erkrankung assoziiert. Aber auch ein agitiertes Verhalten, eine veränderte Motorik, Schlafstörungen und Psychosen können sich klinisch im Rahmen einer AD manifestieren (12). Mit stetig zunehmender Ausprägung der Symptomatik kommt es schlussendlich zu einer Einschränkung der Patienten bei alltäglichen Aktivitäten (6).

Die errechnete durchschnittliche Krankheitsdauer, welche als Zeitabstand zwischen Symptombeginn und Tod gemessen wird, betrug 1995 etwa 8,5 Jahre (18). In Abhängigkeit verschiedener Faktoren wie beispielsweise dem Alter, dem Geschlecht,

genetischer Faktoren und weiterer Merkmale, betrug die errechnete durchschnittliche Gesamtkrankheitsdauer 2019 zwischen 12 und 25 Jahren (19).

1.4 Diagnostik der AD

Die Diagnostik zur Feststellung einer AD beinhaltet diverse Untersuchungen, darunter eine körperliche und neurologische Untersuchung, eine Routinelaboruntersuchung des Blutes, die Erhebung der medizinischen Vorgeschichte des Patienten und einer Familienanamnese, oft als Fremdanamnese durch eine dem betroffenen Patienten nahestehenden Person, sowie bildgebende Verfahren des Gehirns, meist CT (Comutertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) (6, 12).

Dabei ist allerdings anzumerken, dass sich die bisherige klinische Ausschlussdiagnostik immer mehr in Richtung der Biomarker-gestützten Diagnostik ändert. Der Nachweis von Biomarkern bei lebenden Personen wurde insbesondere im Rahmen der Forschungsprojekte der NIA-AA (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) erforscht und beschrieben. Ursprünglich waren die Kriterien als Forschungskriterien konzipiert, allerdings werden diese aktuell auch als klinische Kriterien vorgeschlagen. Die Biomarker lassen sich drei großen Gruppen zuordnen: β -Amyloid, Tau und Neurodegeneration (ATN). Hierbei sind vor allem der Nachweis von Biomarkern (erniedrigtes $A\beta_{42}$ oder erhöhtes phosphoryliertes Tau) im Liquor oder beispielsweise die Durchführung eines Amyloid- oder Tau-PETs (PET, Positronen-Emissions-Tomografie) zum Nachweis von Amyloid- oder Tauablagerungen als wichtige diagnostische Verfahren zu nennen. Allerdings stellen diese diagnostischen Mittel keinen Standard bei der Diagnostik der AD in der klinischen Praxis dar, sondern sind eher im Rahmen von Forschung zu nutzen.

Ein Biomarker für Neurodegeneration, kann beispielsweise der Nachweis von Hirnatrophie in bildgebenden Verfahren, wie dem MRT sein (20, 21). Das Ziel der strukturellen bildgebenden Untersuchungen im Rahmen der AD-Diagnostik, ist zum einen der Ausschluss anderer Erkrankungen, welche möglicherweise chirurgisch behandelbar sind, sowie zum anderen der Nachweis von AD-spezifischer Atrophiemuster im zentralen Nervensystem (22). Besonders spezifisch für frühe Veränderungen im Sinne einer AD ist eine temporomesiale Atrophie, insbesondere des Hippocampus und

Atrophie des entorhinalen Kortex. Bereits im Jahr 1995 konnte eine Verkleinerung des hippocampalen Volumens um 35% linksseitig und um 33% rechtsseitig bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verzeichnet werden. Die Unterscheidung zwischen an AD erkrankten Patienten und gesunden Kontrollprobanden, alleinig anhand des Hippocampusvolumen, konnte mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 91% durchgeführt werden (23). Zudem kann man mithilfe von MRT - Untersuchungen die strukturellen Veränderungen im zeitlichen Verlauf beurteilen und somit den Krankheitsverlauf besser dokumentieren und nachvollziehen (22). Heutzutage gelingt dies insbesondere durch die Nutzung von automatisierter Volumetrie in Studien, aber auch immer mehr im klinischen Setting (24).

Die Routinelaboruntersuchung des Blutes, welche unter anderem Parameter zur Beurteilung der Nieren-, Leber- und Schilddrüsenfunktion beinhaltet, sowie zudem beispielsweise eine Vitamin-B12-, Calcium-, Glukose- und Folsäurebestimmung, dient generell weniger der Diagnosestellung, als vielmehr dem Ausschluss von anderen Differentialdiagnosen und Komorbiditäten (22). Darüber hinaus können weiterführende Untersuchungen, wie eine Liquorpunktion mit anschließender Analyse des gewonnenen Liquors, eine Beurteilung des Urins, ein Elektroenzephalografie (EEG) oder erweiterte Blutuntersuchungen durchgeführt werden (12). Eine weiterführende Blutuntersuchung könnte beispielsweise den serologischen Ausschluss einer Syphilis-, Borrelien- oder Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infektion zum Ziel haben (22).

Durch die Weiterentwicklungen der diagnostischen Verfahren, beispielsweise durch die Möglichkeit der Messung von Bestandteilen der β -Amyloid- und Tau-Pathologie, sowie durch die immer präziser werdenden Messungen der Hirnatrophie in MRT-Bildern, ist es heutzutage möglich, die Diagnose AD präziser und zu einem früheren Zeitpunkt zu stellen (6). Trotzdem bleiben die klinische Gesamtbeurteilung des Patienten, die Eigen- und auch Fremdanamnese durch eine dem betroffenen Patienten nahestehende Person, Informant genannt, sowie die kognitive und spezifische körperliche Untersuchung des Patienten, die Hauptbestandteile bei der Diagnosestellung einer AD (6).

Ebenso ist die neuropsychologische Testung entscheidend in der Diagnostik. Durch sie kann man zum einen die für die Diagnosestellung einer Demenz erforderlichen Defizite in multiplen kognitiven Leistungsbereichen feststellen, sowie zum anderen, je nach vorliegendem Demenztyp, spezifische Muster von neuropsychologischen Funktionsstörungen, objektivieren. Primär werden Screeningtests durchgeführt, welche eine objektive und umfassende Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten des Patienten zum Ziel haben. Dadurch können jene Patienten, die eine weitergehende Diagnostik

benötigen, ausgemacht werden. Die weiterführenden Untersuchungen beinhalten neuropsychologische Testbatterien welche insbesondere die Bereiche Gedächtnis, exekutive Funktion, Sprache, konstruktive Praxis und visuell-räumliche Wahrnehmung testen (22).

1.5 Pathologie der AD

Um die endgültige Diagnose einer AD stellen zu können, bedarf es einer histologischen Untersuchung des Gehirns post mortem, bei der einige spezifische morphologische Veränderungen, insbesondere der Verlust von Nervengewebe oder pathologische Proteinablagerungen, in einem charakteristischem Muster, nachgewiesen werden können. Zu beachten ist dabei allerdings, dass alle AD-typischen Veränderungen des Gehirns in einem gewissen Umfang auch physiologischerweise bei gesunden älteren Menschen auffindbar sind. Aus diesem Grund bedarf es häufig einer genauen Analyse der bei einer AD charakteristischerweise betroffenen Hirnareale, um die Diagnose zu stellen und sie sicher für die Symptomatik des Patienten zu Lebzeiten verantwortlich zu machen (25). Insbesondere sind zwei Arten von pathologischen Gewebeveränderungen im Rahmen der neuropathologischen Veränderungen einer AD von Bedeutung.

Zum einen finden sich Ablagerungen, welche durch Akkumulationen, beispielsweise von Amyloidplaques oder Neurofibrillären Tangles (NFTs) im Gehirn der betroffenen Menschen entstehen. Zum anderen kommt es zu Verlusten, welche durch Atrophie von Nervengewebe, beispielsweise Neuronen, synaptischem Gewebe oder Neuropil entstehen und welche schlussendlich zu makroskopisch sichtbarer Hirnatrophie führen (6, 26).

Bei den Ablagerungen handelt es sich, wie vorangegangen beschrieben, in den meisten Fällen um eine Akkumulation von Neurofibrillenbündeln, Neuropilfasern, veränderten Nervenfasern und Amyloidplaques, welche oftmals mit dystrophen Neuronenbestandteilen in Zusammenhang gebracht werden können, sowie mit Mikrogliaaktivierung und Astroglieose einhergehend sind (27, 28).

Generell lassen sich die grundlegenden pathologischen Veränderungen der AD in mehrere Hauptkomponenten zusammenfassen: 1. Die extrazellulären Ablagerungen von Amyloid als Amyloidplaques, 2. die intraneuronale Akkumulation von NFTs, 3. Gefäßschäden durch die Ablagerung von Plaques und 4. Neuronenverluste im Allgemeinen (29). Amyloidplaques und NFTs sind insgesamt die als charakteristisch geltenden zugrunde liegenden histopathologischen Veränderungen der AD im Gehirn, weswegen auf die beiden Pathologien im Folgenden näher eingegangen wird.

1.5.1 β -Amyloid:

Seit der erstmaligen Entdeckung von β -Amyloid-Peptiden ($A\beta$) von Glenner und Wong im Jahr 1984 gibt es viele Forschungsprojekte und neue Erkenntnisse rund um die Rolle von senilen Plaques bei der Neuropathologie der AD. Als senile Plaques (SPs) bezeichnet man dabei extrazelluläre Ablagerungen des polymorphen β -Amyloid Proteins im Gehirn, im Zuge des physiologischen Alterungsprozesses aber vor allem vermehrt bei Menschen mit AD zu finden sind (30, 31). Diese extrazellulären Ablagerungen entstehen durch falsch gefaltete $A\beta$ -Proteine, welche entweder 40 oder 42 Aminosäuren beinhalten ($A\beta_{40}$ oder $A\beta_{42}$) (6). Wie bereits vorangegangen beschrieben, handelt es sich dabei um Stoffwechselprodukte, welche bei der Teilung des *APP* durch β - und γ -Sekretasen entstehen (12). $A\beta$ ist eine Untereinheit der Amyloidfibrillen, welche durch Veränderungen in der proteolytischen Prozessierung von *APP* vermehrt bei der AD auftritt (28). Insbesondere kommt innerhalb der Plaques vermehrt $A\beta_{42}$ vor, weil es zum einen eine höhere Tendenz zur Fibrillation aufweist und zum anderen hydrophober als $A\beta_{40}$ ist (27, 28).

Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Charakterisierung der Amyloid-Plaques, wobei man am häufigsten die Unterscheidung zwischen diffusen und sogenannten ‚dense-core‘, auf deutsch übersetzt ‚dichter Kern‘ Amyloid-Plaques macht. Zu unterscheiden sind die beiden Formen durch spezifische Färbungen, wie beispielsweise der Thioflavin-S-Färbung, in welcher die diffusen Plaques nicht angefärbt werden und die dense-core Plaques anfärbbar sind. Dabei sind es vor allem die dense-core Plaques, die für die negativen Effekte, wie beispielsweise Neuronen- und Synapsenverluste oder auch die Aktivierung von Mikrogliazellen und Astrozyten verantwortlich gemacht werden können (27).

Während sich bezüglich des Verteilungsmusters von Amyloidplaques im Gehirn in den Anfangsstadien der Amyloidansammlung deutliche interindividuelle Unterschiede nachweisen lassen, stellt sich die Verteilung der Plaques in späteren Stadien deutlich persistenter und mit weniger interindividuellen Differenzen dar. Dabei konnten Braak und Braak 3 Stadien der Amyloidablagerung abgrenzen, die zeitlich aufeinander folgend auftreten: Das 1. Stadium wird durch dezente Ablagerung von Amyloid in den basalen Anteilen des Frontal-, Temporal- und Okzipitallappens des Isocortex charakterisiert; im 2. Stadium breiten sich zunehmend Ablagerungen auf nahezu den gesamten Isocortex aus, ausschließlich der primär sensorische und motorische Kortex sind davon ausgenommen und der Hippocampus ist in diesem Stadium nur leicht beteiligt; im 3. Stadium sind in allen Bereiche des Isocortex reichlich Amyloidablagerungen zu finden,

während der Hippocampus auch in diesem Stadium weniger von Ablagerungen betroffen ist (31).

Der genaue Pathomechanismus von β -Amyloid und dessen Rolle bei der Entstehung der AD bleiben insgesamt unklar und werden kontrovers diskutiert. Es existieren allerdings einige Hypothesen dazu, wobei die klassische Amyloid-Hypothese davon ausgeht, dass $A\beta$ selbst oder andere $A\beta$ -enthaltende *APP*-Spaltprodukte neurotoxisch wirken und zudem die Entstehung von NFTs begünstigt wird oder dass Neurone durch die die Präsenz von $A\beta$ empfindlicher gegenüber der schädigenden Wirkung von Exzitotoxizität werden. Auch die Tatsache, dass $A\beta$ den Calciumhaushalt beeinflussen kann, ist insofern interessant, als dass die Phosphorylierung von Tau, welche bei der Entstehung von NFTs eine zentrale Rolle spielt, vom intrazellulären Calciumspiegel abhängig ist, was einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von $A\beta$ und NFTs herstellen könnte (29).

1.5.2 Neurofibrillen:

Bei der Beschreibung von neurofibrillären Veränderungen im Zuge der AD konnten Braak und Braak 1991 unterschiedliche Läsionen differenzieren. Hierzu gehören unter anderem die Neuropil-Fäden (neuropil threads; NT), bei welchen es sich um agyrophile Neuronenfortsätze handelt, welche diffus innerhalb des Neuropils verteilt sind. Neuropil ist ein interneuronaler Neuronenfilz im ZNS, in welchem sich insbesondere Dendriten, Axone und Gliafortsätze befinden. NTs findet man insbesondere in den Dendriten von mit NFTs befallenen Nervenzellen (31). Man geht davon aus, dass NTs grundsätzlich durch den Untergang der Axone und Dendriten jener Neurone entstehen, in welchen intrazelluläre NFT-Ablagerungen zu finden sind (27). Zusätzlich sind insbesondere die NFTs als neurofibrilläre Veränderung bei der AD zu nennen. Bei ihnen handelt es sich um intrazelluläre Ablagerungen von Tau-Proteinen in den Neuronen, welche sich vom Soma ausgehend in die Dendriten, nicht aber in die proximalen Abschnitte der Axone der betroffenen Nervenzelle ausbreiten können (31). Wichtig ist dabei vor allem die Unterscheidung zwischen intra- und extrazellulärem Tau. Beschrieben wurden die NFTs erstmals als faserige Einschlüsse, welche man im Soma bei Pyramidenzellen beobachten konnte (32).

Bei genauerer Betrachtung der Struktur der NFTs unter starker Vergrößerung mit dem Lichtmikroskop konnte man feststellen, dass die NFTs aus zwei paarigen helikalen Filamenten bestehen, wobei jedes der beiden Filamente einen Durchmesser von etwa 10nm besitzt (33). Der Hauptbestandteil der NFTs ist das mikrotubuliassozierte Tau-

Protein, welches bei den NFTs fehlerhaft gefaltet, sowie hyperphosphoryliert ist (27). Nach der Zerstörung der betroffenen Neurone, werden NFTs extrazellulär von Astrozyten abgebaut. Es konnte gezeigt werden, dass die Verteilung der NTs und NFTs im Gehirn charakteristisch für einzelne Krankheitsstadien ist und sehr wenig interindividuelle Unterschiede aufweist, was auch hier die Unterteilung in nacheinander folgenden Stadien ermöglicht hat.

Die ersten beiden Stadien, die sogenannten ‚transentorhinalen Stadien‘, zeichnen sich insbesondere durch eine Verteilung von NFTs und NTs in der transentorhinalen Region des Gehirns mit nur leichter Beteiligung des Hippocampus aus. Unter der sogenannten transentorhinalen Region versteht man eine Überganszone zwischen dem entorhinalen Cortex und den temporalen Anteilen des Isokortex. In den darauf folgenden Stadien 3 und 4, den sogenannten ‚limbischen Stadien‘, sind NFTs und NTs sowohl in der transentorhinalen Region, als auch im ganzen entorhinalen Kortex zu finden. Außerdem ist in diesen beiden Stadien eine moderate Beteiligung des Hippocampus zu verzeichnen. Die letzten beiden Stadien 5 und 6, die sogenannten ‚isokortikalen Stadien‘, zeichnen sich schließlich durch die massive Beteiligung des gesamten Isokortex aus (31). Die intraneuronalen Ablagerungen von NFTs in der Hirnrinde und im Hippocampus führen schlussendlich oftmals zu einem vermehrten neuronalen Zelltod in den beschriebenen Regionen (34). Kommt es zu einem maßgeblichen Verlust von Neuronen in der grauen Substanz von bestimmten AD-typischen Regionen, bedingt dies mit einer hohen Sicherheit die kognitiven Defizite, die im Rahmen der klinischen Manifestation einer AD zu beobachten sind (31).

