

Gutachten zur

Bewertung der epidemiologischen Evidenz von

- physische Aktivitäten,
- psychosoziales Netzwerk,
- Vitamin E und
- Omega-3-Fettsäuren

für die Prävention von Demenzen/Alzheimerkrankheit

Autoren (alphabetisch):

Lutz Frölich

Christian Jacob

Uta Lipka

Matthias Nübling

Gabriela Petereit-Haack

Andreas Seidler

Robert Waltereit

Juni 2007

1. Bewertung der epidemiologischen Evidenz:

Eine Beurteilung der epidemiologischen Evidenz erfolgte auf der Grundlage der Studien mit guter oder akzeptabler methodischer Qualität. Die angewandten Kriterien (Tabelle 1) zur Beurteilung der methodischen Qualität wurden in Anlehnung an die Kriterien der United States Environmental Protection Agency formuliert (EPA 2003; Draft Final Guidelines for Carcinogen Risk Assessment; www.epa.gov/ncea/raf/cancer2003.htm). Für jedes nachfolgende Kriterium wurde ein Punktwert zwischen 0 und 2 vergeben: 1. klare Formulierung der Hypothesen; 2. unverzerrte Auswahl der Probanden (Exponierte und nicht Exponierte bzw. Fälle und Kontrollgruppe); 3. adäquate Expositionscharakterisierung; 4. hinreichende Follow-up-Periode/ fehlende Beeinflussung der Expositionseinschätzung durch Krankheitsstatus; 5. Berücksichtigung von systematischen Fehlern/ Confounding; 6. adäquate Studiengröße; 7. klare, dokumentierte und angemessene Methodik der Datengewinnung und Auswertung; 8. ausreichende Teilnahmerate; adäquater Umgang mit fehlenden Daten; 9. vollständige und klare Dokumentation der Ergebnisse. Studien mit einem Gesamt-Punktwert unter 9 oder Studien mit einem grob Ergebnis-verfälschenden methodischen Fehler wurden als methodisch unzureichend eingestuft. Methodisch unzureichende Studien werden nicht in die Ergebnisdarstellung einbezogen.

Tabelle 1: Kriterien zur Beurteilung der Studienqualität (mit Bewertungsschema)

Kriterium	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
1. Klare Formulierung der Hypothesen	Klare Formulierung des Studienziels A priori-Hypothesen Literaturgestützte Hypothesenformulierung Kohortenstudie	Relativ klare und literaturgestützte Hypothesen multiples Testen	Fehlende oder unscharfe, nicht literaturgestützte Hypothesenbildung Multiples Testen
2. Unverzerrte Auswahl der Probanden (Exponierte und nicht Exponierte bzw. Fälle und Kontrollgruppe)		Fallkontrollstudie ohne Hinweis auf Selektions-Bias Kein Hinweis auf geringer Verzerrung	Querschnittstudie Hinweis auf Selektionsbias Unzureichende Darstellung der Probandenauswahl
3. Adäquate Expositionscharakterisierung	Gleiche Expositionsabschätzung bei Fällen und Kontrollen Adäquates Erhebungsinstrument Kohortenstudie mit einem durchschnittlichen Follow-up von > 10 Jahren	Hinweis auf Fehlklassifikation (in Diskussion aufgegriffen) Kein Hinweis auf relevante differenzielle Fehlklassifikation	Erhebliche nichtdifferenzielle Fehlklassifikation Hinweis auf relevante differenzielle Fehlklassifikation
4. Hinreichende Follow-up-Periode/ fehlende Beeinflussung der Expositionseinschätzung durch Krankheitsstatus		Fallkontrollstudie ohne Hinweis auf relevante Beeinflussung der Expositionseinschätzung durch Krankheitsstatus Kohortenstudien mit einem durchschnittlichen Follow-up von 3-10 Jahren	Fallkontrollstudie mit Hinweis auf relevanten „Cause and effect“-Bias Kohortenstudien mit einem durchschnittlichen Follow-up 0-2 Jahren
5. Berücksichtigung von systematischen Fehlern/ Confounding	Adjustierung für relevante Confounder Begründung der Confounderauswahl (z.B. inhaltlich oder Change-estimate)	Adjustierung für Confounder Unzureichende Begründung der Confounderauswahl	Hinweis auf unzureichende Adjustierung für relevante Confounder
6. Adäquate Studiengröße	Kohortenstudie: 200 Demenzerkrankungen Fallkontrollstudie und Querschnitt-Studie: mindestens 300 Demenzerkrankungen	Kohortenstudie: 100- <200 Demenzerkrankungen Fallkontrollstudie und Querschnitt-Studie: mindestens 150 Demenzerkrankungen	Kohortenstudie: < 100 Demenzerkrankungen Fallkontrollstudie und Querschnitt-Studie: <150 Demenzerkrankungen
7. Klare, dokumentierte und angemessene Methodik der Datengewinnung und Auswertung	Ausführliche Darstellung der Methodik Differenzierung der Demenztypen (DAT, vaskuläre Demenz) mit bildgebender Diagnostik (CT, MRT)	Lückenhafte Darstellung der Methodik <i>oder</i> Differenzierung der Demenztypen (DAT, vaskuläre Demenz) ohne bildgebende Diagnostik (CT, MRT)	Lückenhafte Darstellung der Methodik <i>und</i> fehlende oder unzureichende Differenzierung der Demenztypen (DAT, vaskuläre Demenz) ohne bildgebende Diagnostik (CT, MRT)
8. Ausreichende Teilnehmerate; adäquater Umgang mit fehlenden Daten	Fallkontrollstudie/ Querschnittsstudie: Teilnehmerate $\geq 80\%$ Kohortenstudie: Kein Hinweis auf relevanten Loss of Follow-up	Fallkontrollstudie/ Querschnittsstudie: Teilnehmerate $\geq 50\%$ Kohortenstudie: Hinweis auf mittelgradigen Loss of Follow-up	Fallkontrollstudie/ Querschnittsstudie: Teilnehmerate $< 50\%$ oder Teilnehmerate nicht angegeben
9. Vollständige und klare Dokumentation der Ergebnisse	Ausführliche und nachvollziehbare Darlegung der Ergebnisse	Nachvollziehbare Darlegung der wichtigsten Ergebnisse	Unklare Auswahl der dargestellten Ergebnisse Darlegung lediglich der signifikanten Ergebnisse Keine Angabe der Effektschätzer
Qualität insgesamt	14-18 Punkte	9-13 Punkte	<9 Punkte oder grob Ergebnisverfälschender methodischer Fehler
	Gute Studienqualität	Akzeptable Studienqualität	Unzureichende Studienqualität

2. Sport sowie psychische Faktoren und Demenz

Methoden:

In die MEDLINE-Recherche (bis 9.10.2005) zum Zusammenhang zwischen physischen Aktivitäten und einer Demenz wurden folgende Suchbegriffe einbezogen: (*physical-activities OR physical-activity OR physical-inactivity OR exercise OR fitness OR leisure-activity OR leisure-activities OR sports OR sport*) AND (*dementia OR Alzheimer OR Alzheimer's*) AND (*risk OR odds-ratio*). Zur Erfassung epidemiologischer Studien zum Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren und einer Demenz wurden weiterhin folgende Suchbegriffe verwendet: (*social network OR social relations OR leisure activity OR leisure activities OR cognitive training*) AND (*dementia OR Alzheimer OR Alzheimer's*) AND (*risk OR odds-ratio*). Nach Sichtung der Abstracts wurden 38 Veröffentlichungen zu epidemiologischen Beobachtungsstudien in die nachfolgende Übersicht aufgenommen.