1.6 Therapie der AD

Primär gilt hier festzuhalten, dass es bis vor kurzem keine krankheitsverändernden Therapiemöglichkeiten, welche die zugrundeliegenden Pathomechanismen für die Entstehung und das Voranschreiten der AD beeinflussen, gegeben hat. Es war lediglich möglich gewesen, durch die verfügbaren Medikamente die klinische Aggravation der Erkrankungen in vielen Fällen temporär zu verlangsamen, indem man medikamentös Einfluss auf die Dysbalance von Neurotransmittern nimmt. Den Progress der Erkrankung selbst konnte man damit allerdings nicht verhindern.

Eine der zu diesem Zweck eingesetzten Wirkstoffgruppen, sind die Acetylcholinesterasehemmer (AChEIs) (z.B. Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin), welche den Abbau von Acetylcholin durch eine Blockade des dafür zuständigen Enzyms, der Acetylcholinesterase, hemmen und somit das im Körper verfügbare Acetylcholin

erhöhen. Die Wirksamkeit der AChEIs konnte bei Patienten mit milder bis schwerer AD nachgewiesen werden (6), sie haben allerdings die höchste Wirksamkeit bei Patienten mit milder bis moderater AD (35). Sie weisen generell ein parasymphikotones Nebenwirkungsprofil auf und müssen insbesondere in Anbetracht einer potentiell entstehenden Bradyarrhythmie mit Vorsicht und in Zusammenschau der klinischen Vordiagnosen der Betroffenen verschrieben werden (6).

Eine zweite, zur symptomatischen Behandlung der moderaten bis schweren AD eingesetzte Wirkstoffgruppe, sind die Memantine. Bei diesen handelt es sich um N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor Antagonisten, wodurch die Bindung von Glutamat an die entsprechenden NMDA-Rezeptoren blockiert und damit die durch Glutamat ausgelösten exzitatorischen Effekte gehemmt werden. Bei Patienten mit moderater bis schwerer AD werden die Kognition und die weitere klinische Symptomatik durch die Einnahme von Memantinen positiv beeinflusst (36).

Heutzutage sind allerdings auch Medikamente auf dem Markt, welche den Pathomechanismus der AD beeinflussen können. Hierbei handelt es sich um Antikörper, welche gegen akkumuliertes Amyloid- β gerichtet sind, beispielsweise der monoklonale Antikörper Aducanumab. Durch die Applikation dieser Medikamente, konnte einerseits eine signifikante Reduktion der Amyloidplaques in frühen AD-Stadien bei Patienten nachgewiesen werden, sowie andererseits auch ein verzögerter Eintritt der klinischen Symptomatik insbesondere in Bezug auf die Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit erzielt werden (37). Dies erhärtet auch die Amyloidhypothese insofern, dass eine Reduktion der Menge an Amyloidplaques aus dem Gehirn, mit einer verlangsamten kognitiven Verschlechterung bei Patienten in frühen AD-Stadien einher geht (38).

Neben der medikamentösen Therapie der Symptome, die mit Progression der AD einher gehen, kann man auch durch individuell angepasste, nicht-medikamentöse psychosoziale Therapien, mit dem Ziel das Wohlbefinden des Patienten zu steigern, die Symptome der AD-Patienten positiv beeinflussen (39). Zudem ist es sehr wichtig, dass sich nahestehende Personen und Angehörige frühzeitig Gedanken über bevorstehende Entscheidungen und Veränderungen machen, die mit Voranschreiten der Erkrankungen anstehen. Die Patienten sollten dabei möglichst in die zukünftige Planung, beispielsweise von Finanzen, Hilfe daheim oder Therapiemöglichkeiten einbezogen werden, solange sie noch dazu in der Lage sind, Entscheidungen für sich zu treffen.

Jeder Patient sollte eine individuell auf seine Symptome und Bedürfnisse angepassten, multidisziplinären Therapieansatz erhalten, in welchen sowohl medizinisches Personal als auch Sozialhilfen mit eingebunden sind (6).

1.7 Zusammenhang zwischen Ernährung und AD

Lifestylefaktoren wie Rauchen, körperliche Betätigung oder Alkoholkonsum rücken im Zusammenhang mit der AD in der jüngeren Vergangenheit immer mehr in den Fokus unterschiedlicher Forschungsprojekte, insbesondere wenn es um den Aspekt der potentiellen Prävention einer AD geht. Ein wichtiger Bereich innerhalb der vielen modifizierbaren Lifestylefaktoren, die in einem engeren Zusammenhang mit der AD stehen könnten, ist die Ernährung, welche auch in der Arbeit von Livingstone et. al 2020 thematisiert wird. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wird der Fokus konkret auf die mediterrane Ernährung gelegt.

Erstmals wurde an dem Konzept der mediterranen Diät von Keys und Grande geforscht, indem sie sich mit den Ernährungsgewohnheiten in Griechenland und Süditalien in den 1960er Jahren befasst haben. Zu Beginn definierte man sie als eine Diät, die sich besonders durch einen hohen Anteil an Pflanzenölen und einem niedrigen Anteil an gesättigten Fettsäuren auszeichnet (40).

Über die Jahrzehnte hinweg konnte sich allerdings keine einheitliche Definition bezüglich der mediterranen Ernährung durchsetzen und auch die zu erfüllenden Kriterien die durch Keys und Grande vorgegeben worden sind, haben sich mit der Zeit verändert. Allgemein ist heute für die mediterrane Diät geltend, dass sie sich durch einen hohen Konsum an nativem Olivenöl, Fisch, Gemüse, Obst, Getreide, Nüssen und Hülsenfrüchten, sowie einem moderaten bis niedrigen Konsum an Fleisch und Milchprodukten auszeichnet (40, 41).

Seit der erstmaligen Beschreibung der Mediterranen Diät (MeDi) wird diese durch die Ergebnisse diverser Studien häufig mit gesundheitlichen Vorteilen, besonders in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit, das Auftreten von Krebserkrankungen und nicht zuletzt der kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht (40). In einer 1994-1999 in Griechenland durchgeführten Beobachtungsstudie mit etwa 28.500 Probanden im Alter von 20-86 Jahren konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität der Studienpopulation signifikant kleiner war, je mehr sich die Probanden im Sinne einer MeDi ernährt haben. Die gleichen Ergebnisse konnte die genannte Studie im Hinblick auf das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben und das Risiko an einer Krebserkrankung zu versterben verzeichnen (41).

Die positiven Effekte der MeDi auf unterschiedliche Bereiche der körperliche Gesundheit werden insbesondere auf die hohe Zufuhr von einfach ungesättigten Fettsäuren (monounsaturated fatty acid; MUFA) und Polyphenolen aus dem nativen Olivenöl, der

erhöhten Einnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acid; PUFA) die mit dem erhöhten Fischkonsum einher geht und der vermehrten Versorgung des Körpers mit Antioxidantien welche in Obst und Gemüse enthalten sind, zurückgeführt (42).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der mediterranen Ernährung und Demenz wurde bereits im Rahmen vieler Forschungsprojekte untersucht. Alles in allem scheint die mediterrane Ernährung das Risiko, insbesondere an einer AD zu erkranken, zu mindern und sich generell positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auszuwirken (43). Während in den meisten Beobachtungsstudien zu dieser Thematik ein Zusammenhang zwischen der Einhaltung einer MeDi und einer Verminderung der kognitiven Degeneration suggeriert wird, sind die Ergebnisse in randomisierten, kontrollierten Studien zu der Thematik kontrovers (44). In einer 2015 publizierten randomisierten klinischen Studie die das Ziel verfolgte einen Zusammenhang zwischen mediterraner Ernährung und kognitiver Leistungsfähigkeit zu untersuchen, wurden knapp 6 Jahre lang etwa 450 kognitiv gesunde Probanden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil eingeschlossen und zufällig einer MeDi supplementiert mit Olivenöl, einer MeDi supplementiert mit Nüssen oder einer Kontrolldiät zugeordnet. Mithilfe einer neuropsychologischen Testbatterie konnte die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden aus den drei Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst werden, wobei festgestellt werden konnte, dass in einer älteren Population, eine mediterrane Ernährung zusammen mit der Supplementation von Olivenöl oder Nüssen zu einer moderaten Verbesserung der Testergebnisse bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit geführt hat (45). Dieses Beispiel zeigt zum einen, dass nicht in allen randomisierten kontrollierten Studien zu der Thematik ein Nachweis eines signifikanten Effekts der MeDi auf das Demenzrisiko gefunden werden kann und zum anderen, wie wichtig es ist, in diesem Feld in der Zukunft weiter Forschung zu betreiben, um einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang so schnell wie möglich nachzuweisen und das Wissen in die Prävention der AD zu integrieren.

Ein beträchtlicher Faktor, der die Erhebung von Ernährungsgewohnheiten schwierig gestaltet ist, dass in den meisten Studien sehr umfangreiche Verzehrhäufigkeitsfragebögen, die sogenannten food frequency questionnaires (FFQs) verwendet werden, die im Durchschnitt aus 80-120 Items bestehen und deren Bearbeitung sehr zeitaufwändig ist (46). Zwar gelten die FFQs für die Erhebung von Ernährungsgewohnheiten in einer Studienpopulation als Standard, da sie sehr gute Ergebnisse bezüglich ihrer Reproduzierbarkeit und Validität insbesondere in Bezug auf

die mediterrane Ernährung zeigen konnten (46), trotzdem sind sie für die Nutzung im klinischen Alltag und in den meisten Studiensettings eher unpraktisch. Dabei ist vorrangig der große Zeitaufwand beim Ausfüllen der FFQs ein Problem, da für das Ausfüllen solcher Fragebögen im klinischen Alltag kaum Zeit ist und eine lange Bearbeitungsdauer auch im Rahmen von Studien die Motivation der Probanden schmälert an Studien teilzunehmen und alle notwendigen Dokumente für die Datenerhebung auszufüllen.

In der Vergangenheit konnten bereits mehrere kurze Ernährungsfragebögen entwickelt werden, von denen einige gute Ergebnisse in Bezug auf gesundheitsbezogene Fragestellungen, insbesondere Erkrankungsrisiken verschiedener Krankheiten im Zusammenhang mit Ernährung, erzielen konnten und im Hinblick auf die Erhebung einer mediterranen Diät valide waren (47, 48). Beispielsweise wurde im Rahmen der *Prevenición con Dieta Mediterránea (PREDIMED)* Studie ein umfassender aber kurzer, aus 14 Elementen bestehender Mediterranean Diet Adherence (MeDi Adhärenz) Screener (MEDAS) entwickelt und dazu verwendet, die Rolle einer MeDi in Bezug auf die Primärprävention verschiedener Krankheiten zu analysieren (49). In einer gesonderten Studie wurde die Validierung des MEDAS durchgeführt, indem man nahezu 7150 Probanden der PREDIMED Studie einen validierten aus 137 Elementen bestehenden FFQ, sowie den aus 14 Elementen bestehenden MEDAS hat ausfüllen lassen und deren Ergebnisse miteinander verglichen hat. Die Studienergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen dem PREDIMED-Score, welcher sich aus dem MEDAS errechnen ließ und dem PREDIMED-Score, welcher sich aus dem FFQ errechnen ließ. Zudem konnte eine positive Assoziation zwischen dem aus dem MEDAS Score errechneten PREDIMED-Score und mehreren, grundsätzlich als gesund geltenden Nährstoffen und Nahrungsmitteln, wie beispielsweise Vitamin C, Folsäure, ungesättigten Fettsäuren, Obst, Gemüse, Nüssen oder Fisch gefunden werden, was zusätzlich das Ergebnis bekräftigt, dass der MEDAS geeignet ist, um die Adhärenz einer mediterranen Diät zu bestimmen (48).

Kürzere und einfachere Ernährungsfragebögen würden sich insgesamt zum einen positiv auf die Compliance der Probanden bei Studien, sowie Patienten im klinischen Alltag auswirken und zum anderen würde ein einfach quantifizierbares Ergebnis aus einem kürzeren Fragebogen ein unmittelbares Feedback für die Patienten nach dem Ausfüllen ermöglichen (47). Diese Aspekte sind insbesondere deswegen wünschenswert und wichtig, weil eines der Kernziele der Ernährungsepidemiologie, nämlich die Evaluation der Ernährungsqualität von Menschen und dessen Auswirkung auf unterschiedliche

gesundheitliche Aspekte, am besten zu erreichen ist, wenn viele Daten schnell und einfach erhoben werden können. Ebenso haben kurze Ernährungsfragebögen das Potential die Kosten und den Zeitaufwand für Studien zu reduzieren (47).

1.8 Mediterrane Diät im Zusammenhang mit diagnostischen Verfahren bei der AD

Wie vorangehend beschrieben, führen insbesondere Ablagerungen von pathologischen Proteinen (β -Amyloid und hyperphosphoryliertes Tau) mit der Zeit zu Schäden im Gehirn, sowie zu Verlusten und Beschädigung von Synapsen, Neuronen und Axonen. Die pathologischen Prozesse im Gehirn und der damit einhergehende neuronale Verlust manifestieren sich kennzeichnenderweise anfangs im Bereich des medialen Temporallappens, insbesondere im Bereich des Hippocampus, sowie des Enterohinalen Cortex und breiten sich mit der Zeit auf den restlichen Neokortex aus. Diese pathologischen Veränderungen beginnen lange bevor die klinische Symptomatik apparent wird, weswegen die Darstellung von Hirnschäden durch bildgebende Verfahren, hauptsächlich durch hochauflösende MRT Bilder, ein sehr geeigneter und valider diagnostischer Marker der AD und AD-Vorstufen ist, weil sie sowohl mit der Ablagerung von pathologischem Tau, als auch mit klinisch apparenten neuropsychologischen Ausfällen korrelieren (50). Beispielsweise kann das mit MRT-Bildern gemessene Ausmaß an Hirnschäden im Bereich des medialen Temporallappens, insbesondere des Hippocampus beim MCI, einer Vorstufe der AD, als prognostischer Marker für den Übergang eines MCI in eine AD herangezogen werden.

Zusammenfassend gelten sowohl das Ausmaß an hippocampaler Atrophie als auch das Ausmaß an Atrophie im gesamten Gehirn als sensitive Marker in Bezug auf das Voranschreiten von neurodegenerativen Prozessen (50). Grundsätzlich sind bildgebende Verfahren und die zugehörigen Marker sehr sensitiv in Bezug auf die strukturellen Veränderungen, welche durch Alterungs- oder neurodegenerative Prozesse im Gehirn bedingt sind, weswegen sie zur Erfassung von Zusammenhängen zwischen Lifestyle-Faktoren, hier Ernährung, und strukturellen zerebralen Veränderungen sehr geeignet sind. Vornehmlich deswegen, weil sich damit Veränderungen detektieren lassen, welche in bestimmten Stadien mit klinischen Tests noch nicht festzustellen sind (51).

Eine Ernährung im Sinne einer MeDi ist generell mit einem größeren totalen Hirnvolumen im MRT (51) und einer größeren kortikalen Dicke insbesondere im Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen assoziiert (52). Die negative Assoziation zwischen einer MeDi und der Hirnatrophie konnte weiterführend in einem longitudinalen Studiensetting

nachgewiesen werden, wodurch die Adhärenz einer MeDi mit einem zeitlich verzögerten Auftreten von Hirnatrophie in Verbindung gebracht werden kann (53). Weiterführend konnten Zusammenhänge zwischen einer MeDi und einer in einem höheren Maße erhaltenen Mikrostruktur der weißen Substanz nachgewiesen werden. Zudem gibt es Nachweise bezüglich Verbindungen zwischen einer MeDi und einer vermehrten strukturellen Konnektivität, welche mit umfangreichen kognitiven Vorteilen einher geht, (54). Weiterführend konnte man einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen einer Diät im Sinne einer MeDi und einem größeren Volumen der grauen Hirnsubstanz im Gyrus parahippocampalis und dem Hippocampus selbst, so wie einer verbesserten Gedächtnisleistung nachweisen (55). Im Einklang mit den genannten Erkenntnissen konnte eine Zunahme der A β _{42/40} und A β ₄₂/pTau181-Verhältnisse, sowie eine Abnahme des pTau181 im Liquor mit zunehmender Adhärenz zu einer MeDi gefunden werden (55). Nicht nur in älteren Populationen konnten Zusammenhänge zwischen einer MeDi und einem verändertem AD-Risiko nachgewiesen werden. Auch bei kognitiv gesunden Menschen mittleren Alters geht die Nichteinhaltung einer MeDi mit einem verlangsamten Glucosestoffwechsel in der PET und einer vermehrten Ablagerung von A β , jeweils insbesondere in AD-assoziierten Hirnarealen einher, was abermals die Wichtigkeit der Erforschung von Lifestyle-Faktoren in Bezug auf die AD zeigt (56).