Von 38 gesichteten Veröffentlichungen wiesen 8 Arbeiten (Fritsch et al. 2005a, Kondo et al. 1994, Lindstrom et al. 2005, Lytle et al. 2004, Ravaglia et al. 2002, Schaub et al. 2000, Simons et al. 2006, Wilson et al. 2003) eine unzureichende methodische Qualität auf; diese Veröffentlichungen werden in der folgenden Ergebnisdarstellung nicht berücksichtigt. Die Studien von Barnes und Mitarbeitern (2004), Freidl und Mitarbeitern (1997) sowie Graves und Mitarbeiter (1999) beschäftigen sich mit Prädiktoren einer kognitiven Verschlechterung beziehungsweise mit einem „Demenz-Score“ ohne klinische Demenzabklärung; diese Studien wurden daher nicht in die weitere Darstellung der Studienergebnisse aufgenommen. Fünf Studien wurden als gut bewertet (Hébert et al. 2000, Karp et al. 2006, Laurin et al. 2001, Lindsay et al. 2002, Yoshitake 1995), die restlichen wurden als akzeptabel klassifiziert. Unter den als akzeptabel oder gut bewerteten Studien waren 19 prospektive oder retrospektive Kohortenstudien (Abbott et al. 2004, Bäckman et al. 2003 [eingebettete Verlaufsanalyse innerhalb einer Populationsstudie], Broe et al. 1998, Fabrigoule et al. 1995, Fritsch et al. 2005b, Helmer et al. 1999, Karp et al. 2006, Larson et al. 2006, Laurin et al. 2001, Lindsay et al. 2002, Podewils et al. 2004, Rovi et al. 2005, Scarmeas et al. 2001, Verghese et al. 2006, Wang et al. 2001, Wilson et al. 2002, Wilson et al. 2002b, Yamada et al. 2003, Yoshitake et al. 1995). Daneben bezogen sich 8 Veröffentlichungen auf Fall-Kontroll-Studien (Andel et al. 2005, Broe et al. 1990, Crowe et al. 2003, Friedland et al. 2001, Hébert et al. 2000, Lindsay et al. 2004, Seidler et al. 2003, 2004).

Ergebnisse:

In Tabelle 2 werden die Ergebnisse der epidemiologischen Studien mit guter oder akzeptabler Qualität zusammengefasst. Der Zusammenhang von körperlicher Aktivität und der späteren Entwicklung einer Demenzerkrankung wird in mehreren Studien beleuchtet. Allerdings werden von Studie zu Studie sehr unterschiedliche Indikatoren für körperliche Aktivität erhoben (Einzelaktivitäten, Gruppen von Aktivitäten, Frequenz oder Dauer der körperlichen Betätigung etc.), so dass eine zusammenfassende Interpretation der Befunde erschwert wird. Weiterhin wird auch die Art der körperlichen Aktivitäten sehr unterschiedlich definiert. Teilweise werden einzelne Sportarten betrachtet, teilweise werden alle Aktivitäten - auch die des Alltags (Führung des Haushaltes etc.) - über den Energieverbrauch definiert, in vielen anderen Studien wiederum werden Summenscores für körperliche Aktivitäten gebildet (z.B. 1mal/Tag, 1x/Woche, 1x/Monat, seltener).

Im Einzelnen finden Abbott und Mitarbeiter (2004) ein erhöhtes Alzheimer-Risiko für Personen, die wenig bzw. keine Wegstrecken gehen (< 0.25 Meilen pro Tag gegenüber > 2 Meilen pro Tag); auch das Risiko für Demenzerkrankungen insgesamt, nicht aber das Risiko für eine vaskuläre Demenz ist in dieser Studie erhöht. Sehr ausgeprägte Risiken (Odds Ratio = 6,3 bzw. 3,5) stellen Broe und Mitarbeiter (1990) für unzureichende körperliche Aktivität in den letzten 10 Jahren bzw. vor mehr als 10 Jahren fest. Auch Crowe und Mitarbeiter (2003) zeigen in einer langjährigen Kohortenstudie potenziell protektive Effekte körperlicher Aktivität sowie der Gesamtaktivität im mittleren Lebensalter auf; diese Effekte sind bei Frauen deutlicher ausgeprägt als bei Männern. Auch in den Studien von Hébert und Mitarbeitern (2000) und Laurin und Mitarbeitern (2001) sind die positiven Effekte regelmäßiger Aktivität nur bzw. verstärkt bei Frauen nachweisbar.

In der Fallkontrollstudie von Friedland und Mitarbeitern (2001) stellt eine geringe Vielfalt physischer Aktivitäten im mittleren Lebensalter (von 20-60 Jahren) ein ausgeprägtes Risiko für eine Alzheimer-Krankheit dar; ähnlich finden Fritsch und Mitarbeiter einen Zusammenhang zwischen Aktivität in jungen Lebensjahren und Demenz im Alter. Fabrigoule und Mitarbeiter (1995) zeigen potenziell protektive Effekte für Sport, Handarbeiten, Gartenarbeit und Reisen auf. Ebenso können auch Helmer und Mitarbeiter (1999), Lindsay und Mitarbeiter (2002), Podewils und Mitarbeiter (2004), Rovio und Mitarbeiter (2005), Scarmeas und Mitarbeiter (2001) sowie die neuen Studien von Karp und Mitarbeitern und von Larson und Mitarbeitern (beide 2006) seltener Demenzerkrankungen bei Personen mit

ausgeprägten Freizeitaktivitäten finden. Yoshitake und Mitarbeiter (1995) können diese potenziell protektiven Effekte auch im Zusammenhang mit schwerer körperlicher Arbeit im Rahmen der Berufstätigkeit darstellen (demgegenüber lässt sich im Allgemeinen eher ein gehäuftes Auftreten von Demenzerkrankungen bei sogenannten „Blue-collar“-Arbeitern finden).

Dagegen findet die Studie von Yamada und Mitarbeitern keinen Zusammenhang zwischen fehlenden körperlichen Aktivitäten und einer Demenzerkrankung. Ähnlich können auch Broe und Mitarbeiter (1998) keinen Zusammenhang von Gartenarbeit, Sport oder Spaziergängen mit kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz feststellen.

Einige Studien beschäftigen sich mit geistigen oder sozialen Aktivitäten in Beruf oder Freizeit. Anel und Mitarbeiter (2005) berichten einen protektiven Effekt einer komplexen Arbeit mit Menschen sowohl für die Entwicklung einer Demenz als auch speziell für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit. In einer eigenen Fallkontrollstudie (Seidler et al. 2004) konnte ein reduziertes Demenzrisiko bei erhöhten beruflichen Beanspruchungen und hohen beruflichen Gestaltungsmöglichkeiten aufgezeigt werden. Bei Karp und Mitarbeitern (2006) ebenso wie in der angeführten eigenen Fallkontrollstudie (Seidler et al. 2003) sind soziale und mentale Freizeitaktivitäten mit einem niedrigeren Risiko für Demenz assoziiert. Bei Verghese und Mitarbeitern (2006), Wang und Mitarbeitern (2002) sowie Wilson und Mitarbeitern (2002 und 2002b) kann nur ein potenziell protektiver Einfluss für die geistige Aktivität, nicht aber für körperliche Aktivität gezeigt werden. Auch Crowe und Mitarbeiter (2003) finden eine potenziell protektive Wirkung von intellektuell-kulturellen Aktivitäten im mittleren Lebensalter (vor allem bei Frauen); häusliche Aktivitäten haben dagegen keinen Effekt. Ähnlich berichten Friedland und Mitarbeiter (2001) ein erhöhtes Alzheimer-Risiko bei einer geringen Vielfalt intellektueller Aktivitäten im mittleren Lebensalter.

In der Gesamtschau kann die Mehrzahl der methodisch akzeptablen oder guten epidemiologischen Studien ein selteneres Auftreten von Demenzerkrankungen bei Personen mit körperlichen Aktivitäten feststellen. Allerdings ist ein zusammenfassendes Urteil durch die sehr unterschiedliche Operationalisierung (Messung) der körperlichen Aktivitäten erschwert. Zum Zusammenhang zwischen psychischen Aktivitäten und einer Demenzerkrankung liegen weniger Studien vor – sie deuten aber ebenfalls in die Richtung einer protektiven Wirkung sozialer und mentaler Aktivitäten. Häufig lässt sich bei Frauen ein

ausgeprägterer protektiver Effekt aufzeigen als bei Männern. Einige Publikationen lassen sich als Hinweis darauf verstehen, dass der schützende Effekt möglicherweise eher von der Vielfalt der Aktivitäten als von der Art der Aktivitäten abhängt (z.B. Friedland et al. 2001, Karp et al. 2006).

Eine kausale Interpretation des selteneren Auftretens von Demenzerkrankungen bei ausgeprägten sportlichen, geistigen oder sozialen Aktivitäten wird dadurch erschwert, dass die Latenz zwischen ersten pathologischen Veränderungen und der klinischen Manifestation einer Demenzerkrankung Jahre, möglicherweise sogar Jahrzehnte beträgt. Der pathologische Beginn der Demenzerkrankung lässt sich gegenwärtig nicht diagnostizieren. Epidemiologische Studien können bereits viele Jahre vor dem klinischen „Ausbruch“ einer Demenzerkrankung erste kognitive Beeinträchtigungen feststellen. Somit könnten die eingeschränkten sportlichen, geistigen und sozialen Aktivitäten von Personen mit späterer Demenzerkrankung auch Folge und nicht Ursache der (subklinischen) Demenzerkrankung sein. Es bleibt somit derzeit noch offen, ob sportliche, geistige und soziale Aktivitäten tatsächlich den Ausbruch einer Alzheimer-Erkrankung verhindern oder zumindest verzögern können. Weiteren Aufschluss zu dieser Frage könnten zum Einen bessere Frühdiagnose-Möglichkeiten des pathologischen Demenz-Prozesses liefern; allerdings dürften hier die psychischen Folgen einer Demenz-Frühdiagnose Jahrzehnte vor dem klinischen Ausbruch nicht unberücksichtigt bleiben. Zum Zweiten versprechen auch Kohortenstudien über einen sehr langen Zeitraum – insbesondere in Verbindung mit einer verbesserten Kenntnis des zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesses der Demenzentwicklung - weiteren Aufschluss darüber, ob sportliche, geistige oder soziale Aktivitäten einer Demenzerkrankung vorbeugen können.

Literatur zu physischen/psychosozialen Aktivitäten und Demenz

1. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-53.
2. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B, Gatz M. Complexity of Work and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Study of Swedish Twins. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences* 2005;60B(5):251-258.
3. Bäckman L, Jones S, Small BJ, Agüero-Torres H, Fratiglioni L. Rate of Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease: The Role of Comorbidity. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences* 2003;58B(4):228–236.

4. Barnes LL; PhD; Mendes de Leon CF, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology* 2004;63:2322–2326
5. Broe GA, Creasey H, Jorm AF, Bennett HP, Casey B, Waite LM, Grayson DA, Cullen J. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:621-3.
6. Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, Longley W, Anthony JC. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990;40:1698-707.
7. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:P249-55.
8. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:485-90.
9. Freidl W, Schmidt R, Stronegger WJ, Reinhart B. The impact of sociodemographic, environmental, or behavioral factors, and cerebrovascular risk factors as potential predictors of the Mattis dementia rating scale. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 1997;52A (2):111-116.
10. Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, Debanne SM. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3440-5.
11. Fritsch T, Smyth KA, Debanne SM, Petot GJ, Friedland, RP. Participation in novelty-seeking leisure activities and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005a;18:134-141
12. Fritsch T, Smyth KA, McClendon McKee J, Ogrocki PK, Santillan C, Larsen JD, Strauss ME. Associations Between Dementia/Mild Cognitive Impairment and Cognitive Performance and Activity Levels in Youth. *JAGS* 2005b;53:1191–1196
13. Graves AB, Rajaram M, Bowen JD, McCormick YC, McCurry SM, Larson EB. Cognitive decline and Japanese culture in a cohort of older Japanese Americans in King County, WA: The Kame project. *Journal of Gerontology: Social Sciences* 1999;54B(3):154-161.
14. Hebert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 2000;31:1487-93.
15. Helmer C, Damon D, Letenneur L, Fabrigoule C, Barberger-Gateau P, Lafont S, Fuhrer R, Antonucci T, Commenges D, Orgogozo JM, Dartigues JF. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology* 1999;53:1953-8.
16. Karp A, Paillard-Borg S, Wang H-X, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:65-73
17. Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dementia* 1994;5:314-26.

18. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81
19. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.
20. Lindsay J, Sykes E, McDowell I, Verreault R, Laurin D. More than the epidemiology of Alzheimer's disease: contributions of the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Psychiatry* 2004;49:83-91.
21. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156:445-53.
22. Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, Lerner AJ, Friedland RP. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn* 2005;58:157-65.
23. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:57-64.
24. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, Lyketsos CG. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:639-51.
25. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Sacchetti L, Maraiani E, Nativio V, Talerico T, Vettori Ch: Education, Occupation, and Prevalence of Dementia: Findings from the Conselice Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002 14:90-1000.
26. Rovi S, K^oareholt I, Helkala E-L, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M: Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Lancet Neurol* 2005 4:705-11
27. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2236-42.
28. Schaub RT, Munzberg H, Borchelt M, Nieczaj R, Hillen T, Reischies FM, Schlattmann P, Geiselmann B, Steinhagen-Thiessen E. Ventilatory capacity and risk for dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M677-83.
29. Seidler A, Bernhardt T, Nienhaus A, Frölich L. Association between the psychosocial network and dementia--a case-control study. *J Psychiatr Res* 2003;37:89-98.
30. Seidler A, Nienhaus A, Bernhardt T, Kaupinnen T, Elo A-L, Frölich L: Psychosocial work factors and dementia. *Occup Environ Med* 2004 61:962-971.
31. Simons La, Simons J, McCallum J, Friedlander Y: Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo study of the elderly. *MJA* 2006 184:68-70.
32. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:2508-16.
33. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol* 2002;155:1081-7.

34. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Morris MC, Evans DA. Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology* 2003;61:812-6.
35. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes De Leon CF, Morris MC, Schneider JA, Evans DA. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* 2002;59:1910-4.
36. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:742-8.
37. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:410-4.
38. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-8.

3. Vitamin E sowie Omega-3-Fettsäuren und Demenz

Methode:

In die MEDLINE-Recherche wurden folgende Suchbegriffe einbezogen: 1. (vitamin E OR tocopherol) AND (dementia OR Alzheimer OR Alzheimer`s) AND (risk OR odds-ratio); 2. (omega-3 fatty acid* OR linolenic acid OR docosahexaenoic acid OR docosapentaenoic acid OR eicopentaenoic acid OR timnodonic acid) AND (dementia OR Alzheimer OR Alzheimer`s) AND (risk OR odds-ratio). Nach Sichtung der Abstracts wurden 23 Veröffentlichungen hinsichtlich ihrer methodischen Qualität analysiert.

Von den 23 nach obigen Kriterien bewerteten Veröffentlichungen wiesen fünf Arbeiten eine unzureichende methodische Qualität auf (Glaso et al. 2004, Kyle et al. 1999, Larrieu et al. 2004, , Masaki et al. 2000, Rinaldi et al. 2003), zwei Studien erfassten lediglich kognitive Beeinträchtigungen ohne klinische Abklärung der Demenzdiagnose (Morris et al. 2005b, Gray et al. 2003); diese Veröffentlichungen werden nicht in die weitere Darstellung der Studienergebnisse aufgenommen. Zehn Arbeiten (Conquer et al. 2000, Engelhart et al. 2005, Helmer et al. 2003, Laurin et al. 2002, 2003, 2004, Luchsinger et al. 2003, Maxwell et al. 2005, Morris et al. 1998, Zandi et al.2004) wurden als methodisch akzeptabel, sechs Veröffentlichungen als methodisch gut bewertet (Cherubini et al. 2005, Engelhart et al. 2002a und 2002b, Morris et al 2002, Morris et al 2003, Morris et al. 2005a).