Es lässt sich festhalten, dass die positiven Effekte der Adhärenz einer MeDi in Bezug auf das Auftreten einer AD in diversen Studien und anhand von unterschiedlichen diagnostischen Verfahren, insbesondere bildgebenden Verfahren, klinischen Testungen und Liquoranalysen, nachgewiesen werden konnten. Weil der Großteil der AD-Erkrankungen multifaktoriell bedingt ist und sowohl durch genetische als auch Umweltfaktoren beeinflusst wird, spielen die Lifestyle-Faktoren, darunter auch die Ernährung, gerade in der AD-Prävention, der Prävention einer bis heute unheilbaren Erkrankung, eine essentielle Rolle.

1.9 Ziele dieser Arbeit

Wie zuvor beschrieben ist die Erfassung von Ernährungsgewohnheiten bei Patienten im klinischen Alltag oder Probanden im Rahmen von klinischen Studien mit sehr umfangreichen und teilweise kompliziert aufgebauten Assessments wie dem FFQ verbunden, welche die Erhebung der Informationen erschwert und sich negativ auf die Compliance der Patienten oder Probanden beim Ausfüllen der Fragebögen auswirkt. Durch die nachgewiesenen positiven Zusammenhänge zwischen einer MeDi und einem verringertem AD-Risiko, ist die Erhebung von Ernährungsgewohnheiten ein zunehmend wichtiges Tool zur Erstellung des individuellen AD-Risikoprofils eines Menschen an der AD zu erkranken. Zudem könnten durch einfachere und kürzere Ernährungsfragebögen Informationen in kürzerer Zeit erhoben und im Rahmen von Forschungsprojekten ausgewertet werden, was positive Effekte für die ernährungsbezogene Präventionsforschung im Gebiet der AD haben kann.

In Anbetracht dessen, befasst sich diese Arbeit mit der Entwicklung und Validierung eines neuartigen, 6-Items umfassenden Ernährungsscores, dem 6-items Questionnaire for a Mediterranean-like diet (6-QMD), welcher die Einhaltung einer MeDi erfassen soll. Weiterführend soll untersucht werden, ob und inwieweit der 6-QMD dafür geeignet ist, die Adhärenz zu einer MeDi zu erfassen, dazu werden die Ergebnisse des 6-QMD mit den Ergebnissen aus dem etablierten FFQ, der in der gleichen Studienpopulation erhobenen wurde verglichen. Darüber hinaus werden die aus dem FFQ abgeleiteten Ernährungsscores, der MeDi Score und der Mediterranean-Dietary Approches to Stop Hypertension (DASH) Diet Intervention for Neurodegenerative Delay score (MIND) Score ebenfalls mit dem 6-QMD verglichen. In dieser Arbeit wird weiterhin die Assoziationen zwischen dem 6-QMD und hippocampaler Atrophie, so wie kognitiver Gedächtnisleistung untersucht. Dies ist vor allem deswegen sinnvoll, um den entwickelten Kurzfragebogen mit AD-typischen sowohl klinischen als auch morphologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem in Zusammenhang zu setzen und damit die Aussagekräftigkeit des Fragebogens zu zeigen. Die analysierte Studienpopulation entstammt der prospektiven, multizentrischen Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study (DELCODE). Die Analysen wurden an der gesamten verfügbaren Studienpopulation und an Untergruppen von, zum einen gesunden Probanden und zum anderen Probanden mit einem erhöhten AD-Erkrankungsrisiko durchgeführt, um die Aussagekraft des 6-QMD für Menschen mit unterschiedlichen AD-Risikoprofilen aufzuzeigen. Die Ergebnisse der Arbeit werden abschließend mit den Ergebnissen

anderer Studien und der aktuellen Datenlage verglichen, kritisch hinterfragt und in den Kontext der Rolle von Ernährung für die Prävention einer AD-Erkrankung und die Erforschung dieser Zusammenhänge gesetzt.

2 Methodik

2.1 Registrierung, Studienprotokoll und Probandeneinwilligung

Die DELCODE Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert (DRKS00007966; 4/05/2015). Das DELCODE Studienprotokoll wurde an jedem DELCODE-Standort von einem vor Ort tätigen Gremium, sowie der örtlich zuständigen Ethikkommission akzeptiert, die Nummer des Ethikantrags ist: 171/13. Alle Probanden haben schriftlich zu der Studienteilnahme eingewilligt (55).

2.2 Studiendesign

Bei DELCODE handelt es sich um eine longitudinale, multizentrische Beobachtungsstudie in Gedächtniskliniken in Deutschland. Eingeschlossen wurden Probanden mit SCD, Probanden mit MCI, Probanden mit einer AD, sowie gesunde Kontrollprobanden und erstgradig Verwandte von Menschen mit dokumentiert diagnostizierter AD.

Um die Probanden den entsprechenden Gruppen zuzuordnen, wurden Voruntersuchungen in den jeweiligen Gedächtniskliniken durchgeführt. Teil dieser Voruntersuchungen waren die Erhebung und Beurteilung der medizinischen Vorgeschichte, eine psychiatrische und neurologische Untersuchung, eine neuropsychologische Testung, bei der die Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Testbatterie zur Beurteilung der kognitiven Leistung durchgeführt wurde, eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung des Kopfes.

Die SCD wurde definiert als CERAD-Testergebnis, das in allen Subtests besser als -1,5 Standardabweichungen (SD, standard deviations) unter den für Alter, Geschlecht und Bildung korrigierten Normwerten der CERAD liegt. Zudem liegt bei SCD-Probanden eine subjektiv geäußerte kognitive Verschlechterung vor, welche den Probanden besorgt.

Die Probanden mit anamnestischem MCI weisen im Wortlisten-Test des episodischen Gedächtnisses der CERAD-Testbatterie bei dem verzögerten Abruf ein für Alter, Geschlecht und Bildung korrigiertes Testergebnis auf, welches unter -1,5 SD liegt. Die Probanden mit SCD, MCI und AD wurden nach Überweisungen in die Gedächtniskliniken in die Studie rekrutiert, darunter auch Selbstüberweisungen. Die gesunden Kontrollprobanden, sowie die erstgradig

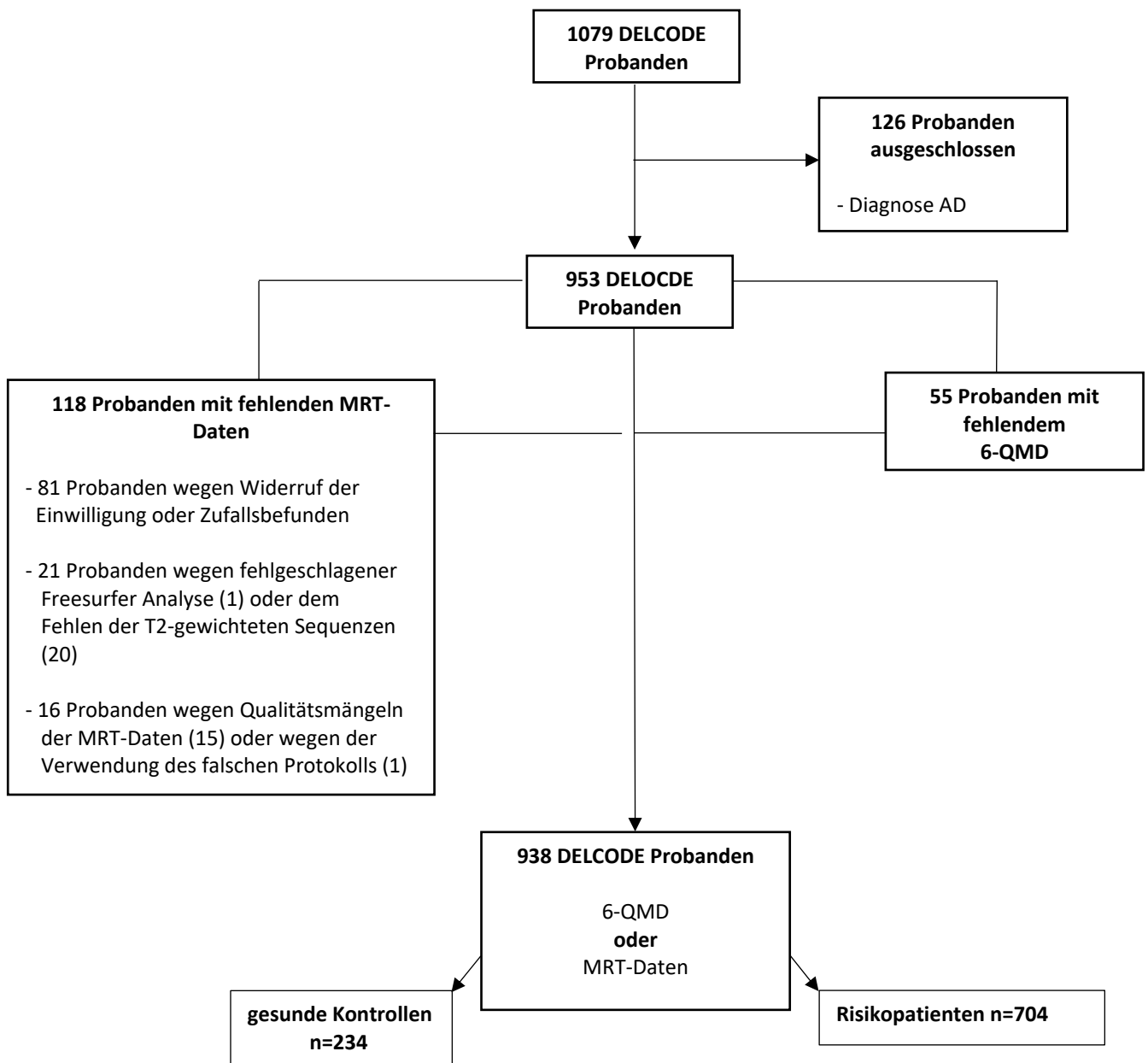
Verwandten von AD-Patienten, wurden per Zeitungsausschreibungen rekrutiert und telefonisch auf SCD gescreent.

Zehn universitäre Gedächtniskliniken sind an der Studie beteiligt gewesen und führten eine klinische und neuropsychologische Untersuchung, MRT-Untersuchungen, Blut-, Urin- und Nervenwasserentnahmen durch. Zudem wurden Amyloid-PET, sowie Fluordesoxyglukose(FDG)-PET Untersuchungen durchgeführt. Eine Zusammenfassung des Studiendesigns, der einzelnen Studienpopulationen, der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie der Ziele der Studie wird in (57) gegeben.

2.3 Studienpopulation

Von Mai 2014 bis August 2018 konnten 1079 Probanden im Rahmen der DELCODE-Studie als Baseline Population rekrutiert werden. Insgesamt wurden N=141 Probanden, davon N=126 Probanden aufgrund der Diagnose AD, aus den Berechnungen ausgeschlossen. Die Diagnose AD führte zu einem Ausschluss aus der für diese Arbeit genutzte Studienpopulation, weil bei Patienten mit einer manifesten AD kein zuverlässiges Assessment der Ernährungsgewohnheiten mittels Fragebogen möglich ist. Die genaue Zusammensetzung der einzelnen Kohorten für die Berechnungen, sowie die Gründe für den Ausschluss einzelner Probanden, sind in **Abbildung 1** abgebildet. Demnach sind N=938 Probanden für die folgenden Berechnungen qualifiziert, darunter N= 234 gesunde Kontrollprobanden (mittleres Alter: 69 Jahre, Altersspanne: 61-88 Jahre, 132 weiblich), N=441 Probanden mit SCD (mittleres Alter: 71 Jahre, Altersspanne: 59-87 Jahre, 205 weiblich), N=183 Probanden mit MCI (mittleres Alter: 73 Jahre, Altersspanne: 61-86 Jahre, 80 weiblich) und N=80 erstgradig Verwandte von AD-Patienten (mittleres Alter: 66 Jahre, Altersspanne: 60-78 Jahre, 48 weiblich). Die Probanden aus den Gruppen SCD, MCI oder erstgradig Verwandte von AD-Patienten, sind zudem der Untergruppe der Probanden mit erhöhtem AD-Risiko, N=704, zugehörig.

Abbildung 1: Darstellung der Ein- und Ausschlüsse bei der DELCODE Studienpopulation für die Analysen im Rahmen dieser Arbeit.



Abkürzungen: AD, Alzheimer Demenz; DELCODE, DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study; MRT, Magnetresonanztomographie; 6-QMD, 6-items Questionnaire for a Mediterranean-like Diet

2.4 Beurteilung der Ernährung

Die DELCODE Probanden haben alle eine deutsche, validierte Version des European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) (58) semi-quantitativen FFQ (EPIC-FFQ) ausgefüllt, welcher 148 Lebensmittel umfasst und darauf ausgelegt ist, die Ernährung der deutschen Bevölkerung innerhalb der vorangegangenen 12 Monate zu erfassen (59). Ausgehend von den Empfehlungen des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung, wurden die entsprechenden 148 Lebensmittel und die zugehörigen Nährstoffe ausgewählt (60). Dabei liegt der Fokus der Fragen auf der Bestimmung der Art, Menge, Konsumfrequenz und Zubereitung der einzelnen Lebensmittel. Auf Basis dieser Daten konnten in Kooperation mit dem Deutschen Institut für Ernährungsforschung die tägliche oder wöchentliche Nährstoffzufuhr oder die Nährstoffzufuhr in Gramm pro Tag errechnet werden (61). Zudem konnten anhand der Angaben aus dem EPIC-FFQ und mit Hilfe publizierter Algorithmen der MeDi Score und der MIND-Score errechnet werden. (41, 61, 62).

2.5 Der Mediterranean diet (MeDi) Score

Der ursprüngliche mediterrane Diätscore ist charakterisiert durch einen vermehrten Verzehr von Obst, Gemüse, Getreide, Hülsenfrüchten, Nüssen, Fisch und Olivenöl und einem verminderten Konsum von Fleisch und Milchprodukten (41).

Der MeDi Score, der für die Berechnungen in dieser Arbeit verwendet worden ist, deckt 9 Lebensmittelgruppen ab: Gemüse, Hülsenfrüchte, Obst und Nüsse, Milchprodukte, Getreide, Fleisch und Geflügel, Fisch, Alkohol und das Verhältnis von MUFAs zu gesättigten Fettsäuren (saturated fatty acids, SFAs). Aus den im EPIC-FFQ gemachten Angaben, konnte für jeden Probanden errechnet werden, wie viel von jedem Probanden pro Tag, in Gramm pro Tag, an Lebensmitteln aus jeder dieser 9 Kategorien konsumiert wird. Mit Hilfe eines geschlechtsspezifischen Medianwertes als Cutoff, wurden in 8 der 9 Kategorien entweder 0 Punkte oder 1 Punkt vergeben, wobei eine höhere Punktzahl für eine höhere Adhärenz zur MeDi steht. In den Lebensmittelkategorien, die im Sinne einer MeDi sind, hier: Fisch, Gemüse, Obst und Nüsse, Getreide, Hülsenfrüchte und ein hohes Verhältnis von MUFAs zu SFAs, wurde 1 Punkt an jene Probanden vergeben, deren Konsum dieser Lebensmittel so hoch wie oder höher als der geschlechtsspezifische Medianwert der Lebensmittel war. In den Lebensmittelkategorien, die nicht im Sinne einer MeDi sind, hier: Fleisch und Geflügel, so wie Milchprodukte, wurde 1 Punkt an jene Probanden vergeben, deren Konsum dieser Lebensmittel unterhalb des geschlechtsspezifischen Medianwertes der Lebensmittel war. In der Kategorie, welche

den Alkoholkonsum betrifft, wurde nicht der geschlechtsspezifische Median als Cutoff verwendet. Hierbei wurde ein moderater Alkoholkonsum, entsprechend 10-50g/Tag bei Männern und 5-25g/Tag bei Frauen als vorteilhaft und mit 1 Punkt im MeDi Score bewertet. Schlussendlich kann so für jeden Probanden ein MeDi Score von 0 (minimale Adhärenz) bis 9 (maximale Adhärenz) Punkten errechnet werden (41, 55, 61).