Ergebnisse:

In Tabelle 3 werden die Ergebnisse der epidemiologischen Studien zusammengefasst. Mit dem Zusammenhang der Vitamin E-Aufnahme im Rahmen der Nahrung oder als Vitaminpräparat (Zandi et al. 2004) beschäftigen sich 10 epidemiologische Studien: Fünf Kohortenstudien (Engelhart et al. 2002a,b, Laurin et al. 2002, Morris et al. 2002, Morris et al. 2005a, Zandi et al. 2004) sowie eine Querschnittsstudie (Cherubini et al. 2005) finden eine Demenzerkrankung häufiger bei Personen mit einer geringen Vitamin E-Zufuhr. Drei Kohortenstudien (Luchsinger et al. 2003, Maxwell et al. 2005, Morris et al. 1998) können keinen Zusammenhang zwischen der Vitamin E-Aufnahme und einer Demenzerkrankung aufzeigen. Die Kohortenstudie mit der mit Abstand längsten Beobachtungszeit von etwa 30 Jahren (Laurin et al. 2004) kann ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Vitamin E-Aufnahme und einer Demenzerkrankung finden; in dieser Studie werden Alzheimer-Erkrankungen bei Personen mit hoher Vitamin E-Aufnahme sogar signifikant häufiger diagnostiziert. Auch die Ergebnisse der beiden Studien, die den Vitamin E-Blutspiegel

messen, sind uneinheitlich: Während Laurin und Mitarbeiter (2004) in ihrer Fallkontrollstudie bei Demenzpatienten einen erniedrigten Vitamin E-Blutspiegel feststellen, finden Engelhart und Mitarbeiter (2005) keinen entsprechenden Zusammenhang. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Fallkontrollstudie von Laurin und Mitarbeitern (2004) ebenso wie die Querschnittsstudie von Cherubini und Mitarbeitern (2005) nicht zwischen einem erniedrigten Vitamin E-Blutspiegel bzw. einer erniedrigten Vitamin E-Aufnahme als möglicher Ursache der Demenzerkrankung und als möglicher Folge der Demenzerkrankung unterscheiden können: Es ist nicht auszuschließen, dass sich bei Patienten mit einer Demenzerkrankung das Essverhalten verändert – mit Konsequenzen für die Studienbefunde bezüglich Vitamin E. Auch bei Kohortenstudien mit kurzer Follow-up-Periode könnte – wie oben bereits ausgeführt – eine verringerte Vitamin E-Aufnahme bereits Folge einer präklinischen Demenzerkrankung sein. Daher ist dem Studienergebnis von Laurin und Mitarbeitern (2004) ein besonders hohes Gewicht einzuräumen. Insgesamt findet sich keine hinreichende Evidenz für einen potenziell schützenden Einfluss der Vitamin E-Aufnahme hinsichtlich der Entwicklung einer Demenzerkrankung. Zur Vorbeugung einer Alzheimerkrankheit kann die Nahrungsergänzung mit Vitamin E-Präparaten nicht empfohlen werden.

Zum Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäuren und einer Demenzerkrankung gibt es bisher nur sehr wenige methodisch akzeptable oder gute Studien: Conquer und Mitarbeiter (2000) finden in ihrer Querschnittsstudie erniedrigte Plasma-Fettsäuren bei Demenzpatienten. Allerdings sind die Fallzahlen sehr klein; überdies könnten sich die Ergebnisse durch ein verändertes Ernährungsverhalten von Demenzpatienten erklären. Morris und Mitarbeiter (2003) finden in ihrer Kohortenstudie ein verringertes Alzheimer-Risiko bei Personen mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren; weiterhin reduziert sich das Alzheimer-Risiko in ihrer Studie beim einmaligen Fischverzehr pro Woche auf 40%, beim zweimaligen Fischverzehr pro Woche auf 30%. Im Gegensatz zu diesen Studienergebnissen finden Laurin und Mitarbeiter (2003) sogar erhöhte Blutkonzentrationen von Omega-3-Fettsäuren bei Demenzpatienten. Insgesamt lässt sich aufgrund der unsicheren Datenlage noch keine eindeutige Schlussfolgerung zum vorbeugenden Effekt von Omega-3-Fettsäuren ziehen. Hier sind noch weitere qualitativ hochwertige Studien erforderlich.

Literatur

1. Cherubini A, Martin A, Andres-Lacueva C, Di Iorio A, Lamponi M, Mecocci P, Bartali B, Corsi A, Senin U, Ferrucci L. Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *Neurobiology of Aging* 2005;26:987-994.
2. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35(12):1305-1312.
3. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology* 2002a;59:1915-1921.
4. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002b;287:3223-3229.
5. Engelhart MJ, Ruitenberg A, Meijer J, Kiliaan A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Plasma levels of antioxidants are not associated with Alzheimer's disease or cognitive decline. A population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:134-139.
6. Glasø M, Nordbø G, Diep L, Bøhmer T. Reduced concentrations of several vitamins in normal weight patients with late-onset dementia of the Alzheimer type without vascular disease. *The journal of nutrition, health & aging* 2004;8(5):407-413.
7. Gray SL, Hanlon JT, Landerman LR, Arzt M, Schmader KE, Fillenbaum GG. Is antioxidant use protective of cognitive function in the community-dwelling elderly? *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 2003;1(1):3-9.
8. Helmer C, Peuchant E, Letenneur L, Bourdel-Marchasson I, Larrieu S, Dartigues JF, Dubourg L, Thomas M-J, Barberger-Gateau P. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;57:1555-1561.
9. Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, Beiser A. Low serum Docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's disease. *Lipids* 1999;34(suppl.):S245.
10. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(3):150-4.
11. Laurin D, Foley DJ, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Vitamin E and C supplements and risk of dementia. *JAMA*. 2002 Nov 13;288(18):2266-8.
12. Laurin D, Foley DJ, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Vitamin E and C supplements and risk of dementia. *JAMA*. 2003 Nov 13;288(18):2266-8.
13. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2004 May 15;159(10):959-67.
14. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):203-8.
15. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovitch H, Havlik R, White LR. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology*. 2000 Mar 28;54(6):1265-72.

16. Maxwell CJ, Hicks MS, Hogan DB, Basran J, Ebly EM. Supplemental use of antioxidant vitamins and subsequent risk of cognitive decline and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(1):45-51.
17. Morris MC, Beckett LA, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Field TS, Evans DA. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998 Sep;12(3):121-6.
18. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3230-7.
19. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Jul;60(7):940-6.
20. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*. 2005a Feb;81(2):508-14.
21. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005 Dec;62(12):1849-53.
22. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, Catani M, Cecchetti R, Senin U, Mecocci P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Nov;24(7):915-9.
23. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC; Cache County Study Group. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2004 Jan;61(1):82-8.

Tabelle 2: Bevölkerungsbezogene Studien zum Zusammenhang zwischen physischen Aktivitäten/Freizeitaktivitäten und Demenz

Autoren	Ort	Art der Studie	Studiengruppe*; Fälle/Kontrollen	Alter bei Beginn	Follow-Up (ca.)	Risikoschätzer adjustiert für:	Signifikante Ergebnisse (Auswahl)
Abbott et al. 2004	Oahu, Hawaii (Honolulu-Asia aging study)	Prospektive Kohortenstudie	2.257 körperlich nicht beeinträchtigte Männer; 158 inzidente Demenzfälle (101 AD, 30 VD, 27 Mischformen)	71-93	6-8 Jahre	Alter, Apolipoprotein ε4-Allel, kognitive Fähigkeiten, Abfall der körperlichen Aktivität seit mittlerem Lebensalter, physische Leistungsfähigkeit, Bildung [Jahre], BMI, Kindheitsjahre in Japan, Arbeitsjahre, Hypertonie, Diabetes, KHK, HDL-Cholesterin	<ul style="list-style-type: none"> - Gehstrecke <0,25 vs. >2 Meilen pro Tag adj. RR=1,9 (1,1-3,3); 0,25-1 vs >2 Meilen/die: RR=1,75 (1,03-2,99), 1-2 vs >2 Meilen/die: 1,33 (0,73-2,45) für alle Demenzen - nur AD: leichte Risikoerhöhung, signifikant nur für <0,25 vs >2 Meilen/die - nur VD bzw. nur Mischformen: keine sig. Risikoerhöhung
Andel et al. 2005	Schweden HARMONY Studie	Fallkontroll-Studie und Zwillings-Analyse	225 Demenzfälle (146 davon AD), 9854 Kontrollen (4835 Einzelpersonen, 2622 Zwillingspaare).	65+	-	FK-Studie: Alter, Geschlecht, Bildung	<ul style="list-style-type: none"> - Komplexität der Arbeit als potenziell protektiver Faktor - komplexe Arbeit mit Menschen: Demenz OR 0,86 (0,76-0,98), AD OR 0,83 (0,70-0,98); Ergebnisse bestätigt in Zwillingsanalyse - Komplexität der Arbeit in Bezug auf Daten und Sachen: keine sig. Ergebnisse
Bäckman et al. 2003	Stockholm Schweden (Kungsholmen)	Prospektive Kohortenstudie	230 Personen, die in 3-Jahres Follow-up AD entwickeln	75+	3 Jahre	Fast nur bivariate Modelle	<ul style="list-style-type: none"> - Outcome: Ausmaß der MMSE-Verringerung in 3 Jahren - Einziger sig. Prädiktor der MMSE-Verschlechterungs-„Geschwindigkeit“: Anzahl kürzliche Erkrankungen (negative Wirkung, p<0.001)
Broe et al. 1998	Sydney Older Persons Study	Prospektive Kohortenstudie	327 demenzfreie Personen bei Beginn; 47 inzidente Demenzen	75+	3 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung	<ul style="list-style-type: none"> - Übungen (Gartenarbeit, Sport, Spaziergänge) kein sig. Zusammenhang mit kognitiver Beeinträchtigung/Demenz
Broe et al. 1990	Australien	Fall-Kontroll-Studie	170 Fall-Kontroll-Paare	52-96	-	Matching für Alter, Geschlecht und Praxiszugehörigkeit; gematchte Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> - Physisch unteraktiv in letzten 10 Jahren OR=6,3 (2,5-15,7) [nur 85 Fall-Kontroll-Paare] - Physisch unteraktiv bis vor mehr als 10 Jahren OR=3,5 (1,3-9,6) [nur 84 Fall-Kontroll-Paare] - Physisch überaktiv in letzten 10 Jahren OR=1,5 (0,9-2,5) - Physisch überaktiv bis vor mehr als 10 Jahren OR=1,1 (0,6-1,8) - Kein sig Einfluss: Kopfverletzungen, Boxen, Hunger/Unternährung, bisherige Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Umweltexposition
Crowe et al. 2003	Schweden	Fall-Kontroll-Studie	107 Zwillingspaare gleichen	Ø 77 J. bei Demenzbe	20+ Jahre	Gematchte Auswertung für Zwillingsstatus; adjustiert für	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtaktivität (11 Items) bis zum Alter von 40 Jahren: AD: OR=0,54 (0,29-1,00); nur Frauen: 0,39 (0,18-0,84), nur

Autoren	Ort	Art der Studie	Studiengruppe*; Fälle/Kontrollen	Alter bei Beginn	Follow-Up (ca.)	Risikoschätzer adjustiert für:	Signifikante Ergebnisse (Auswahl)
			Geschlechts, diskordant für Demenz-Status	ginn, Ø 86 J. bei Follow-up-Ende des nichtdemennten „Partners“; 42-68 bei Befragung		Bildung	<p>Männer: 1,13 (0,38-3,40); alle Demenzen: OR=0,63 (0,39-1,00); nur Frauen: OR=0,49 (0,27-0,90), nur Männer: OR=1,04 (0,47-2,30)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intellektuell-kulturelle Aktivitäten bis zum Alter von 40 Jahren (Lesen, Radio/TV, Sozialkontakte, kulturelle Aktivitäten) OR=0,55 (0,28-1,08) für AD; sig. nur bei Frauen in geschlechtsspez. Auswertung; OR=0,80 (0,49-1,31) für alle Demenzen - Vereinsarbeit, Studien, Sport, Outdoor-Aktivitäten bis zum Alter von 40 Jahren OR=0,55 (0,23-1,31) für AD, OR=0,61 (0,33-1,14) für alle Demenzen - Häusliche Aktivitäten bis zum Alter von 40 Jahren (Haus und Familie, Haus und Garten) OR=1,42 (0,64-3,14) für AD, OR=1,05 (0,58-1,88) für alle Demenzen.
Fabrigoule et al. 1995	Frankreich, PAQUID-Studie	Prospektive Kohortenstudie	2.040 Personen*; 84 inzidente Demenzfälle	65+	3 Jahre	Alter, kognitive Leistung bei Erstuntersuchung	<p>Soziale und Freizeit-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reisen RR=0,48 (0,24-0,94) - Handarbeiten RR=0,46 (0,26-0,85) - Gartenarbeit RR=0,53 (0,28-0,99) - Sport RR=0,33 (0,10-1,04); bei Adjustierung nur für Alter RR=0,24 (0,09-0,64), aber nur 17% der Probanden geben Sportausübung an
Friedland et al. 2001	USA	Fall-Kontroll-Studie	193 AD-Fälle, 358 Kontrollen	65+	-	Geburtsjahr, Bildung, Geschlecht, Einkommen	<ul style="list-style-type: none"> - Gering ausgeprägte intellektuelle, passive und physische Aktivitäten OR=3,9 (2,7-5,6) - Geringe Vielfalt passiver Tätigkeiten (lebenslang) OR=2,5 (1,8-3,6) - Geringe Vielfalt intellektueller Tätigkeiten OR=2,4 (1,7-3,5) - Geringe Vielfalt physischer Aktivitäten OR=2,7 (1,9-3,9)
Fritsch et al. 2005b	USA	Retrospektive Kohortenstudie	396 High-School-Absolventen; 14 Demenz-Fälle, 12 Probanden mit milder kognitiver Beeinträchtigung	75	Ca. 50 J. (Erfassung der Exposition im Alter von Mitte 20 J.)	Geschlecht, Bildung	<p>Demenz-Erfassung Fragebogen-basiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IQ (aus Schulzeugnissen und -Jahrbüchern) OR=0,51 (0,32-0,79) - Aktivitätsniveau OR= 0,32 (0,12-0,8)
Hébert et al. 2000; Überblick: Lindsay et al. 2004	Kanada CSHA	Prospektive Kohortenstudie; eingebettete Fallkontrollstudie	8.623 demenzfreie Personen bei Beginn (6.449 bei Follow up); eingebettete FK-studie: 105 VD, 802 Kontrollen	65+	5 Jahre	Alter, Region	<ul style="list-style-type: none"> - Regelmäßige Übungen bei Männern OR=1,1 (0,6-2,9), bei Frauen OR=0,5 (0,3-0,8) - Schalentiere (>=1/Monat) OR 0,46 (0,22-0,88)