2.6 Der Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay score (MIND) Score

Bei dem MIND-Score handelt es sich um einen Score, welcher Elemente aus einem mediterranen Diätscore, hier dem MedDietScore, der in (63) beschrieben wurde, und dem DASH Diätscore, verbindet (61).

Der MedDietScore beinhaltet 11 Lebensmittelgruppen, die jeweils mit 0-5 Punkten bewertet werden, woraus sich ein Gesamtscore von 0 (niedrige Adhärenz zur MeDi) bis 55 (hohe Adhärenz zur MeDi) ergibt (63).

Der DASH Score umfasst 10 Lebensmittelgruppen, in welchen jeweils 0, 0.5 oder 1 Punkt vergeben wird. Daraus ergibt sich ein Gesamtscore von 0-10 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Adhärenz zur DASH Diät impliziert (64).

Das Forschungsteam rund um Professor M.C. Morris aus dem Rush Universitätsklinikum selektierte bei dem MIND Score nur Lebensmittelgruppen, welche nachweislich mit Gehirngesundheit, kognitiver Verschlechterung und Demenz assoziiert sind und die diese beeinflussen. Zu jeder dieser Lebensmittelgruppen wurden dann die korrespondierenden Elemente aus dem EPIC-FFQ herausgefiltert. Letztlich wurden für jede Lebensmittelgruppe tägliche Verzehrsmengen (Portionmengen) als Cutoff Werte festgelegt. Der MIND Score deckt 10 die Gesundheit des Gehirns positiv beeinflussende Lebensmittelgruppen (grünes Blattgemüse, anderes Gemüse, Beeren, Nüsse, Vollkorngetreide, Olivenöl, Bohnen, Fisch, Geflügel und Wein) und 5 die Gesundheit des Gehirns negativ beeinflussende Lebensmittelgruppen (Butter und Margarine, Käse, rotes Fleisch und Fleischprodukte, Fastfood und gebratenes Essen sowie Gebäck und Süßigkeiten) ab. Für den Olivenölkonsum wurde 1 Punkt vergeben, wenn Olivenöl als primär verwendete Ölquelle im Alltag angegeben wurde und 0 Punkte wurden vergeben, wenn dem nicht so war. Für die 14 restlichen Lebensmittelgruppen wurden die Verzehrsmengen der mit der jeweiligen Lebensmittelgruppe assoziierten Lebensmittel addiert und entsprechend 0, 0.5 oder 1 Punkt vergeben. Somit ergeben sich für den MIND Score Werte von 0-15 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl mit einer höheren Adhärenz zur MIND Diät einher geht (62).

2.7 Der Foodscreeener und der 6-items Questionnaire for a Mediterranean-like Diet (6-QMD)

Zusätzlich zu dem EPIC-FFQ wurde ein 14 Lebensmittelgruppen umfassender Kurzfragebogen, der Foodscreeener, zur Erfassung der Essgewohnheiten in den letzten 12 Monaten im Rahmen der DELCODE-Studie von den Studienprobanden ausgefüllt (**Abbildung 2**). Der Foodscreeener wurde für die vorangegangene German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care patients (AgeCoDe) Studie vom DZNE entwickelt und sollte zur schnellen und unkomplizierten Beurteilung der Ernährung dienen. Er umfasst folgende Lebensmittelgruppen: Olivenöl, Fisch, Rotwein, Weißwein, andere alkoholische Getränke, Grüntee, Schwarztee, Kaffee, frisches Obst, rohes Gemüse, gekochtes Gemüse (ohne Kartoffeln), Kartoffeln, Milchprodukte (Käse, Joghurt, Milch), Fleisch und Wurst. Für jede dieser 14 Kategorien konnte eine von fünf möglichen Konsumfrequenzen ausgewählt werden: täglich, mehrmals pro Woche, ein Mal pro Woche, weniger als ein Mal pro Woche oder nie.

Um aus den Angaben des Foodscreeeners einen Score zu generieren, welcher den Fokus auf die MeDi legt, wurden für die Berechnung des 6-QMD, nur sechs Lebensmittelgruppen eingeschlossen, welche in einem positiven oder negativen Zusammenhang mit einer mediterranen Ernährungsweise stehen (41): Olivenöl, Fisch, Obst, Gemüse (die Kategorien rohes und gekochtes Gemüse wurden zusammengefasst), Milchprodukte (Käse, Joghurt, Milch), sowie Fleisch und Wurst (als eine Kategorie). Aufgrund der Tatsache, dass die Erfassung der Quantität des Alkoholkonsums durch den FoodScreeener sich als sehr ungenau herausstellte, wurde auf die Inklusion von Alkohol als eine Kategorie des 6-QMD verzichtet, obwohl sich ein niedriger bis moderater Konsum von Alkohol in einigen Studien als protektiv in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz darstellt (65). Der Foodscreeener erfasst lediglich die wöchentliche Konsumfrequenz von Alkohol, jedoch nicht die genaue Menge, etwa in Millilitern oder getrunkenen Gläsern. Deswegen ist eine Abschätzung dessen, ob es sich insgesamt bei den einzelnen Probanden um einen niedrigen, moderaten oder hohen Alkoholkonsum handelt, nicht möglich.

Weil die MeDi im eigentlichen Sinne mit einem hohen Konsum von Olivenöl, Gemüse, Obst und Fisch, sowie einem niedrigen Konsum von Milchprodukten und Fleisch assoziiert ist (41), wurden die einzelnen Lebensmittelitems bei der Generierung des 6-QMD einer von zwei Kategorien, vorteilhaft in Bezug auf die MeDi oder nicht vorteilhaft in Bezug auf die MeDi, zugeteilt. In den 4 Kategorien, welche gesunde Lebensmittel im

Sinne einer MeDi abdecken, hier: Olivenöl, Fisch, Obst und Gemüse, wurde jeweils 1 Punkt vergeben, wenn diese täglich oder mehrmals pro Woche konsumiert wurden, wohingegen 0 Punkte vergeben wurden, wenn diese Lebensmittel einmal pro Woche, weniger als einmal pro Woche oder nie konsumiert wurden. Gegenteilig wurden in den Kategorien welche die Konsumfrequenz von Milchprodukten und Fleisch und Wurst abdecken, 1 Punkt vergeben, wenn die Lebensmittel einmal pro Woche, weniger als einmal pro Woche oder nie konsumiert wurden und 0 Punkt wurden vergeben, wenn diese Lebensmittel mehrmals pro Woche oder täglich konsumiert worden sind. Dementsprechend reicht der 6-QMD von 0-6 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl mit einer höheren Adhärenz zu einer mediterranen Ernährungsweise einher geht (66) .

Abbildung 2: Foodscreener zur Beurteilung der Ernährung der letzten 12 Monate, wie er in der DELCODE Studie verwendet worden ist

(Quelle: DELCODE Studienunterlagen des DZNE)

SN _s	Ernährung				
Wie oft haben Sie die folgenden Nahrungsmittel in den letzten 12 Monaten üblicherweise zu sich genommen?					
Nahrungsmittel	jeden Tag	mehrmals pro Woche	1 x pro Woche	seltener als 1 x pro Woche	nie
Olivenöl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rotwein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weißwein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere alkoholische Getränke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grüner Tee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwarzer Tee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaffee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frisches Obst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rohes Gemüse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gekochtes Gemüse (ohne Kartoffeln)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kartoffeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Käse, Joghurt, Milch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fleisch und Wurst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.8 Beurteilung der kognitiven Funktion

Die Erfassung und Beurteilung der kognitiven Funktion der teilnehmenden Probanden erfolgte mit Hilfe einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie, die DELCODE neuropsychological assessment battery (DELOCDE-NP) (67). Wichtige Aspekte für die Auswahl der einzelnen Testungen, welche in die Testbatterie einbezogen wurden, waren: die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur präklinischen AD und AD-Entwicklung, die Erfassung unterschiedlicher kognitiver Elemente und die Aufnahme von Tests, welche für zusammengesetzte Kognitionsscores genutzt werden, um insgesamt die kognitiven Fähigkeiten zu erfassen (57). Ein weiterer essentieller Aspekt ist, dass die DELCODE-NP und die CERAD Testbatterie, bei welcher es sich um eine etablierte neuropsychologische Testungsmethode handelt, miteinander vergleichbar sind, weil alle Tests der CERAD-Testbatterie in der DELCODE-NP-Testbatterie implementiert sind (68). Alle Probandengruppen sind mit exakt der gleichen Testbatterie getestet worden. Eine genaue Beschreibung der neuropsychologischen Testung findet sich in (68).

Ein klinisch relevanter Parameter, welcher spezifisch die Gedächtnis- und Lernleistung in der DELOCDE Kohorte erfasst, ist der sogenannte composite score of memory function (MEM score). Dieser wurde durch die Anwendung einer konfirmatorischen Faktorenanalyse der neuropsychologischen Testungsergebnisse der Probanden generiert (68). In einer aktuellen Studie konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem MEM score und AD Biomarkern im Nervenwasser (cerebrospinal fluid, CSF): Amyloid ($A\beta_{42/40}$), Gesamtau, phosphoryliertes Tau181, $A\beta_{42}$ /phosphoryliertes tau181 bei kognitiv im Normbereich liegenden Probanden und SCD-Patienten nachgewiesen werden (68).

2.9 Erstellung und Beurteilung der Magnet Resonanz Tomographie (MRT) Daten

Die MRT Daten wurden an insgesamt 9 Standorten mit Geräten von Siemens, drei davon TIM Trio Systeme, vier Verio Systeme, ein Skyra System und ein Prisma System, generiert. An acht der neun Standorte, an welchen MRT-Bilder akquiriert worden sind, wurden ein struktureller T1-gewichteter Scan, eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) im Ruhezustand, ein struktureller T2-gewichteter Scan mit einer Einstellung zur optimierten Volumenbeurteilung des medialen Temporallappens, eine fMRT bei Aktivität, sowie eine suszeptibilitätsbasierte MRT-Untersuchung durchgeführt. An einem der neun Standort wurde statt der fMRT-Untersuchung bei Aktivität eine Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion tensor

imaging, DTI) durchgeführt (57). Durch Verwendung einer synchronisierten 3-dimensionalen T1-gewichteten 1mm^3 isovoxel Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo (MPRAGE) Sequenz, konnten unter Einhaltung von identischen Erhebungsparametern und gleichen Anordnungen, strukturelle MRT Bilder vom Gehirn erstellt werden (Repetitionszeit: 2500ms, Echozeit: 4.37ms, Kippwinkel: 7° , Bildfeld $256 \times 256 \times 192\text{mm}$).

Der DZNE Standort Magdeburg (iNET) ist für die Qualitätssicherung der MRT-Daten verantwortlich gewesen. Jeder DZNE-Standort, an welchem MRT Untersuchungen durchgeführt worden sind, wurde mit Standard Operating Procedures (SOPs) ausgestattet und alle beteiligten Radiologen wurden mit Schulungen auf die MRT Untersuchungen vorbereitet. Zudem wurden alle Scans von dem iNET darauf geprüft, ob sie den Qualitätsanforderungen und den SOPs entsprechen, so dass Abweichungen vom Protokoll gemeldet und die Bildakquirierungsprozesse am jeweiligen Standort optimiert werden konnten. Wöchentlich wurde an allen MRT-Bilder akquirierenden Standorten die Qualität der MRT-Systeme durch ein MRT-Phantom, welches von dem American College of Radiology (ACR) designend worden ist, geprüft (57).

Die hippocampalen Volumina konnten durch ein Segmentierungsinstrument generiert werden, welches in Freesurfer 6.0 integriert ist. Bei Freesurfer handelt es sich um ein Programm, welches zur automatisierten Analyse von Hirnarealen genutzt werden kann. (69). Dabei wurden die hippocampalen Subfelder segmentiert, indem die ultra-hoch aufgelösten ($\sim 0.1\text{mm}$ isotrop) ex vivo MRT Daten zu einem statistischen Atlas zusammengeführt wurden, der die Basis der Segmentierung darstellte (70). Durch die Verwendung jeweils eines T1-gewichteten und eines hochaufgelösten T2-gewichteten Bildes, konnte die Genauigkeit der hippocampalen Segmentierung verbessert werden (71). In der folgenden Analyse wurden das geschätzte gesamte hippocampale Volumen für rechts und links verwendet. Nur Bilder mit einer adäquaten Qualität wurden nach Sichtung der Bilder in Hinblick auf Vollständigkeit und Artefakte, etwa durch Bewegung des Probanden oder andere Artefakte der Bilder, in die Analyse aufgenommen. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Sequenzen, sowie des Qualitätsmanagements findet sich in (57).

2.10 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen sind alle mit SPSS, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY.) durchgeführt worden. Alle Tests sind zweiseitig durchgeführt worden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

Zum Vergleich der soziodemografischen und klinischen Merkmale zwischen den Diagnosegruppen wurden Kruskal-Wallis Tests, sowie Chi-Quadrat Tests angewendet. Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen dem MeDi Score und MIND-Score und dem 6-QMD, sowie der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Items des 6-QMD und der entsprechenden Items aus dem EPIC-FFQ, wurden partielle Spearman Korrelationen angewendet. Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem 6-QMD und kognitiver Verschlechterung, gemessen anhand des MEM-Scores, sowie hippocampaler Atrophie, wurden lineare Regressionsanalysen verwendet.

Alle Berechnungen wurden in der gesamten Gruppe, für das Alter, das Geschlecht, die Diagnose und die Bildungsjahre adjustiert. Bei Berechnungen für die einzelnen Subgruppen wurde die Falscherkennungsrate (false discovery rate, FDR) zur Korrektur von multiplen Testungen angewendet.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der soziodemografischen Analyse und klinischen Merkmale

Die Ergebnisse der Analyse von soziodemografischen und klinischen Merkmalen der Studienpopulation und deren Verteilung in den einzelnen Subgruppen sind in **Tabelle 1** abgebildet.

Die Untergruppen ergaben sich aus der jeweilig gestellten Diagnose wie im Methodenteil definiert. Das Geschlecht war in allen Gruppen nahezu gleichverteilt. Ebenso war die Anzahl an absolvierten Bildungsjahren in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Im Durchschnitt waren Probanden mit der Diagnose MCI am ältesten. Probanden mit MCI hatten einen niedrigeren MEM-Score und ein niedrigeres Hippocampusvolumen, sowohl links-, als auch rechtsseitig, im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden, den SCD-Patienten und auch den erstgradig Verwandten von AD-Patienten. Bezüglich des Alters konnten zwischen den gesunden Probanden und den Probanden aus der AD-Risikogruppe nahezu keine Unterschiede verzeichnet werden.

Die Probanden aus der AD-Risikogruppe hatten im Schnitt einen niedrigeren MEM-Score und ein niedrigeres Hippocampusvolumen, sowohl links- als auch rechtsseitig.

Tabelle 1: Soziodemografische und klinische Merkmale der Diagnosegruppen (66).

Variable	Kontrollen (n=234)	AD-Risikogruppe (n=704)	SCD (n=441)	MCI (n=183)	Erstgradig Verwandte von AD Patienten (n=80)	p- Wert
Geschlecht	132/234 (56%) w; 102/234 (44%) m	333/704 (47%) w; 371/704 (53%) m	205/441 (47%) w; 236/441 (53%) m	80/183 (44%) w; 103/183 (56%) m	48/80 (60%)w; 32/80 (40%) m	<0,01
Alter (Jahre)	69,4 (5,4)	71,2 (6,1)	71,4 (6,0)	73,0 (5,6)	66,2 (4,5)	<0,01
Bildungsjahre (Jahre) *1	14,7 (2,7)	14,61 (3,0)	14,9 (3,0)	14,1 (3,1)	14,6 (2,7)	0,020
MEM Score *2	0,61 (0,45)	0,10 (0,77)	0,38 (0,55)	-0,76 (0,67)	0,54 (0,54)	<0,01
Linkes Hippocam- pusvolumen (mm³)*3	3060 (315)	2945 (400)	3023 (365)	2704 (424)	3057 (298)	<0,01
Rechtes Hippocam- pusvolumen (mm³)*3	3163 (332)	3061 (401)	3128 (364)	2864 (448)	3140 (338)	<0,01
6-QMD*4	2,98 (0,99)	2,96 (1,00)	2,99 (1,05)	2,82 (0,92)	3,05 (0,91)	0,271
MIND Score *5	6,40 (1,35)	6,14 (1,40)	6,16 (1,36)	5,90 (1,47)	6,56 (1,40)	<0,01
MeDi Score *6	4,65 (1,66)	4,45 (1,65)	4,52 (1,62)	4,13 (1,81)	4,70 (1,40)	0,066

AD-Risikogruppe: SCD Patienten, MCI Patienten und erstgradig Verwandte von AD-Patienten

*1: n(Kontrollen)=234 ; n(AD-Risikogruppe)= 703 ; n(SCD)= 440 ; n(MCI)= 183 ;
n(Erstgradig Verwandte von AD Patienten)= 80

*2: n(Kontrollen)=234 ; n(AD-Risikogruppe)= 702 ; n (SCD) = 440 ; n(MCI) = 182 ;
n(erstgradig Verwandte von AD Patienten)= 80

*3: n(Kontrollen)=223 ; n(AD-Risikogruppe)= 612 ; n(SCD) = 378 ; n(MCI) = 158 ; n(erstgradig
Verwandte von AD Patienten)= 76

*4: n(Kontrollen)=230 ; n(AD-Risikogruppe)= 668 ; n(SCD)=423 ; n(MCI)=167 ;
n(erstgradig Verwandte von AD Patienten)= 78

*5: n(Kontrollen)=177 ; n(AD-Risikogruppe)= 369 ; n(SCD) = 222 ; n(MCI) = 93 ;
n(erstgradig Verwandte von AD Patienten)= 54

*6: n(Kontrollen)=178 ; n(AD-Risikogruppe)= 380 ; n(SCD) = 231 ; n(MCI) = 95 ;
n(erstgradig Verwandte von AD Patienten)= 54

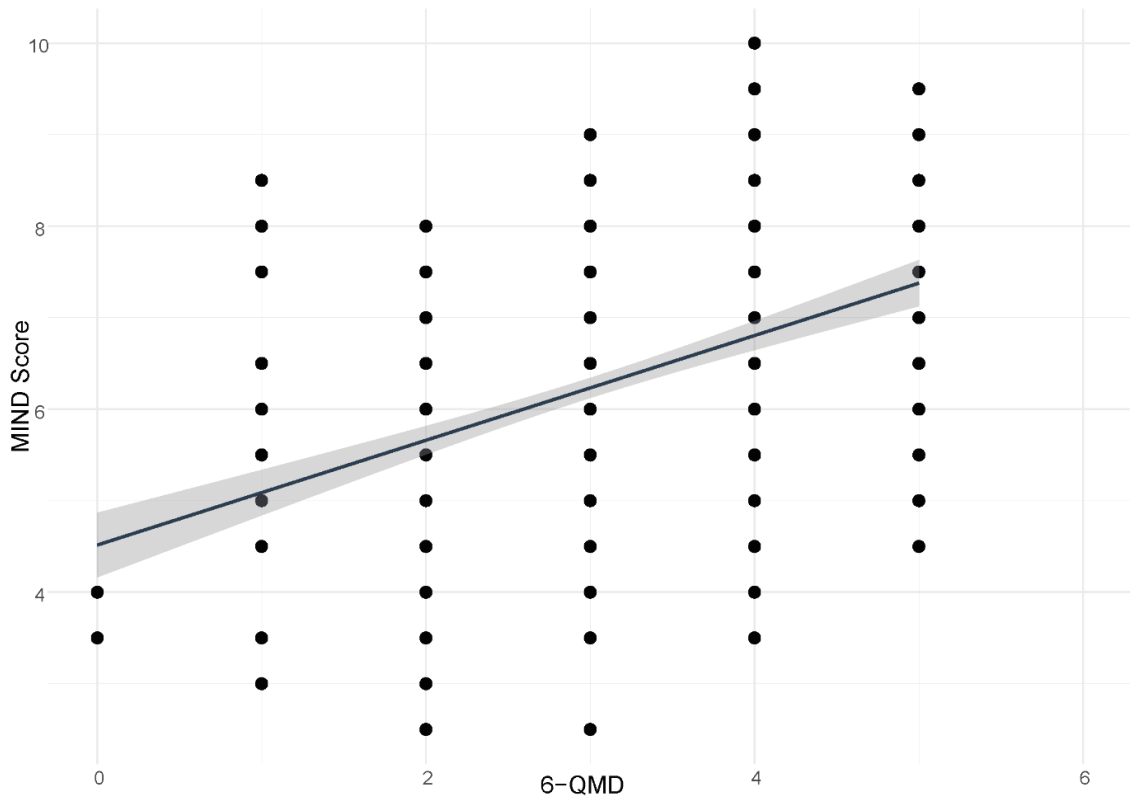
Abkürzungen: AD: Alzheimer Demenz ; m: männlich ; MCI: mild cognitive impairment ; MeDi Score:
Mediterranean-like diet score ; MEM Score: composite score of memory function ; MIND Score:
Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay score ; 6-QMD: 6-items
Questionnaire for a Mediterranean-like diet ; SCD: subjective cognitive decline ; w: weiblich

3.2 Validierung des 6-QMD mit den aus dem EPIC-FFQ errechneten MeDi Score und MIND-Score

Der im Rahmen der Studie erstellte 6-QMD wurde anhand von etablierten Ernährungsscores validiert. Der MeDi und der MIND-Score basieren beide auf dem EPIC-FFQ, welcher sehr umfangreich und valide die Ernährungsgewohnheiten der Probanden erfasst, beide Scores lassen sich anhand von publizierten Algorithmen aus den Angaben im EPIC-FFQ errechnen (41, 61, 62). Die beiden Scores sind validiert und werden in der klinischen Praxis regelmäßig verwendet.

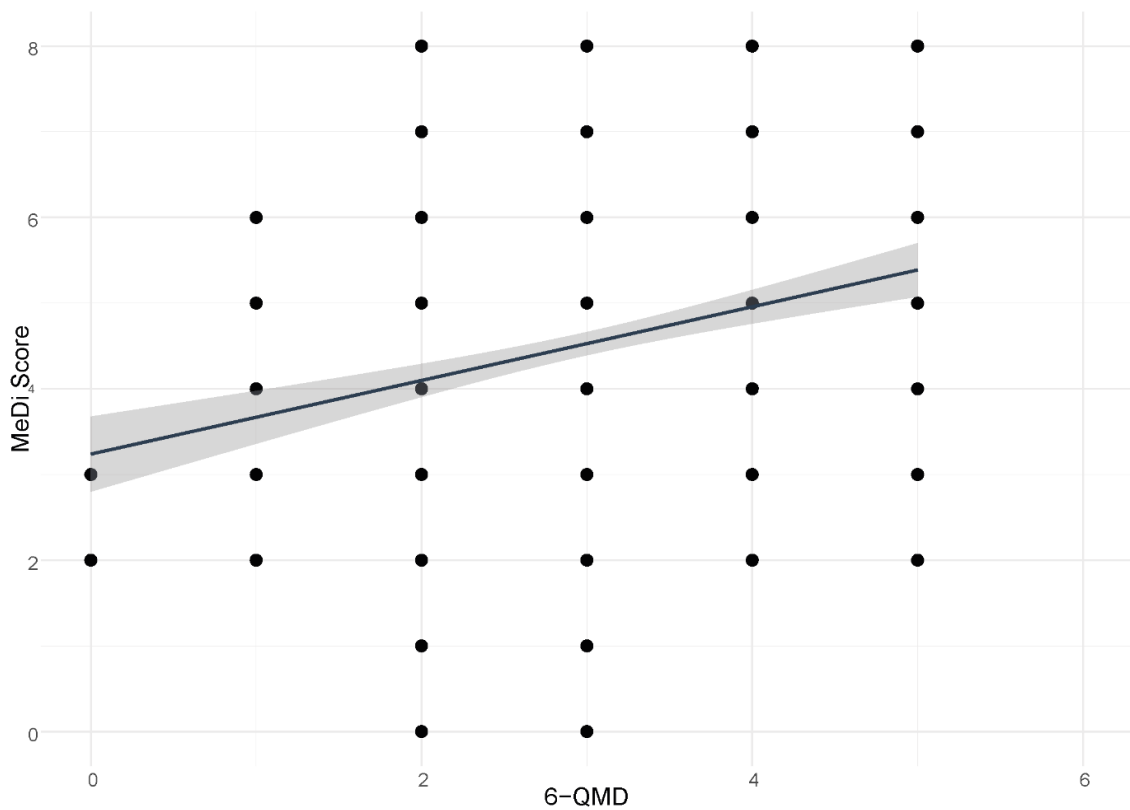
Jene Probanden, welche sowohl den EPIC-FFQ, als auch den FoodScreener Fragebogen zur Generierung des 6-QMD ausgefüllt hatten, wurden in die Berechnungen zu den möglichen Zusammenhängen zwischen allen 6-QMD-Kategorien mit dem MeDi Score, dem MIND Score, sowie den entsprechenden Items aus dem EPIC-FFQ, eingeschlossen. Für die Validierung des 6-QMD wurde eine partielle Korrelation nach Spearman angewandt, bei welcher bei den Berechnungen die gesamte Studienpopulation eingeschlossen haben, für das Alter, das Geschlecht, die Bildungsjahre und die Diagnose der Probanden korrigiert wurde. Dabei ergab sich für die gesamte in diese Berechnungen eingeschlossene Studienpopulation eine stark signifikante Korrelation zwischen dem 6-QMD und dem MIND-Score ($\rho=0,37$, $p<0,001$; $n=535$), sowie zwischen dem 6-QMD und dem MeDi Score ($\rho=0,25$, $p<0,001$; $n=546$). Grafisch werden diese Korrelationen in **Abbildung 3** und **Abbildung 4** dargestellt (66).

Abbildung 3: Korrelation zwischen dem 6-QMD und dem MIND Score (66).



Abkürzungen: MIND Score: Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay score ;
6-QMD: 6-items Questionnaire for a Mediterranean-like diet

Abbildung 4: Korrelation zwischen dem 6-QMD und dem MeDi Score (66).



Abkürzungen: MeDi Score: Mediterranean-like diet score ; 6-QMD: 6-items Questionnaire for a Mediterranean-like diet

In separaten Analysen wurden die Zusammenhänge zwischen dem 6-QMD und dem MeDi Score und dem MIND-Score in der AD-Risikogruppe, so wie in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden betrachtet.

In der AD-Risikogruppe konnten gleichermaßen signifikante positive Assoziationen zwischen dem 6-QMD und dem MIND-Score ($\rho=0,37$, $p<0,001$, $N=360$) und zwischen dem 6-QMD und dem MeDi-Score ($\rho=0,27$, $p<0,001$, $N=370$) festgestellt werden.

Auch in der Analyse der gesunden Kontrollprobanden waren signifikante positive Korrelationen zwischen dem 6-QMD und dem MIND-Score ($\rho=0,43$, $p<0,001$, $N=175$) und zwischen dem 6-QMD und dem MeDi Score ($\rho=0,22$, $p<0,003$, $N=176$) nachgewiesen worden.

In einer weiterführenden Analyse wurden dann die Zusammenhänge zwischen den einzelnen sechs Lebensmittelgruppen des 6-QMD und den Ernährungsscores, sowie den korrespondierenden Lebensmittelgruppen im FFQ in der Gesamtpopulation analysiert. Dies erfolgte gleichermaßen über eine partielle Korrelation nach Spearman, welche für das Alter, das Geschlecht, die Bildungsjahre und die Diagnose korrigiert wurde. Daraus ergaben sich hochsignifikante Assoziationen zwischen den Lebensmittelgruppen Olivenöl, Fisch, Obst und Gemüse mit dem MIND-Score und dem MeDi-Score, sowie eine hochsignifikante Korrelation zwischen Fleisch- und Wurstkonsum und dem MIND-Score.

Zudem korrelierten alle sechs einzelnen Lebensmittelgruppen des 6-QMD hochsignifikant, die meisten davon moderat bis stark, mit dem 6-QMD-Gesamtscore. Für fünf der sechs Lebensmittelgruppen aus dem 6-QMD: Fisch, Obst, Gemüse, Fleisch und Wurst, sowie Milchprodukte, konnten hochsignifikante positive Korrelationen mit den entsprechenden Lebensmittelgruppen aus dem EPIC-FFQ, der Konsum wurde hier in Gramm pro Tag gemessen, festgestellt werden. Es wird im FFQ kein Pendant zu Olivenöl erfasst, da der FFQ nicht zwischen Olivenöl und anderen Pflanzenölen unterscheidet. Die beschriebenen Zusammenhänge werden alle in **Tabelle 2** dargestellt (66).

Tabelle 2: Assoziationen zwischen den einzelnen Lebensmittelgruppen des 6-QMD und dem MIND Score, dem MeDi Score, dem 6-QMD, sowie den korrespondierenden Lebensmitteln im EPIC-FFQ für die gesamte Kohorte (66).

Variablen	Korrelation mit dem MIND Score ρ	Korrelation mit dem MeDi Score ρ	Korrelation mit dem 6-QMD ρ	Korrelation mit den korrespondierenden Lebensmitteln im FFQ ρ
Olivenöl	0,25 **	0,15 **	0,64 **	Keine korrespondierenden Lebensmittel im FFQ
Fisch	0,23 **	0,14 *	0,52 **	0,49 **
Obst	0,95*	0,15 **	0,35 **	0,24 **
Gemüse	0,11*	0,13*	0,39 **	0,14*
Fleisch & Wurst	0,22 **	0,04	0,49 **	-0,37 **
Milchprodukte (Käse, Joghurt, Milch)	-0,07	0,03	0,15 **	-0,24 **

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Abkürzungen: FFQ, food frequency questionnaire ; MeDi score, Mediterranean-like diet score ; MIND score, Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay score ; 6-QMD, 6-items Questionnaire for a Mediterranean-like Diet

3.3 Zusammenhang zwischen dem 6-QMD und kognitiver Verschlechterung, sowie hippocampaler Atrophie

In der für das Alter, das Geschlecht, die Bildungsjahre und die Diagnose korrigierten linearen Regressionsanalyse konnte ein positiver signifikanter Zusammenhang in der gesamten für die Berechnungen genutzten Studienpopulation zwischen dem 6-QMD und dem MEM-Score ($\beta = 0,1$, $p = 0,008$) ermittelt werden. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 6-QMD und dem linksseitigen ($\beta = 0,15$, $p < 0,001$) und rechtsseitigen ($\beta = 0,18$, $p < 0,001$) Hippocampusvolumen errechnet werden. In separaten Analysen wurden die Zusammenhänge zwischen dem 6-QMD und dem MEM-Score, sowie dem links- und rechtsseitigen Hippocampusvolumen in der AD-Risikogruppe, so wie in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden betrachtet.

In der AD-Risikogruppe konnten signifikante Assoziationen zwischen dem 6-QMD und dem MEM-Score ($\beta= 0,18, p=0,003$) und dem linksseitigen ($\beta= 0,19, p<0,001$) und rechtsseitigen ($\beta= 0,22, p<0,001$) Hippocampusvolumen gezeigt werden. In der gesunden Kontrollgruppe konnten keine Assoziationen zwischen dem 6-QMD und dem links- und rechtsseitigen Hippocampusvolumen ermittelt werden.