Autoren	Ort	Art der Studie	Studiengruppe*; Fälle/Kontrollen	Alter bei Beginn	Follow-Up (ca.)	Risikoschätzer adjustiert für:	Signifikante Ergebnisse (Auswahl)
Helmer et al. 1999	Frankreich PAQUID-Studie	Prospektive Kohortenstudie	3.675 Personen* zu Beginn (2.881 bei Follow-up); 190 inzidente Demenzfälle, davon 140 AD	65+	5 Jahre	Bildung, Weinkonsum, Personen im sozialen Netzwerk, Zufriedenheit mit sozialem Netzwerk, Freizeitaktivitäten, Depression	Alzheimer-Risiken: <ul style="list-style-type: none"> - Niemals verheiratet RR=2,31 (1,14-4,68) - 0 vs. 3 Freizeitaktivitäten (z.B. Gartenarbeit, Reisen, Gelegenheitsarbeiten, Bügeln) RR=2,36 (1,06-5,28) - 1 vs. 3 Freizeitaktivitäten RR=2,30 (1,04-5,05) - 2 vs. 3 Freizeitaktivitäten RR=2,01 (0,90-4,47) - Körperliche Aktivitäten deutlich häufiger bei Verheirateten
Karp et al. 2006	Stockholm, Schweden	Prospektive Kohortenstudie	732 für mind. 3 Verlaufsjahre nichtdemente Personen; 123 inzidente Demenzfälle im zweiten 3-Jahres-Intervall	75 +	6 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, MMSE (bei Beginn), Komorbidität, physische Gesundheit	Demenz: <ul style="list-style-type: none"> - Mentale Freizeitaktivität: RR=0,71 (0,49-1,03) - Körperliche Freizeitaktivität: RR=0,61 (0,42-0,87) - Soziale Freizeitaktivität: RR=0,68 (0,47-0,99) - Mind. 2 der 3 Faktoren: RR= 0,53 (0,36-0,78) - Aktivitätenmix als bester protektiver Faktor
Larson et al. 2006	Seattle, USA	Prospektive Kohortenstudie	1.740 Personen ohne kognitive Störungen. 158 inzidente Demenzfälle, 107 inzidente AD-Fälle	65+	6,2 Jahre	Alter, Geschlecht, zusätzlich: Adjustierung für alle sig. Prädiktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz = 13/1.000 Personenjahre bei körperl. Aktiven (3+ Mal/ Woche) gegenüber 19,7/1000 bei nicht Aktiven; Darstellung der Survival-Kurve - RR Demenz=0,62 (0,44-0,86) bei Adjust. für Alter und Geschlecht, 0,68 (0,48-0,96) bei voller Adj. - RR AD= 0,64 (0,43-0,96) bei Adjust. für Alter und Geschlecht, 0,69 (0,45-1,05) bei voller Adj. - Keine Dosis-Wirkungs-Bez. zw. Sportmenge und Demenz
Laurin et al. 2001	Kanada CSHA	Prospektive Kohortenstudie	6.434 demenzfreie Personen bei Beginn (4.615 Personen bei Follow-up), 285 inzidente Demenzen, 436 Personen mit kognitiver Beeinträchtigung	65+	5 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung. Bei Auswertung nach Geschlecht getrennt zusätzlich: Rauchen, Alkohol, „activities of daily living“ (ADL), selbst eingeschätzte Gesundheit, Gebrauch antiinflammatorischer Medikamente, Anzahl chron. Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Physische Aktivitäten (4-stufige Kombinationsvariable aus Häufigkeit und Intensität der Sportausübung) 4 Stufen - AD: OR=0,50 (0,28-0,90) hoch vs. keine Aktivität, OR=0,67 (0,46-0,98) mittel vs. keine, OR=0,67 (0,39-1,14) wenig vs. keine Aktivität - AD bei Frauen: OR=0,27 (0,08-0,90) hoch vs. keine Aktivität, bei Männern OR=0,73 (0,27-1,98) - Insgesamt Effekte phys. Aktivitäten auf AD bei Frauen deutlicher
Lindsay et al. 2002	Kanada CSHA	Prospektive Kohortenstudie	6.434 Personen bei Beginn (4.615 Personen bei Follow-up); 194 AD	65+	5 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung	<ul style="list-style-type: none"> - Regelmäßige physische Aktivitäten ja vs. nein OR=0,69 (0,50-0,96) bzgl. AD (im Unterschied zu Laurin et al. 2001 Dichotomisierung der Variable physische Aktivität; Fallzahlen weitgehend deckungsgleich) - Weitere Risiken: hohes Alter, APOE4, niedrige Bildung - Potenziell protektiv: Arthritis, NSAIDs, Weinkonsum, Kaffeekonsum
Podewils et al.	USA CHCS	Prospektive Kohortenstudie	3.375 demenzfreie Personen; 480	65+	5,4 Jahre	Alter, Bildung, Geschlecht, Ethnizität, APOE, MMSE bei	<ul style="list-style-type: none"> - Energieverbrauch in Freizeit >1.657 kcal/Woche vs. <248 kcal/Woche RR=0,9 (0,6-1,2); nur AD: RR=0,7 (0,4-1,1)

Autoren	Ort	Art der Studie	Studiengruppe*; Fälle/Kontrollen	Alter bei Beginn	Follow-Up (ca.)	Risikoschätzer adjustiert für:	Signifikante Ergebnisse (Auswahl)
2005		e	Demenzfälle			Beginn, MRT-Auffälligkeiten, ADL, soziales Netzwerk, soziale Unterstützung	- Aktivitäten in letzten 2 Wochen ≥ 4 vs. 0-1: RR= 0,6 (0,4-0,8); vergleichbare Ergebnisse für AD u. VD - Ergebnisse ausgeprägter bei APOE $\epsilon 4$ -; keine sig. Ergebnisse bei APOE $\epsilon 4$ +
Rovio et al. 2005	Schweden, Stockholm	Prospektive Kohortenstudie	1.449 Teilnehmer, 56 Demenzfälle mit Teilnahme an 1998-Untersuchung, davon 28 AD-Fälle	71,6	21 Jahre	Alter, Geschlecht Bildung, Follow-up-Zeit, Behinderungen, APOE, Gefäßerkrankungen, Rauchen, Alkohol ,	- Freizeitaktivitäten: Demenz RR=0,48 (0,25-0,91); AD RR=0,38 (0,17-0,85)
Scarmeas et al. 2001	USA (nördliches Manhattan)	Prospektive Kohortenstudie	1.772 Personen; 207 inzidente Demenzen	65+	2,9 Jahre	Alter, ethnische Zugehörigkeit, Bildung, Beruf	- Hohe vs. niedrige Freizeitaktivitäten** RR=0,6 (0,5-0,8) bzgl. Alzheimer-Demenz
Seidler et al. 2003; Seidler et al. 2004	BR Deutschland	Fallkontrollstudie	195 Fälle, 229 Kontrollpersonen	65+	-	Alter, Region, Geschlecht, Demenz bei Eltern, Bildung, Rauchverhalten; für Berufsauswertung: soziales Netzwerk mit 30 Jahren	- Sportliche Aktivitäten im Alter von 30 Jahren OR=0,4 (0,2-0,7) - Kulturelle Aktivitäten pro Monat im Alter von 30 Jahren: >3 vs. <1 OR 0,3 (0,1-0,5) - Enge Bezugspersonen im Alter von 30 Jahren: >10 vs. <3 OR=0,1 (0,01-0,9) - Psychosoziales Netzwerk im Alter von 30 Jahren (psychosoziale Bindungen und soziale Aktivitäten kombiniert): höchste vs. niedrigste Kategorie OR=0,1 (0,04-0,5) - Hohe berufliche psychosoziale Herausforderungen: Demenz OR=0,5 (0,3-0,9), nur AD: OR=0,3 (0,2-0,7); nur VD: OR=0,5 (0,2-1,1)
Verghese et al. 2003	New York Bronx Aging Study	Prospektive Kohortenstudie	469 demenzfreie Personen; 124 inzidente Demenzen	75+	5,1 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, chronische Krankheit, kognitive Funktion zu Beginn	- Physikalische Aktivitäten (Tanzen, Hausarbeit, Spazierengehen, Treppensteigen, Radfahren, Schwimmen, Teamspiele, Gruppenübungen, Babysitting; physischer Aktivitätsscore >16 vs. <9 Punkte) RR=1,3 (0,8-2,1) - Kognitive Aktivitäten (Brettspiele, Lesen, Musikinstrument, Kreuzworträtsel, Schreiben, Gruppendiskussionen; Aktivitätsscore >11 vs. <8 Punkte) RR=0,4 (0,2-0,6)
Wang et al. 2002	Stockholm Kungsholmen-Projekt	Prospektive Kohortenstudie	732 nicht demente Teilnehmer am 2. Follow-up; 123 inzidente Demenzfälle	75+	6,4 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, MMSE bei Beginn, Komorbidität, depressive Symptomatik, körperliche Beeinträchtigungen	- Physische Aktivität täglich RR=0,4 (0,1-1,3) - Mentale Aktivität täglich RR=0,5 (0,3-0,9); sig. auch bei Adj. für soziale und produktive Aktivitäten - Soziale Aktivität täglich RR=0,6 (0,4-0,9); sig. auch bei Adj. für mentale und produktive Aktivitäten - Produktive Aktivität täglich RR=0,6 (0,4-0,9); sig. auch bei Adj. für mentale und soziale Aktivitäten - Erholungsaktivitäten täglich RR=1,0 (0,6-1,6)
Wilson et	USA	Prospektive	733 demenzfreie	65+	4,5 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung	- Physische Aktivität 4. vs. 1. Quartil RR=0,6 (0,4-1,1)