In einer weiterführenden Analyse wurden die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Lebensmittelgruppen aus dem 6-QMD mit dem bilateralen Hippocampusvolumen, sowie der Gedächtnisleistung, in Form des MEM-Scores, in der AD-Risikogruppe im Detail exploriert. Es konnte hierbei in der AD-Risikogruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Konsum von Olivenöl und Fisch, sowie einem erniedrigten Konsum von Fleisch- und Wurstprodukten und einem größeren links- und rechtsseitigen Hippocampusvolumen, festgestellt werden. Zudem zeigte sich eine Assoziation zwischen einem erniedrigten Konsum von Fleisch- und Wurstprodukten, sowie einem erhöhten Konsum von Olivenöl und einer verbesserten Gedächtnisleistung, als höherer MEM-Score. Die Ergebnisse der Analysen sind in **Tabelle 3** dargestellt (66).

Tabelle 3: Assoziation zwischen dem 6-QMD, den einzelnen Lebensmittelgruppen des 6-QMD mit dem links- und rechtsseitigen Hippocampusvolumen und dem MEM-Score in einem linearen Regressionsmodell in der AD-Risikogruppe (66).

Variablen	Linkes Hippocampusvolumen		Rechtes Hippocampusvolumen		MEM Score	
	β (STD)	p	β (STD)	p	β (STD)	p
6-QMD	0,19	<0,001	0,22	<0,001	0,18	0,003
Olivenöl	0,09	0,03	0,09	0,009	0,08	0,02
Fisch	0,09	<0,001	0,09	0,01	0,05	0,17
Obst	0,04	0,26	0,05	0,13	0,02	0,56
Gemüse	0,03	0,34	0,06	0,11	0,01	0,76
Fleisch- und Wurst	0,08	0,03	0,09	0,02	0,09	0,02
Milchprodukte	0,02	0,54	0,04	0,27	-0,4	0,31

Abkürzungen: MEM Score, composite score of memory function ; 6-QMD, 6-items Questionnaire for a Mediterranean-like Diet, β (STD), standartisiertes beta

4 Diskussion

4.1 Studienergebnisse und Erfassung von Ernährungsgewohnheiten

Das Thema Ernährung und dessen Untersuchung im Zusammenhang mit diversen gesundheitsassoziierten Themen ist ein zentrales Ziel vieler Studien. Aufgrund dessen bedarf es zunehmend genauer, einfacher, günstiger und nicht zeitaufwändiger Methoden um die mittel- und langfristigen Ernährungsgewohnheiten von größeren Studienpopulationen zu erfassen. Dafür nutzen viele Studien selbstauszufüllende FFQs, welche die Konsumfrequenz und konsumierten Portionengrößen gängiger Lebensmittel abfragen und schon in verschiedenen Studienpopulationen validiert worden sind (72). Besonders geeignet sind FFQs für klinische Studien dadurch, dass sie eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Gruppen und das Erstellen von Rangordnungen auf der Basis des Konsums diverser Lebensmittelgruppen ermöglichen. Zudem kann man FFQs durch Anpassung der inkludierten Lebensmittel und Lebensmittelgruppen, je nach zu untersuchender Fragestellung, flexibel in verschiedenen Studien und Studiendesigns zur zuverlässigen Erfassung der Ernährungsgewohnheiten von Studienpopulationen einsetzen. Jedoch spielen sowohl der Zeitaufwand, als auch die Kosten jener Methoden zur Erhebung von Ernährungsgewohnheiten, gerade in klinischen Settings, eine entscheidende und limitierende Rolle, wodurch insbesondere sehr umfangreiche, um die 100 Lebensmittel einschließende FFQs, eher unpraktisch sind (73).

Sowohl im klinischen Alltag als auch im Rahmen von klinischen Studien werden schnell auszufüllende und gleichzeitig zuverlässige Methoden zur Erfassung von Ernährungsgewohnheiten benötigt, um effizient an möglichst vielen klinischen Fragestellungen, wie beispielsweise dem Zusammenhang zwischen Lifestyle-Faktoren und dem AD-Risiko, forschen zu können. Somit sind umfangreiche FFQs aus den genannten Gründen für die Praxis ungeeignet. Durch kürzere und einfachere Fragebögen kann zudem der Aufwand für die Patienten beziehungsweise Probanden verringert werden, was sich zum einen positiv auf die Compliance und zum anderen auf die generelle Bereitschaft von Probanden an klinischen Studien teilzunehmen, auswirkt. Um zu zeigen, dass auch kurze Ernährungsfragebögen eine hohe Aussagekraft haben und im Zusammenhang mit klinischen, sowie radiologischen und diagnostischen Parametern der AD stehen, wurde im Rahmen dieser Arbeit der 6-QMD entwickelt und im Hinblick auf seine Aussagekraft analysiert.

Zusammenfassend sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit, (1.) dass der entwickelte 6-QMD signifikante Korrelationen mit dem MeDi-Score und dem MIND-Score, bei welchen es sich um etablierte und von einem ausführlichen EPIC-FFQ abgeleitete Scores handelt, aufweist; (2.), dass bei Probanden mit erhöhtem AD-Risiko, welche sich nicht im Sinne einer MeDi ernähren, ein geringeres hippocampales Volumen, sowie Beeinträchtigungen des Gedächtnisses aufweisen, im Gegensatz zu den gesunden Kontrollprobanden, bei welchen dies nicht beobachtet werden konnte; (3.), dass ein hoher täglicher Konsum von Fisch und Olivenöl, sowie ein niedriger Konsum von Fleisch- und Wurstprodukten bei Probanden mit einem erhöhten AD-Risiko mit einem größeren bilateralen Hippocampusvolumen einher geht, bei gesunden Kontrollprobanden allerdings nicht und (4.), dass ein vermehrter Konsum von Olivenöl und ein erniedrigter Konsum von Fleisch und Wurst bei Menschen mit einem erhöhten AD-Risiko mit einer verbesserten Gedächtnisleistung einher gehen.

Die in dieser Arbeit generierten Ergebnisse des 6-QMD und dessen klinische Aussagekräftigkeit sind konform mit den Ergebnissen einer Studie, welche in der jüngeren Vergangenheit den MeDi-Score und dessen klinische Aussagekraft an der gleichen DELCODE-Population untersucht hat (55). Es konnte gezeigt werden, dass der 6-QMD als kurzer und simpler Screener eine valide Methode darstellt, um die Einhaltung der vorteilhaften MeDi in einer deutschen Population zu messen, insbesondere wegen seiner signifikanten Korrelationen mit dem MeDi Score und dem MIND Score und den hinzukommenden Assoziationen mit den bilateralen Hippocampusvolumina und der Gedächtnisleistung.

4.2 Vorteile einer MeDi in Bezug auf die AD

Bereits in vielen Studien wurde der positive Zusammenhang zwischen einer MeDi und einer weniger ausgeprägten Hirnatrophie, insbesondere der hippocampalen Atrophie, sowie im Vergleich zu Menschen, die sich nicht im Sinne einer MeDi ernähren, größerer Hirnvolumina beschrieben, was ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit und mit Hilfe des generierten 6-QMD, gezeigt werden konnte (51, 55, 74). Es bleibt demnach allerdings zu klären, wieso die MeDi mit so vielen gesundheitlichen Vorteilen, unter anderem einem erniedrigten AD-Risiko, im Durchschnitt größerer Hirnvolumina und einer verbesserten Gedächtnisleistung einher geht (42, 51) und welche Bestandteile der MeDi dafür verantwortlich sind. Dies ist insbesondere deswegen wichtig, um diese Erkenntnisse in die AD-Präventionsmaßnahmen einfließen lassen zu können und so potentiell das

Auftreten der Erkrankung zu minimieren. Generell ist die Prävention der AD deswegen heutzutage noch immer essenziell, weil es bisher noch keinen endgültig kurativen Therapieansatz für die AD gibt. Auch in der Zukunft, in der es möglicherweise kurative Therapieansätze geben wird, wird die Prävention der AD weiterhin eine essenzielle Rolle spielen, weil sie unabdingbar für die Reduktion der Anzahl an betroffenen AD-Patienten ist.

Um weltweit Maßnahmen in Bezug auf die Herausforderungen, die durch die AD entstehen zu leiten, wurde 2013 von den G8-Staaten (Kanada, Frankreich, Deutschland, Japan, Italien, USA, Großbritannien und Russland) der World Demetia Council (WDW) gegründet, welcher sich unter anderem mit Präventivmaßnahmen für die AD, unabhängig von der Existenz kurativer Therapieansätze, beschäftigt. Auf Basis von wissenschaftlichen Recherchen, welche insbesondere von der Alzheimer's Association (AA), einer weltweit anerkannten Spitzenorganisation in der AD-Forschung, durchgeführt worden sind, spricht die WDW Empfehlungen zur AD-Prävention aus. Zusammenfassend konnte bezüglich der modifizierbaren Risikofaktoren, welche diejenigen Risikofaktoren sind, welche beim Präventionsmanagement einer Erkrankung vordergründig sind, festgehalten werden, dass sich die Reduktion der kardiovaskulären (cardiovascular, CV) Risikofaktoren (cardiovascular risk factors, CVRF), wie Diabetes mellitus, Übergewicht, Rauchen und Bluthochdruck, positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt und dadurch auch potentiell präventiv in Bezug auf die Entwicklung einer AD ist (75). Generell gibt es in der Literatur viele Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen CV-Erkrankungen mit Neurodegeneration und AD (7, 75). Ein denkbarer Ansatz zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen der Einhaltung einer MeDi und dem verminderten Auftreten AD-assoziierter neuronaler Veränderungen ist demnach, dass die Einhaltung einer MeDi sich positiv auf das CV-Risikoprofil auswirkt, was sich wiederum positiv auf die Entwicklung einer AD auswirkt. Der beschriebene Zusammenhang zwischen der MeDi und CV-Erkrankungen konnte bereits in diversen Studien belegt werden (76, 77). Die MeDi soll im Hinblick auf die positive Beeinflussung des CV-Risikoprofils sogar vergleichbar mit anderen Maßnahmen zur Minimierung von CV-Erkrankungen, wie beispielsweise der Einnahme von ASS, Statinen, blutdrucksenkenden Medikamenten oder auch körperlicher Aktivität sein, wobei diese Erkenntnisse schwierig einzuordnen sind, weil sie aus diversen Studien mit unterschiedlichen Populationen, Populationsgrößen und Endpunkten geschlossen worden

sind (76). Um zu differenzieren, welche gesundheitlichen Vorteile die einzelnen Bestandteile der MeDi mit sich bringen, werden diese im folgenden Abschnitt beleuchtet.

4.3 Einzelne Lebensmittelgruppen des 6-QMD in Bezug auf die AD

Fisch und Meeresfrüchte aber auch Fischöl scheinen eine Verzögerung der kognitiven Degeneration zu begünstigen und insgesamt neuroprotektive Eigenschaften aufzuweisen (78, 79). Weiterführend konnte bei Probanden mit erhöhtem Fischkonsum generell ein größeres Gesamthirnvolumen, sowohl die weiße als auch die graue Hirnsubstanz betreffend, festgestellt werden (51). Wodurch dieser neuroprotektive Effekt begründet ist, ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Fische haben einen hohen Gehalt an Ω -3 PUFAs wie beispielsweise der Eicosapentaensäure (EPA) oder der Docosahexaensäure (DHA) (80). In vielen Studien und Reviews wird ein kardioprotektiver Effekt durch einen regelmäßigen Verzehr von Fisch, der durch die hohen Level an Ω -3 PUFAs in Fischen bedingt ist, suggeriert (76, 80). Denkbar wäre demnach beispielsweise, dass die neuroprotektive Wirkung von Fisch, durch die damit einhergehende Erniedrigung des CV-Risikoprofils bedingt ist, weil wie vorangegangen beschrieben Zusammenhänge zwischen CV- und neurodegenerativen Erkrankungen aufgezeigt werden konnten. Ebenso weisen Ω -3 PUFAs antiinflammatorische Aktivität auf, indem sie die Produktion diverser Zytokine, wie Interleukin (IL)-1, IL-2 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α hemmen (81, 82). Neuroinflammatorische Prozesse spielen auch bei der Entstehung der AD eine essentielle Rolle. Beispielsweise konnte ein vermehrtes Vorkommen von IL-1, welches unter anderem durch aktivierte Mikrogliazellen ausgeschüttet wird, in den betroffenen Hirnarealen von AD-Patienten nachgewiesen werden (83, 84). Denkbar wäre also auch, dass durch den vermehrten Konsum von Fisch und dadurch Ω -3 PUFAs die inflammatorischen Prozesse, die potentiell eine große Relevanz bei der AD-Entstehung haben, gebremst werden und sich dadurch der Fischkonsum positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die verminderte Größenabnahme der Hirnvolumina auswirkt. Dieser Wirkmechanismus ist allerdings bisher nicht vollständig belegt worden, was auch daran liegt, dass bezüglich einiger involvierter Faktoren, beispielsweise Zytokine wie TNF- α dichotome Forschungserkenntnisse zu dessen Wirkung im ZNS existieren (83).

Auch für den Verzehr von Olivenöl konnte eine Risikoreduktion für CV-Erkrankungen gezeigt werden (85), was sich, wie vorangegangen erwähnt, durch die Reduktion des CV-Risikoprofils, positiv auf das Erkrankungsrisiko für neurodegenerativen Erkrankungen auswirken könnte. Aber auch eine direkte Assoziation zwischen einem vermehrten

Konsum von Olivenöl und einer verzögerten kognitiven Degeneration wird durch diverse Studien zu der Thematik suggeriert (45, 86). Im Einklang mit unseren Ergebnissen und der aktuellen Datenlage, konnten zudem Verbesserungen der Gedächtnisfunktion und der synaptischen Aktivität im Hippocampus, sowie eine Verminderung der mit Tau assoziierten neuropathologischen Veränderungen im Gehirn bei vermehrtem Olivenölverzehr in einem Mausmodell aufgezeigt werden (87). Olivenöl ist besonders reich an MUFAs und Ω -6 PUFAs, enthält aber auch geringe Mengen von Ω -3 PUFAs, welche insgesamt mit der Erhöhung des HDL-Cholesterins und der Erniedrigung des Gesamt-, LDL-Cholesterins und der Triglyceridlevel im Blut assoziiert werden (88). Dies ist kongruent mit den Erkenntnissen darüber, dass hohe Cholesterinspiegel im mittleren Lebensalter mit einem erhöhten Demenzrisiko und Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit einherzugehen scheinen (89). Denkbar ist ein Mechanismus über welchen MUFAs und PUFAs neuroprotektive Effekte im Körper haben.

Des Weiteren enthält Olivenöl eine relevante Menge an Polyphenolen, welche als Antioxidantien im Körper wirken und zu einer verminderten Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6 oder TNF- α führen (90). Demnach scheint auch Olivenöl protektiv in Bezug auf neuroinflammatorische Prozesse zu sein, welche, wie vorangehen beschrieben, ein essenzieller Part der AD-Entwicklung sind. Des Weiteren scheinen Polyphenole dazu in der Lage zu sein, den Hyperphosphorylierungsprozess von Tau zu beeinflussen und ebenso in die enzymatische Spaltung des APP einzugreifen und so die Oligomerisation von A β zu verhindern (91). Insbesondere im Zusammenhang mit dem in Olivenöl enthaltenen phenolischen Bestandteil Oleocanthal konnte eine vermehrte Eliminierung von A β aus dem Hirn nachgewiesen werden (92).

Zusammenfassend lässt sich demnach in Bezug auf die neuroprotektiven Eigenschaften von Olivenöl festhalten, dass der genaue Wirkmechanismus im Körper zwar noch nicht endgültig geklärt ist, es aber diverse Erklärungsansätze gibt. Zum einen könnte demnach der Verzehr von Olivenöl durch eine Reduktion des CV-Risikoprofils mit einem verminderten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen einher gehen. Zum anderen, könnte die neuroprotektive Wirkung des Olivenöls auch über eine Reduktion der neuroinflammatorischen Prozesse zustande kommen.

Auch für den Verzehr von Obst und Gemüse wird durch die aktuelle Datenlage ein damit einhergehendes erniedrigtes Risiko für CV-Erkrankungen suggeriert (93), was sich positiv auf das Demenzerkrankungsrisiko auswirken könnte. Zudem konnte ein hoher

Verzehr von Obst und Gemüse mit einem erniedrigten Risiko für AD und Vorstufen der AD in Verbindung gebracht werden (94, 95). Dies kann beispielsweise darin begründet sein, dass Obst und Gemüse sehr reich an Polyphenolen sind, dessen protektive Wirkweise im Körper vorangehend beschrieben worden ist.

Allerdings konnten in Rahmen dieser Promotionsarbeit keine signifikanten Ergebnisse für einen kausalen Zusammenhang zwischen vermehrtem Konsum von Obst und/oder Gemüse und einem erniedrigten AD-Risiko gefunden werden. Ein denkbarer Erklärungsansatz hierfür wäre, dass nur sehr wenige Probanden einen niedrigen Konsum von Obst und Gemüse aufgewiesen haben. Lediglich n=50 Probanden hatten angegeben, nicht täglich oder mehrmals pro Woche Obst zu essen und n=68 Probanden hatten abgegeben, nicht täglich oder mehrmals pro Woche Gemüse zu essen. Demnach konnte möglicherweise durch die kleine Untergruppenszahl keine ausreichende Signifikanz erzielt werden. Denkbar wäre aber auch, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Konsum von Obst und/oder Gemüse und einem reduzierten AD-Risiko besteht und dieser deswegen nicht nachweisbar gewesen war.

In vielen aktuellen Studien wird ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Fleischkonsum und einem größeren Hirnvolumen, demnach weniger Hirnatrophie, sowie einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit suggeriert (51, 96). Allerdings handelt es sich bei den Studien, in welchen dieser Effekt nachgewiesen werden konnte, um Querschnittsstudien. In einer longitudinalen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Einhaltung einer MeDi und einer verminderten Hirnatrophie feststellen werden, allerdings wurden weder Fleisch- noch Fischkonsum als die Auslöser dieses Zusammenhangs gewertet (53). Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass der Konsum von verarbeitetem Fleisch mit einem erhöhten Demenzrisiko einher geht, während der Konsum von nicht-prozessiertem rotem Fleisch mit einem leichten protektiven Effekt auf das Demenzerkrankungsrisiko einherzugehen scheint (97). Auch wenn die Datenlage bezüglich Fleischkonsum und Neurodegeneration, insbesondere Demenz dichotom ist, gibt es einige Argumente, die für einen indirekten Zusammenhang zwischen Fleischkonsum und einem erhöhten Demenzrisiko sprechen. Beispielsweise konnte man ein erhöhtes Risiko für CV-Erkrankungen beim Verzehr von insbesondere prozessiertem Fleisch aber auch sehr leicht beim Verzehr von rotem, nicht-prozessiertem Fleisch feststellen, was indirekt das Demenzrisiko negativ beeinflussen könnte. Im Besonderen könnte der hohe Natriumgehalt in prozessiertem Fleisch mitursächlich für die Erhöhung des CV-Risikoprofils sein (98). Ebenso werden vor allem prozessiertem

Fleisch im Herstellungsprozess Nitrate und Nitrite hinzugefügt, welche unter bestimmten Bedingungen im Körper zu nitrosativem Stress führen können und mit der Bildung von reaktiven Stickstoffspezies einher gehen, welche mit diversen chronischen Erkrankungen, auch CV-Erkrankungen und Diabetes mellitus, assoziiert sind und zytoto- und genotoxisch sein können (98, 99).

In dieser Promotionsarbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Fleisch- und Wurstkonsum und einem größeren bilateralen Hippocampusvolumen, sowie einer besseren Gedächtnisleistung bei AD-Risikoprobanden aufgezeigt werden. Worin der hier beobachtete Effekt begründet ist, kann insbesondere deswegen nicht abschließend geklärt werden, weil in dem verwendeten Ernährungsfragebogen, weder zwischen dem Konsum von verarbeitetem und nicht verarbeitetem Fleisch, noch zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und nicht rotem Fleisch unterschieden wird. Speziell der Konsum von prozessiertem oder nicht prozessiertem Fleisch geht mit einem anderen Risiko für CV-Erkrankungen und deswegen eventuell auch neurodegenerativen Erkrankungen einher, weswegen es in Zukunft wichtig wäre, diese Unterscheidung zu erfassen und in den Analysen zu berücksichtigen.

Auch die Auswirkungen eines regelmäßigen Konsums von Milchprodukten wird in der Literatur kontrovers dargestellt. Während einige Studien einen negativen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Milchprodukten und der Gedächtnisleistung, sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit feststellen konnte, fanden einige andere Studien einen inversen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Milchprodukten und dem AD-Risiko oder eine verbesserte Gedächtnisleistung bei vermehrtem Konsum von Milchprodukten (100). Es bedarf in Zukunft demnach weitere, insbesondere longitudinale und interventionelle Studien bezüglich dieser Thematik, um schlussendlich determinieren zu können, welchen Effekt der Konsum von Milchprodukten auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen bei Erwachsenen hat. In dieser Promotionsarbeit konnte kein signifikanter Nachweis einer Assoziation zwischen dem Konsum von Milchprodukten und einer Veränderung der hippocampalen Volumina oder der Gedächtnisleistung festgestellt werden. Dies ist insbesondere auch dadurch zu erklären, dass in dem hier verwendeten Ernährungsfragebogen nicht zwischen dem Konsum unterschiedlicher Milchprodukte unterschieden wird, wodurch die diversen Fettgehalte einzelner Milchprodukte nicht berücksichtigt werden und zusätzlich dazu, die genaue Menge an konsumierten

Milchprodukten nicht erfassbar ist. Diese Faktoren sollten möglichst alle bei weiteren Analysen in der Zukunft berücksichtigt werden, um den Zusammenhang zwischen Milchprodukten und dem AD-Erkrankungsrisiko genauer darstellen zu können und möglicherweise auch die für die gefundenen Assoziationen ursächlichen Wirkweisen determinieren zu können.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie im Kontext der aktuellen Datenlage

Zusammenfassend lässt sich demnach festhalten, dass die Ergebnisse dieser Arbeit im Einklang mit dem aktuellen Forschungsstand bezüglich eines Großteils der im 6-QMD abgefragten Lebensmittel und deren Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Entwicklung einer AD sind. Für diese Lebensmittel konnten Assoziationen mit Veränderungen auf einer neurobiologischen Ebene, wie beispielsweise mit größeren hippocampalen Volumina oder einem größeren gesamten Hirnvolumen gefunden werden. Ebenso konnten für diese Lebensmittel Assoziationen auf der Ebene der Kognition, im Sinne einer verlangsamten kognitiven Degeneration bei AD-Risikopatienten, die sich im Sinne einer MeDi ernähren, gezeigt werden. Sowohl in dieser Promotionsarbeit, als auch in diversen anderen Studien werden ein größeres Hirnvolumen, hier insbesondere Hippocampusvolumen oder vermehrte hippocampale Aktivität, im Zusammenhang mit vermehrtem Konsum von Fisch und Olivenöl beziehungsweise vermindertem Konsum von Fleisch- und Wurstprodukten suggeriert (51, 87).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine vermeidlich durch die MeDi bedingte verminderte Hirnatrophie in frühen Krankheitsstadien beziehungsweise bei gesunden Probanden mit einem erhöhten AD-Risiko, in AD-typischen Hirnregionen wie dem Hippocampus nachweisbar ist. Ebenso können die Ergebnisse anderer Studien bezüglich einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit einem häufigen Verzehr von Olivenöl und einem seltenen Verzehr von Fleisch- und Wurstprodukten durch die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigt werden (86, 87, 96). Gleichzeitig lässt sich bei einem anderen Teil der im 6-QMD abgedeckten Lebensmittelgruppen anhand der aktuellen Studienlage noch keine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit und Wirkweise des Verzehrs dieser Lebensmittel in Bezug auf kognitive Veränderungen und das Risiko für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen machen. Auch in Rahmen dieser Arbeit konnten für diese 3 der insgesamt 6 Lebensmittelgruppen des 6-QMD (Obst, Gemüse und Milchprodukte) keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf deren Beeinflussung der Kognition und des AD-Risikos generiert werden.

Alles in allem scheint sich die mediterrane Ernährung allerdings, wie bereits einleitend dargestellt, positiv auf das Risiko an einer Demenz, auch der AD, zu erkranken auszuwirken und scheint generell die kognitive Leistungsfähigkeit positiv zu beeinflussen (43, 101, 102). In Anbetracht dessen, sind die Ergebnisse dieser Arbeit im Gesamtkontext der AD noch bedeutsamer, weil sie die wichtige Stellung der MeDi bei der AD-Prävention und der Verzögerung des Auftretens präklinischer und klinischer Krankheitsstadien aufzeigt. Umso wichtiger ist es, Ernährungsgewohnheiten schnell und einfach mit Hilfe von kurzen Screeningfragebögen, wie dem 6-QMD suffizient abzufragen zu können. Dies kann in Zukunft die Erhebung von Daten bezüglich Ernährung vereinfachen und ist sowohl im klinischen Setting, durch die dadurch erzielte Zeitersparnis, als auch im Rahmen von Studien, durch die Möglichkeit mehr Daten in kürzerer Zeit zu sammeln, von großem Vorteil. Je mehr suffiziente Daten bezüglich Ernährungsgewohnheiten in einer simplen Art und Weise erhoben werden können, desto mehr Daten können auch in Forschungsprojekte integriert werden, um beispielsweise die AD-Prävention in Hinblick auf die diätischen Empfehlungen zu verbessern.

4.5 Limitationen der Arbeit

Diese Arbeit hat potenziell Limitationen bezüglich der Aussagekräftigkeit aber auch einige positiven Aspekte und Vorteile gegenüber ähnlichen Studien zu dieser Thematik, welche im Folgenden behandelt werden.

Eine Limitation dieser Arbeit ist primär, dass es sich bei der durchgeführten Analyse um eine Querschnittsanalyse handelt, weil lediglich die Daten der Baselinepopulation zu einem gegebenen Zeitpunkt in die Berechnungen eingeschlossen wurden. Allerdings hat die eingeschlossene große prospektive Kohorte den Vorteil, dass man eine große Teststärke (Power) erzielen konnte. Außerdem sollte es zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch Follow-Up-Untersuchungen geben, welche an der gleichen Studienpopulation durchgeführt werden sollten, wodurch eine longitudinale Analyse der Daten bezüglich der gleichen Thematik im Rahmen zukünftiger Projektarbeiten möglich sein wird, wenn die Daten der Follow-Up-Untersuchungen final erhoben und zusammengefasst sind.

Es gilt generell dabei anzumerken, dass es sich bei den meisten Studien die zu diesem Themengebiet veröffentlicht und in Reviews zusammengefasst worden sind um Beobachtungsstudien handelt, welche für die Exploration von Kausalzusammenhängen nicht unbedingt geeignet sind (103). Während die meisten Beobachtungsstudien zu der Thematik suggerieren, dass das Einhalten einer mediterranen Ernährung den Prozess der

kognitiven Verschlechterung im Alter verlangsamt, das Risiko an einer AD zu erkranken senkt und generell mit einer erhöhten Überlebensrate einher geht, fallen die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trials, RCTs) zur gleichen Thematik eher widersprüchlich und inkonsistent aus (44). Ein wichtiger Punkt, der bei der Beurteilung der aktuellen Datenlage bezüglich dieser Thematik zu beachten ist, ist dass es nur sehr wenige RCTs zu der Thematik gibt, weswegen auch die meisten Reviews fast ausschließlich auf Beobachtungsstudien basieren. Mögliche Erklärungsansätze für die abweichenden Ergebnisse der RCTs in Bezug auf die Einhaltung einer MeDi und den daraus resultierenden Effekten auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen im Vergleich zu den Ergebnissen in Beobachtungsstudien könnten sein, dass die existierenden RCTs unterschiedliche und teilweise eventuell ineffiziente ernährungsbezogene Interventionen durchgeführt haben. Zusätzlich haben die meisten RCTs nur eine sehr kurze Interventionsdauer eingehalten und die Erfassung der kognitiven Veränderungen waren häufig sehr inhomogen, sodass die aus den RCTs akquirierten Daten größtenteils nicht signifikant sind (44). All dies sind Faktoren, die eine abschließende Beurteilung der Thematik erschweren und weitere Forschung in diesem Themengebiet notwendig machen. Leider gehen prospektive RCTs mit einem extrem hohen sowohl finanziellen als auch zeitlichen Aufwand einher, was erklärt, wieso der Großteil der durchgeführten Studien, wie auch diese Studie, in diesem Themenbereich Beobachtungsstudien sind und was die Durchführung einer großen Anzahl an RCTs zu dieser Thematik erschwert.

Zudem haben Beobachtungsstudien, wie die DELCODE-Studie, generell ein höheres Risiko für umgekehrte Kausalitäten (103). Auch in dieser Arbeit könnten umgekehrte Kausalitäten relevant sein, weil sich das Essverhalten und die Aufnahme von Nährstoffen mit Progression der Erkrankung zunehmend verändern (104). Auf der einen Seite konnte eine Stabilität der mediterranen Ernährungsweise bei älteren Menschen nachgewiesen werden (102), auf der anderen Seite wäre es trotzdem denkbar, dass fehlerhafte Wiedergabe der Ernährungsgewohnheiten beim Ausfüllen der Ernährungsfragebögen von Probanden mit kognitiver Leistungsminderung zu reversen Kausalitäten beigetragen haben könnte (103). Um dieser Art von Fehlern entgegenzuwirken, wurden Patienten mit diagnostizierter AD in dieser Arbeit ausgeschlossen, sodass möglichst nur leichte bis keine Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten aufgetreten sind oder Fehler bei der Wiedergabe der Ernährung beim Ausfüllen von Ernährungsfragebögen passieren.

Eine weitere nennenswerte Limitation der Arbeit ist die relativ schwache Korrelation des 6-QMD mit den Validierungsstandards (MIND-Score und MeDi-Score). Allerdings zeichnet sich der 6-QMD durch seine Prägnanz und Einfachheit aus und steht in einem signifikanten Zusammenhang mit der messbaren klinischen Gedächtnisleistung (MEM Score), sowie morphologischen zerebralen AD-typischen Veränderungen (Hippocampusvolumen).

Um das Risiko von Confounding zu minimieren, wurden alle Berechnungen für verschiedene Covariablen, wie das Alter, das Geschlecht, die Diagnose und die Bildungsjahre korrigiert.

Generell gibt es auf dem Themengebiet viele ergänzende Forschungsansätze, um sich ein besseres Bild von den Kausalzusammenhängen zwischen der Einhaltung einer MeDi und Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit beziehungsweise der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen, wie der AD, zu machen. Die in dieser Arbeit gefundene vermehrte hippocampale Atrophie bei Probanden mit AD-typischen kognitiven Einschränkungen ist ein sehr spezifischer und wegweisender Befund, wodurch unsere Theorie der neurobiologischen Auswirkungen einer MeDi bei Vorstufen der AD bekräftigt werden kann.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag dazu, die Validität und klinische Praktikabilität kurzer und trotzdem aussagekräftiger Ernährungsfragebögen zur Erfassung einer mediterranen Ernährungsweise aufzuzeigen. Ebenso wird durch die Ergebnisse eine Anwendung solcher Ernährungsfragebögen im klinischen Alltag aber auch im Rahmen von klinischen Studien gefördert und vorangebracht, um unter zeitbegrenzten Bedingungen effizient und schnell Informationen zum Ernährungsstatus der Patienten oder Probanden erheben zu können und gleichzeitig die Compliance der Patienten oder Probanden beim Ausfüllen solcher Fragebögen zu erhöhen. Dies ist insbesondere aufgrund der stetig steigenden AD-Fallzahlen und der daraus resultierenden Notwendigkeit für die Erforschung und Etablierung suffizienter präventiver Maßnahmen der AD von wachsender Bedeutung. Weiterführend suggerieren die Ergebnisse der Arbeit eine protektive Wirkung der MeDi, vornehmlich eines hohen Verzehrs von Olivenöl und Fisch, sowie eines niedrigen Verzehrs von Fleisch- und Wurstwaren, auf die Entwicklung von kognitiver Degeneration und Hirnatrophie bei Menschen mit einem erhöhten Risiko für AD. Diese Ergebnisse sollten in der Zukunft durch weitergehende Forschungsprojekte bestätigt werden. Insbesondere im Rahmen von Längsschnittanalysen und durch Studien mit Probanden, bei welchen anhand von Biomarkern eine AD diagnostiziert worden ist.

6 Abstract

According to the data available today there is an interrelation between adherence to a Mediterranean-like diet and reduced cognitive decline and less brain atrophy in Alzheimer's disease (AD). Unfortunately the majority of questionnaires for dietary assessment are lengthy and complicated in application, such as food frequency questionnaires (FFQs), which on the long run discourage more frequent use. This is why the aim of this dissertation is to validate a 6-items short questionnaire for a Mediterranean-like diet (6-QMD) and explore its associations with memory performance and hippocampal atrophy in older individuals and individuals at risk for AD.