Autoren	Ort	Art der Studie	Studiengruppe*; Fälle/Kontrollen	Alter bei Beginn	Follow-Up (ca.)	Risikoschätzer adjustiert für:	Signifikante Ergebnisse (Auswahl)
al. 2002a (JAMA)	Religious Orders Study	Kohortenstudie	Nonnen und Priester;				- Kognitive Aktivität (TV, Radio, Zeitung/Zeitschriften/Bücher lesen, Spiele, Rätsel, Museumsbesuche) pro Punkt auf einer 5-Punkt-Skala RR=0,7 (0,5-0,9) -
Wilson et al. 2002b (Neurology)	Chicago	Prospektive Kohortenstudie	1.249 Personen; 139 AD-Fälle	65+	4,1 Jahre	Demographische Faktoren, APOE ε4	- Physische Aktivität OR=1,0 (0,98-1,1) - Kognitive Aktivität pro Punkt auf einer 5-Punkt-Skala OR=0,4 (0,2-0,7)
Yamada et al. 2003	Hiroshima, Japan AHS	Prospektive Kohortenstudie	1.774 Personen; 114 Demenzfälle	30+ bei Beginn 1965	25-30 Jahre	Alter, Blutdruck, Milchkonsum (AD); Alter, Bildung (VD)	- Physischer Aktivitäts-Index (aus beruflichen und Freizeit-Aktivitäten gebildet) keine signifikanten Ergebnisse
Yoshitake et al. 1995	Hisayama, Japan	Prospektive Kohortenstudie	828 demenzfreie Personen zu Beginn; 103 Demenzfälle	65+	7 Jahre	Alter, Punkte auf HDS-Demenzskala, Geschlecht	Demenz: - Physische Aktivität (tägl. Übungen in Freizeit oder mittelgradige bis schwere körperliche Arbeit im Rahmen der Berufstätigkeit) RR=0,2 (0,1-0,6)

* initial nicht dement, nicht institutionalisiert (sofern nicht anders dargestellt); AD=Alzheimer-Demenz, VD=vaskuläre Demenz, PAQID= Personnes Agées QUID, CSHA=Canadian Study of Health and Aging; RR=Relatives Erkrankungsrisiko; OR=Odds Ratio (als Schätzer für das RR); in Klammern: 95%-Konfidenzintervall, sig.=statistisch signifikant

** Teilnahme an >6 vs. ≤ 6 der folgenden Aktivitäten im Monat vor dem initialen Interview: Handarbeiten, Musik oder anderes Hobby; Spazieren gehen; Freunde oder Verwandte besuchen, von Freunden oder Verwandten besucht werden; physisches Training; Besuch von Kino, Restaurant oder sportlichen Veranstaltungen; Lesen; Fernsehen oder Radio hören; ehrenamtliche Aktivitäten; Kartenspielen; Besuch von Vereinsveranstaltungen; Besuch eines (Abend-)Kurses; Besuch einer Kirche/ einer Synagoge/ eines Tempels

Tabelle 3: Ernährung und Demenz

Autoren	Ort	Art der Studie	Studiengruppe*; Fälle/Kontrollen	Alter bei Beginn	Follow- Up (ca.)	Risikoschätzer adjustiert für:	Signifikante Ergebnisse (Auswahl)
Cherubini et al. 2005	Italien, InCHIANTI- Studie	Querschnittsstudie	1.033 Probanden; 168 davon mit kognitiver Beeinträchtigung, 58 mit Demenz	65+	-	(1) Alter, Geschlecht (2) zusätzlich: Bildung, Lipidspiegel, Rauchen, Vitamin E-Einnahme, Gesamtenergieaufnahme	- Vitamin E (unteres Terzil) und Demenz: OR=2,6 (1,0-7,1) voll adjustiert (2) - Vitamin E (unteres Terzil) und kognitive Beeinträchtigung OR=2,2 (1,2-4,2) voll adjustiert (2)
Conquer et al. 2000	Ontario, Kanada	Querschnittsstudie	84 Probanden, davon 19 AD, 10 andere Demenz, 36 kognitiv beeinträchtigt, aber nicht dement	Durschn. Ca. 80 J.	-	Alter, Bildung	- PL, PC, PE: EPA, DHA, Gesamt n-3 FS, n-3/n-6 Rate (nicht PE) signifikant erniedrigt bei AD, anderen Demenzen, LKB im Vgl. zu KO, Gesamt-SAT, MUFA, PUFA in allen Gruppen gleich - Lyso-PC: DHA signifikant niedriger in LKB als in AD (0,40%), anderen Demenzen (0,40%) und KO (0,48%)
Engelhart et al. 2002a, 2002b	Rotterdam, Niederlande	Prospektive Kohortenstudie (Rotterdam-Studie)	5.395 Personen zu Beginn; 197 Demenzfälle, (146 davon AD)	55+	6 Jahre	Alter, Geschlecht, baseline MMSE, Alkohol, Bildung, Rauchen, BMI, Carotisplaques, antioxidative Nährstoffe, Gesamtenergieaufnahme	- Demenz: Gesamtfett RR= 0,93 (0,81-1,07) pro SD - Demenz: Gesättigte Fettsäuren RR=0,91 (0,79-1,05) pro SD - Insgesamt: Zufuhr von MUFA, PUFA, n-6 PUFA, n-3 PUFA nicht mit AD assoziiert - AD: Vitamin C RR= 0,82 (0,68-0,99) pro SD - AD: Vitamin E RR=0,82 (0,66-1,00) pro SD
Engelhart et al. 2005	NL	Eingebettete Fall-Kontroll-Studie (in Rotterdam-Studie)	3.717 Probanden mit Blutproben bei Follow-up; 65 AD-Fälle, 293 Fälle mit kognitiver Beeinträchtigung (ohne Demenz); 437 Kontrollen	55+	-	Alter, Geschlecht, Gesamt-Cholesterol, Bildung, Rauchen, BMI	- AD univariat: Höhere Plasmalevels von Vit A OR=0,72 (0,55-0,96); Vit E OR=0,58 (0,43-0,80) - AD adjustiert: Vit. A OR= 0,87 (0,64-1,19) pro SD, Vit. E: OR= 0,94 (0,60-1,48) pro SD
Helmer et al. 2003	Frankreich, PAQUID- Studie	Fallkontrollstudie	46 Demenzfälle (davon 39 AD-Fälle), 136 Kontrollen	65+	9 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, APOE ε4 (1) Zusätzlich: Bluthochdruck, BMI, Weinkonsum,	- Demenz und Vitamin E (Blut, 1. gg 3. Terzil): adj. (2) OR=3,12 (1,09-8,87) - Demenz und Vitamin A (Blut, 1. gg 3. Terzil): adj. (2) OR=1,70 (0,65-4,43) - Demenz und MDA (Malondialdehyd) (Blut, 1. gg 3. Terzil): adj. (2) OR=1,67 (0,62-4,54)