In this dissertation we show, that the 6-QMD can be used as a valid brief tool to assess the adherence to MeDi and MIND diets. Furthermore it is able to capture associations with memory function and brain atrophy especially in older individuals at increased AD risk, making it a valid alternative in settings with time constraints.

7 Literaturverzeichnis

(in der Reihenfolge der Nennung)

1. Patterson C. World Alzheimer report 2018. London, Alzheimer's disease international, 2018; 2018.
2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
3. Prince M AE, Guerchet M, et al. . World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction an Analysis of Protective and Modifiable Factors. Alzheimer's Disease International (ADI); 2014.
4. Jia J, Wei C, Chen S, Li F, Tang Y, Qin W, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):483-91.
5. Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(5):40.
6. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70.
7. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-28.
8. Dias A, Dewey ME, D'Souza J, Dhume R, Motghare DD, Shaji KS, et al. The effectiveness of a home care program for supporting caregivers of persons with dementia in developing countries: a randomised controlled trial from Goa, India. *PLoS One*. 2008;3(6):e2333.
9. Prince M, Dementia Research G. Care arrangements for people with dementia in developing countries. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):170-7.
10. Dias A, Samuel R, Patel V, Prince M, Parameshwaran R, Krishnamoorthy ES. The impact associated with caring for a person with dementia: a report from the 10/66 Dementia Research Group's Indian network. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):182-4.
11. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2011;3(1):1.
12. Schachter AS, Davis KL. Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000;2(2):91-100.
13. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2011;10(3):241-52.
14. Escott-Price V, Sims R, Bannister C, Harold D, Vronskaya M, Majounie E, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(Pt 12):3673-84.
15. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-8.
16. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-28.
17. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-94.
18. Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(11):1248-55.

19. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement.* 2019;15(7):888-98.
20. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.
21. <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp> (Stand 10.11.2023, 17:13 Uhr)
22. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirtila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1236-48.
23. Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(1):139-44.
24. Brewer JB. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice. *Behav Neurol.* 2009;21(1):21-8.
25. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010;77(1):32-42.
26. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25(24).
27. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):a006189.
28. Selkoe DJ. Amyloid beta-protein and the genetics of Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* 1996;271(31):18295-8.
29. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992;256(5054):184-5.
30. Cras P, Kawai M, Lowery D, Gonzalez-DeWhitt P, Greenberg B, Perry G. Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(17):7552-6.
31. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
32. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1907;18:177-9.
33. Kidd M. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature.* 1963;197:192-3.
34. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M, Hauser DL. Neurofibrillary degeneration and neuronal loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1989;10(6):709-15.
35. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):CD005593.
36. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD003154.
37. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50-6.
38. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197-210.
39. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2014;205(6):436-42.
40. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* 2015;7(11):9139-53.

41. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599-608.
42. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2016;7(5):889-904.
43. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013;24(4):479-89.
44. Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, Brew BJ, Flood VM, Fiatarone Singh MA. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):389-404.
45. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martinez-Gonzalez MA, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094-103.
46. Cantin J, Latour E, Ferland-Verry R, Morales Salgado S, Lambert J, Faraj M, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire focused on the Mediterranean diet for the Quebec population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(2):154-61.
47. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(11):1550-2.
48. Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140-5.
49. Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8):e43134.
50. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67-77.
51. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*. 2015;85(20):1744-51.
52. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, et al. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. *Alzheimers Dement*. 2017;13(2):168-77.
53. Luciano M, Corley J, Cox SR, Valdes Hernandez MC, Craig LC, Dickie DA, et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. *Neurology*. 2017;88(5):449-55.
54. Pelletier A, Barul C, Feart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1023-31.
55. Ballarini T, Melo van Lent D, Brunner J, Schroder A, Wolfsgruber S, Altenstein S, et al. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology*. 2021(96(24)):e2920-e32.
56. Matthews DC, Davies M, Murray J, Williams S, Tsui WH, Li Y, et al. Physical Activity, Mediterranean Diet and Biomarkers-Assessed Risk of Alzheimer's: A Multi-Modality Brain Imaging Study. *Adv J Mol Imaging*. 2014;4(4):43-57.
57. Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Buerger K, Catak C, et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):15.

58. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr.* 2002;5(6B):1113-24.
59. Noethlings U, Hoffmann K, Bergmann MM, Boeing H, European Investigation into C, Nutrition. Portion size adds limited information on variance in food intake of participants in the EPIC-Potsdam study. *J Nutr.* 2003;133(2):510-5.
60. Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol.* 1997;26 Suppl 1:S59-70.
61. Wesselman LMP, van Lent DM, Schroder A, van de Rest O, Peters O, Menne F, et al. Dietary patterns are related to cognitive functioning in elderly enriched with individuals at increased risk for Alzheimer's disease. *Eur J Nutr.* 2021;60(2):849-60.
62. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1015-22.
63. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med.* 2007;44(4):335-40.
64. Epstein DE, Sherwood A, Smith PJ, Craighead L, Caccia C, Lin PH, et al. Determinants and consequences of adherence to the dietary approaches to stop hypertension diet in African-American and white adults with high blood pressure: results from the ENCORE trial. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(11):1763-73.
65. Visontay R, Rao RT, Mewton L. Alcohol use and dementia: new research directions. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(2):165-70.
66. Rauchmann BS GP, Ersoezlue E, Wagner M, Ballarini T et al. A 6-items Questionnaire (6-QMD) captures a Mediterranean like dietary pattern and is associated with memory performance and hippocampal volume in elderly and persons at risk for Alzheimer's disease. *Nutrition and Healthy Aging.* 2023;vol. 8, no. 1:pp. 143-56.
67. Wolfsgruber S, Kleineidam, L. et al. Latent-Factor structure of the DELCODE-Study neuropsychological test battery. *Alzheimer's Association International Conference; July 18th 2017*2017.
68. Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, et al. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology.* 2020;95(9):e1134-e43.
69. Fischl B. *FreeSurfer.* *Neuroimage.* 2012;62(2):774-81.
70. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage.* 2015;115:117-37.
71. Dounavi ME, Mak E, Wells K, Ritchie K, Ritchie CW, Su L, et al. Volumetric alterations in the hippocampal subfields of subjects at increased risk of dementia. *Neurobiol Aging.* 2020;91:36-44.
72. Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, Kube F, Krems C, Mensink GB. Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutr J.* 2010;9:36.
73. Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr.* 2002;5(4):567-87.
74. Mosconi L, Murray J, Tsui WH, Li Y, Davies M, Williams S, et al. Mediterranean Diet and Magnetic Resonance Imaging-Assessed Brain Atrophy in Cognitively Normal Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2014;1(1):23-32.

75. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-26.
76. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015;128(3):229-38.
77. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):659-69.
78. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(3):140-52.
79. Roman GC, Jackson RE, Gadhia R, Roman AN, Reis J. Mediterranean diet: The role of long-chain omega-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(10):724-41.
80. Carroll DN, Roth MT. Evidence for the cardioprotective effects of omega-3 Fatty acids. *Ann Pharmacother*. 2002;36(12):1950-6.
81. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(6):351-62.
82. Trepanier MO, Hopperton KE, Orr SK, Bazinet RP. N-3 polyunsaturated fatty acids in animal models with neuroinflammation: An update. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:187-206.
83. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21(3):383-421.
84. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*. 2018;217(2):459-72.
85. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
86. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, San Julian B, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):544-52.
87. Lauretti E, Nenov M, Dincer O, Iuliano L, Pratico D. Extra virgin olive oil improves synaptic activity, short-term plasticity, memory, and neuropathology in a tauopathy model. *Aging Cell*. 2020;19(1):e13076.
88. Roman GC, Jackson RE, Reis J, Roman AN, Toledo JB, Toledo E. Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(10):705-23.
89. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(5):343-54.
90. Medina-Remon A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):114-28.
91. Zheng Q, Kebede MT, Kemeh MM, Islam S, Lee B, Bleck SD, et al. Inhibition of the Self-Assembly of Abeta and of Tau by Polyphenols: Mechanistic Studies. *Molecules*. 2019;24(12).
92. Abuznait AH, Qosa H, Busnena BA, El Sayed KA, Kaddoumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(6):973-82.

93. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):1029-56.
94. Roberts RO, Geda YE, Cerhan JR, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJ, et al. Vegetables, unsaturated fats, moderate alcohol intake, and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(5):413-23.
95. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69(20):1921-30.
96. Titova OE, Ax E, Brooks SJ, Sjogren P, Cederholm T, Kilander L, et al. Mediterranean diet habits in older individuals: associations with cognitive functioning and brain volumes. *Exp Gerontol.* 2013;48(12):1443-8.
97. Zhang H, Greenwood DC, Risch HA, Bunce D, Hardie LJ, Cade JE. Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(1):175-84.
98. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes--an updated review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(6):515-24.
99. Karwowska M, Kononiuk A. Nitrates/Nitrites in Food-Risk for Nitrosative Stress and Benefits. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(3).
100. Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernandez-Perez C, Martin-Sanchez FJ. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl_2):S105-S19.
101. Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, Lawlor BA, Kelly ME. The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2017;8(4):571-86.
102. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006;59(6):912-21.
103. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr.* 2019;10(6):1040-65.
104. Morris CH, Hope RA, Fairburn CG. Eating habits in dementia. A descriptive study. *Br J Psychiatry.* 1989;154:801-6.

8 Abkürzungsverzeichnis

6-QMD	6-items Questionnaire for a Mediterranean-like diet
AA	Alzheimer's association
AChEIs	Acetylcholinesterasehemmer
ACR	American College of Radiology
AD	Alzheimer Demenz
ADI	Alzheimer's Disease International
AgeCoDe	German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care patients
APP	Amyloid precursor protein
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computertomografie
CV	Cardiovascular
CVRF	Cardiovascular risk factors
DASH	Dietary approach to stop hypertension
DELCODE	DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study
DELCODE-NP	DELCODE neuropsychological assessment battery
DHA	Docosahexaensäure
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DTI	Diffusion tensor imaging
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
EEG	Elektroenzephalografie
EPA	Eicosapentaensäure
EPIC fAD	European Investigation into Cancer and Nutrition Familiäre early-onset autosomal-dominante Alzheimer Demenz
FDG	Fluordesoxyglukose
FDR	False discovery rate
FFQ	Food frequency questionnaire

fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IL	Interleukin
LMIC	low-middle-income country
MCI	Mild cognitive impairment
MEDAS	Mediterranean Diet Adherence Screener
MeDi	Mediterrane Diät
MEM Score	Composite score of memory function
MIND	Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay
MPRAGE	Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomografie
MUFA	Monounsaturated fatty acid
NIA-AA	National Institute on Aging and the Alzheimer's Association
NFT	Neurofibrilläre Tangle
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NT	Neuropil threads
PET	Positronemissionstomographie
PREDIMED	Prévention con Dieta Mediterránea
PSEN	Presenilin
PUFA	Polyunsaturated fatty acid
RCT	Randomized controlled trial
SCD	Subjective cognitive decline
SFA	Saturated fatty acids
SOP	Standard operating procedure
TNF	Tumornekrosefaktor
WDW	World dementia council
WHO	World Health Organisation

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Soziodemografische und klinische Merkmale der Diagnosegruppen (Seite 35)
Tabelle 2	Assoziationen zwischen den einzelnen Lebensmittelgruppen des 6-QMD und dem MIND Score, dem MeDi Score, dem 6-QMD, sowie den korrespondierenden Lebensmitteln im EPIC-FFQ für die gesamte Kohorte (Seite 40)
Tabelle 3	Assoziation zwischen dem 6-QMD, den einzelnen Lebensmittelgruppen des 6-QMD mit dem links- und rechtsseitigen Hippocampusvolumen und dem MEM Score in einem linearen Regressionsmodell in der AD-Risikogruppe (Seite 41)

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Darstellung der Ein- und Ausschlüsse bei der DELCODE Studienpopulation für die Analysen im Rahmen dieser Arbeit (Seite 26)
Abbildung 2	Foodscreener zur Beurteilung der Ernährung der letzten 12 Monate, wie er in der DELCODE Studie verwendet worden ist (Quelle: DELCODE Studienunterlagen des DZNE) (Seite 30)
Abbildung 3	Korrelation zwischen dem 6-QMD und dem MIND Score (Seite 37)
Abbildung 4	Korrelation zwischen dem 6-QMD und dem MeDi Score (Seite 38)

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nachfolgenden Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre:

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Robert Perneczky für die Ermöglichung sowie Betreuung der Arbeit und für die stets schnelle und freundliche Hilfe, Ideengebung und Korrektur. Ich habe den intellektuellen Austausch und die gute Betreuung immer als motivierend empfunden und werde diese in positiver Erinnerung behalten.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Ansprechpartner und Betreuer Dr. Boris Rauchmann bedanken, der mich stets mit Rat und Anregungen unterstützt hat, mir bei der Umsetzung neuer Ideen geholfen und mich motiviert hat. Insbesondere bei der Themenfindung und -umsetzung habe ich auf seine Hilfe zurückgreifen können und bin dafür sehr dankbar.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitenden der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München bedanken, ohne deren Unterstützung die Umsetzung des Projekts und dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch möchte ich mich besonders beim DZNE und allen beteiligten Institutionen für die Initiierung der DELCODE-Studie, für die stets freundliche und kollegiale Kommunikation und für das gemeinsame Aufarbeiten von Daten bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung. Ihr habt mir die nötige Ruhe, Kraft und Zeit gegeben, ohne welche ich sowohl das Studium, als auch diese Arbeit nicht so schnell hätte beenden können.

12 Publikation

Die im Rahmen der Disseratation erhobenen Daten wurden als Originalarbeit im „Journal of Nutrition and Healthy aging“ publiziert.

A 6-items Questionnaire (6-QMD) captures a Mediterranean like dietary pattern and is associated with memory performance and hippocampal volume in elderly and persons at risk for Alzheimer’s disease

Authors: Rauchmann, Boris-Stephan^{a, b, c, d} | **Gross, Patrizia**^a | Ersoezlue, Ersin^a | Wagner, Michael^{c, f} | Ballarini, Tommaso^c | Kurz, Carolin^a | Tatò, Maia^a | Utecht, Julia^a | Papazov, Boris^a | Guersel, Selim^a | Totzke, Marie^a | Trappmann, Lena^a | Burow, Lena^a | Koller, Gabriele^a | Stöcklein, Sophia^a | Keeser, Daniel^a | Altenstein, Slawek^{g, h} | Bartels, Claudiaⁱ | Buerger, Katharina^{c, i} | Dechent, Peter^k | Dobisch, Laura^l | Ewers, Michael^{c, i} | Fliessbach, Klaus^{c, f} | Freiesleben, Silka Dawn^{g, m} | Glanz, Wenzel^l | Goeress, Doreenⁿ | Gref, Daria^{g, m} | Haynes, John Dylan^o | Janowitz, Daniel^l | Kilimann, Ingo^{p, b} | Kimmich, Okka^c | Kleineidam, Luca^c | Laske, Christoph^{q, t} | Lohse, Andrea^h | Maier, Franziska^s | Metzger, Coraline D.^{r, t, u} | Munk, Matthias H.^{q, t} | Peters, Oliver^{g, v} | Preis, Lukas^v | Priller, Josef^{g, h, w} | Roeske, Sandra^c | Roy, Nina^c | Sanzenbacher, Carolin^a | Scheffler, Klaus^x | Schneider, Anja^{c, f} | Schott, Björn Hendrik^{y, i, z} | Spottke, Annika^{c, aa} | Spruth, Eike Jakob^{g, h} | Teipel, Stefan^{t, u} | van Lent, Debora Melo^{bb} | Wiltfang, Jens^{y, i, cc} | Wolfsgruber, Steffen^m | Yakupov, Renat^l | Düzel, Emrah^{l, t} | Jessen, Frank^{c, s, dd} | Perneckzy, Robert^{ae, c, ee, ff, d}

Nutrition and Healthy Aging, 2023 Aug 24, vol. 8, no.1, pp. 143-156, 2023.
DOI: 10.3233/NHA-220190

<https://content.iospress.com/articles/nutrition-and-healthy-aging/nha220190>