						Rauchen, Baseline-MMSE (2)	<ul style="list-style-type: none"> - AD und Vitamin E (Blut, 1. gg 3. Terzil): adj. (2) OR=3,06 (0,98-9,51) - AD und Vitamin A (Blut, 1. gg 3. Terzil): adj. (2) OR=1,45 (0,55-3,85) - AD und MDA (Blut, 1. gg 3. Terzil): adj. (2) OR=2,44 (0,78-7,66)
Laurin et al. 2002	Oahu, Hawaii, HAAS	Prospektive Kohortenstudie	2.369 Männer; 130 Demenzfälle	Zum Studienende 71-92	Mittel 5,2 Jahre	Geburtsjahr, Bildung, APOE ε4, Rauchen, Alkoholkonsum, BMI, Energiezufuhr, Kontrolle für: chronische Erkrankungen, Demenz, Schlaganfall, Herzerkrankung, Diabetes, Artherosklerose	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Assoziation der Vit. E- und C-Einnahme (zusammen oder separat) zu Demenz, AD, AD mit CVD, VaD
Laurin et al. 2003	Canada, CSHA	Kleine Teilgruppe einer prospektiven Kohortenstudie	Studiengruppe: 79 (von 8.270) nichtdemente, 43 (von 861) kognitiv beeinträchtigte, 52 (von 1.132) demente Probanden	65+	Ca. 5 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, BMI, Rauchen, Alkoholzufuhr, Vorgeschichte mit kardiovaskulären Erkrankungen, APOE-Genotyp	<ul style="list-style-type: none"> - Querschnittsanalyse: Keine signifikanten Unterschiede bei EPA, DHA, n-3, n-6 Gesamt-PUFA zwischen Kontrollen, LKB, Demenz - bei APOE ε4 Demenzpat. Sig. niedrigere relative Konzentrationen von n-6 und Gesamt-PUFA i. Vgl. zu Kontrollen - ohne APOE ε4 Demenzpat. relativ höhere Konzentrationen von DHA i. Vgl. zu Kontrollen - Prospektive Analyse: LKB höhere relative Konzentration von EPA; Demenzpat. höhere relative Konzentration von DHA, omega-3 –Fettsäuren (sig.) und Gesamt PUFA (sig.) als Kontrollen
Laurin et al. 2004	Oahu, Hawaii, HAAS	Prospektive Kohortenstudie	2.459 demenzfreie Männer bei Beginn; 235 inzidente Demenzfälle (102 AD-Fälle, 38 AD-Fälle mit begleitender zerebrovask. Erkrankung, 44 VD-Fälle)	45-68	30,2 Jahre	Alter, Bildung, BMI, Gesamtenergiezufuhr, Cholesterolkonzentration, Herzerkrankungen Rauchen, physische Aktivität, systolischer und diastolischer Blutdruck,	<ul style="list-style-type: none"> - Kein Zus.hang zw. Vit.C- oder E-Einnahme und späterer Demenzentwicklung; AD 2. vs. 1. Quartil Vit E.-Einnahme RR=1,92 (1,16-3,18), 4. Quartil der Vit. E-Einnahme RR=1,78 (1,06-2,98)

						Geburtsjahr, Alkoholkonsum, APOE ε4, Vitaminzufuhr additiv	
Luchsinger et al. 2003	New York, WHICAP	Prospektive Kohortenstudie	980 einbezogene Probanden; 242 AD- Fälle	65+	4 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, APOE ε4, Rasse, Rauchen	- Einnahme von Vit. E als Ergänzung oder diätetisch oder beides war nicht signifikant negativ mit AD assoziiert
Maxwell et al. 2005	Kanada, CSHA	Prospektive Kohortenstudie	894 Personen ohne Demenz; 230 Demenzfälle (davon 107 AD-Fälle)	65+	5 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, Gesundheit, Schlaganfälle, systolischer u. sitzender diastolischer Blutdruck, Basis- 3MS, BMI, Herzbeschwerden, Nahrungsergänzung (Vit. B12, Aspirin, NSAIDS), selbst eingeschätzte Gesundheit, Rauchen, Alkoholkonsum, Serum-Kreatinin u. Albumin, BMI, Schlaganfall, art. Hypertonie, Diabetes, Claudicatio intermittens	- Verschlechterung im 3MS um 10 Punkte oder mehr Vit. E OR=0,64 (0,08-5,41), Vit. C OR=0,83 (0,29-2,39), Vit. E+C und/od. Multivit. OR=0,51 (0,29-0,90), irgendein Vit. OR=0,57 (0,34-0,93)) - Vit. E+C und/oder Multivit. nicht assoziiert mit beginnender Demenz od. wahrscheinl. AD
Morris et al. 1998	Boston, Massachusetts	Prospektive Kohortenstudie	633 Personen bei Beginn (Stichprobe aus größerer Kohorte); 91 AD-Fälle	65+	4,3 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, Follow-up- Intervall	- Keine Reduktion des RR bei Multivitaminpräparaten mit Vit. E: RR=1,09 (0,48-2,47)
Morris et al. 2002 (Vit. E), 2003 (Fischkonsum)	Chicago	Prospektive Kohortenstudie	815 Personen bei Beginn; 131 AD-Fälle	65 bis 94	3,9 Jahre	Alter, Ethnizität, Bildung, Geschlecht, APOE ε4, Interaktion APOE ε4 und Rasse, Beobachtungszeitra um, Gesamt-	- Vit. E-Einnahme oberes Quintil: AD RR=0,30 (0,10-0,92) - Lineare potenziell protektive Assoziation von Vit. E und neg. APOE ε4 zur AD: 5. Quintil RR=0,17 (0,06-0,47) - Fischkonsum 1/Woche: AD RR=0,4 (0,2-0,8) - Fischkonsum 2+/Woche: AD RR 0,3 (0,1-0,6) - RR für Gesamtkonsum von n-3 PUFA im 5.Fünftel auf 0,4 (0,1-0,9) reduziert

						Energiezufuhr, Schlaganfall, Hypertension, Herzerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - RR für DHA im 3.-5. Fünftel auf 0,2-0,4 (0,1-1,0) reduziert - Bei EPA nur geringen Effekt auf das RR - Zufuhr von α-Linolenic-Säure.stark protektiv bei APOE ϵ4, keine Assoziation bei APOE ϵ4negativ - Gesamt-n-3 FS nur b. Frauen protektiv
Morris et al. 2005a	Chicago	Prospektive Kohortenstudie	1.041 klinisch evaluierte Teilnehmer, davon 162 AD-Fälle	65+	3,9 Jahre und 6 Jahre	Alter, Geschlecht, Ethnizität, APOE ϵ 4, Bildung, kognitive Aktivität, Fettzufuhr	<ul style="list-style-type: none"> - AD: Risikoreduktion RR=0,74 (0,62-0,88) von 5mg/d Zunahme der Vit. E –Zufuhr - Beginnende AD: Risikoreduktion RR=0,66 (0,43-1,03) bei 5mg/d Anstieg von α-Tocopherol, RR 0,60 (0,41-0,88) bei 5mg/d Anstieg von γ-Tocopherol, RR 0,75 (0,58-0,96) bei 1mg/d Anstieg von δ-Tocopherol - keine Assoziation zu β-Tocopherol - α-Tocopherol-Äquivalente Risikoreduktion RR 0,56 (0,32-0,98) bei 5mg/d Anstieg der Einnahme - bei multivariatem Modell beginnende AD: α-Tocopherol RR=0,66 (0,43-1,03), γ-Tocopherol RR=0,60 (0,41-0,88) - inverses RR von 0,47 bei 5mg/d α-Tocopherol Anstieg wohl mit negativem APOE ϵ4 assoziiert - α- und γ-Tocopherol waren mit langsamerer Rate von kognitiver Verschlechterung assoziiert, β- und δ-Tocopherol nicht
Zandi et al 2004	Cache County,Utah	Querschnittsstudie und prospektive Kohortenstudie	QS: 4.740 Probanden, 355 Demenzfälle (davon 200 AD-Fälle) Prospektive Studie: 4.540 Probanden; 185 Demenzfälle (davon 104 AD-Fälle)	65+	Ca. 3 Jahre	Alter, Geschlecht, Bildung, Zahl der APOE ϵ 4 Allele, Interaktion APOE 4- Alter, Allgemeinzustand	<ul style="list-style-type: none"> - Vit. E+C: reduzierte AD-Prävalenz OR=0,22 (0,05-0,60), AD-Risiko RR 0,36 (0,09-0,99) - Kein protektiver Effekt bei alleiniger Einnahme von Vit. E oder C

AD: Alzheimer Demenz; BMI: Body-Mass-Index; DHA: Docosahexaenoic Säure; DPA: Docosapentaenoic Säure; EPA: Eicosapentaenoic Säure; FS: Fettsäuren; LKB: leichte kognitive Beeinträchtigung; KO: Kontrolle; MUFA: einfach ungesättigte Fettsäuren; lyso-PC: Plasma-Lysophosphatidylcholin; PC: Plasma-Phosphatidylcholin; PE: Plasma-Phosphatidylethanolamin PL: Plasma-Phospholipide; PUFA: mehrfach ungesättigte Fettsäuren; RR: relatives Risiko; SAT: gesättigte Fettsäuren