

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin

der Deutschen Sporthochschule Köln

Leiter: Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Predel / Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch

Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit und neurokognitiven

Funktionen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Von der Deutschen Sporthochschule Köln

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Sportwissenschaft

angenommene Dissertation

vorgelegt von

Frankyn Edidson Herrera Casas

aus

Bogota, Kolumbien

Köln, 2020

Erster Gutachter: Univ.-Prof. mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann

Zweite Gutachterin: PD. Dr. med. Dr. Sportwiss. Sandra Rojas Vega

Vorsitzender des Promotionsausschusses: Univ.-Prof. Dr. Mario. Thevis

Datum der Disputation: 31.07.2020

Eidesstattliche Versicherungen gem. § 7 Abs. 2 Nr. 4 und 5 der Promotionsordnung der Deutschen Sporthochschule Köln, 20.02.2013:

Hierdurch versichere ich:

Ich habe diese Arbeit selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und technischen Hilfen angefertigt; sie hat noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen.

Wörtlich übernommene Textstellen, auch Einzelsätze oder Teile davon, sind als Zitate kenntlich gemacht worden.

Hierdurch erkläre ich, dass ich die „Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Sporthochschule Köln eingehalten habe.

31.08.2020

Danksagung

Ich danke Herrn Universitätsprofessor mult. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wildor Hollmann für das große Privileg, dass ich bei ihm promovieren durfte. Durch seine bewundernswerte und inspirierende Art als Wissenschaftler und Mensch habe ich mich stets exzellent betreut gefühlt. Unsere Gespräche werden für immer in meiner Erinnerung bleiben.

Mein tiefster Dank gebührt Frau PD. Dr. med. Dr. Sportwiss. Sandra Rojas Vega. Ohne sie wäre diese Promotion undenkbar gewesen. Ich danke ihr sehr, dass sie von Anfang an an mich geglaubt und den Grundstein für meinen wissenschaftlichen Werdegang gelegt hat. Ihre fachliche, kreative und persönliche Art hat mich von der ersten Sekunde an inspiriert.

Ich möchte mich auch bei der Arbeitsgruppe der CODEX-Studie in Kolumbien für die fantastische Zusammenarbeit und den wissenschaftlichen Austausch bedanken. Vor allem danke ich Herrn Dr. med. Alvaro Rico López, der sich sehr intensiv in die Studie eingebracht und seine Arztpraxis für die Studiendurchführung zur Verfügung gestellt hat.

An dieser Stelle bedanke ich mich ebenfalls bei allen Probanden der CODEX-Studie für ihren engagierten Einsatz. Dieser hat maßgeblich dazu beigetragen, dass in Zukunft neue Maßnahmen im Diabetesmanagement in Kolumbien entwickelt werden können.

Auch ohne die Unterstützung meiner Freunde hätte ich den Traum der Promotion nicht realisieren können. Ich danke Nadine Thaeren, Doris Peña, Sara Pelzer, Luis Méndez, Carlos Molina, Humberto Alarcón, Nicolette Schäfer und ihren Jungs dafür, dass sie immer für mich da sind.

Schließlich möchte ich mich bei meiner ganzen Familie in La Calera, Kolumbien bedanken. Letztendlich ist es sie, die stets an meiner Seite steht und mir Halt gibt. Sie hat aus mir den Menschen gemacht, der ich heute bin.

„La araña arando y el sancudo sacudiendo...“
(Ernesto Casas Lugo † 2020)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Pathophysiologische Grundlagen	4
2.1. Diabetes mellitus	4
2.1.1 Diabetes mellitus Typ 2 (DM2)	4
2.1.2. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c)	6
2.2. Alzheimer Demenz (AD)	6
2.2.1. Beta-Amyloid (A β -42)	7
2.2.2. Gesamtes- (t-Tau) und phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau).....	8
3. Materialien und Methoden	11
3.1. Population.....	11
3.2. Studienplan.....	13
3.3. Studiendurchführung	14
3.4. Apparaturbesprechung und analytische Methoden	17
3.4.1. Elektrokardiogramm (EKG).....	17
3.4.2. Blutdruckmessgerät	17
3.4.3. Venöse Blutabnahmen.....	17
3.4.4. Blutlaktatabnahme.....	18
3.4.5. Blutzuckermessung	18
3.4.6. Borg-Skala.....	18
3.4.7. STROOP-Test	19
3.4.8. Abnahme der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)/Lumbalpunktion.....	20
3.5. Statistische Datenüberprüfung und -darstellung	24
4. Untersuchungsergebnisse	24
4.1. Modell 1. DM2, Kognition, Alzheimer Demenz und Blutdruck.....	24
4.1.1. DM2 und kognitive Leistung	25
4.1.1.1. Interferenz Tendenz Benennen	25
4.1.1.2. Perzentil beim Benennen.....	26
4.1.1.3. Anzahl der Fehler beim Benennen	27
4.1.2. DM2, Kognition und Alzheimer Demenz	28
4.1.2.1. Beta-Amyloid (A β -42)	29
4.1.2.2. Gesamtes Tau-Protein	30

4.1.2.3. Phosphoryliertes Tau-Protein	31
4.1.3. DM2, Kognition und glykiertes Hämoglobin (HbA1c)	32
4.1.4. DM2, systolischer und mittlerer arterieller Druck (MAD)	33
4.1.4.1. DM2, Blutdruck in Ruhe und kognitive Leistung	35
4.1.4.2. Blutdruck und kognitive Belastung bei gesunden Menschen ohne DM2	36
4.2. Modell 2. Ausdauerleistungsfähigkeit bei DM2 und Kognition	37
4.2.1. DM2 und Ausdauerleistungsfähigkeit	37
4.2.2. DM2, Ausdauerleistungsfähigkeit und Kognition	39
4.2.2.1 Interferenz tendenz Benennen	39
4.2.2.2. PR-Benennen	40
4.2.2.3. Anzahl der Fehler	41
5. Diskussion	42
5.1. DM2 und kognitive Leistungsfähigkeit	42
5.2. DM2 und die Biomarker der Neurodegeneration im Liquor	45
5.3. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) und kognitive Leistung	51
5.4. DM2 und Blutdruck	52
5.5. DM2 und kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit	53
5.6. Stärken und Limitationen der Studie	56
6. Zusammenfassung	58
7. Zusammenfassung in englischer Sprache	60
8. Literaturverzeichnis	62
9. Anhang	81

Abkürzungsverzeichnis

Aβ:	Beta-Amyloid, Aβ:42: Aβ mit 42 Aminosäuren
ACh:	Acetylcholin
AChE:	Acetylcholinesterase
AD:	Alzheimer Demenz
ADDL's:	Amyloid-Beta derived diffusible ligands
AGE's:	Advanced Glycation Endproducts
AMPK:	AMP-aktivierte Proteinkinase
ApoE:	Apolipoprotein E
APP:	Amyloid Precursor Protein
ALF:	Ausdauerleistungsfähigkeit
ANOVA:	Analysis of variance
BDI:	Beck-Depressions-Inventar
BHS:	Blut-Hirn-Schranke
BMI:	Body Mass Index
BDNF:	Brain-derived neurotrophic factor
ChAT:	Cholin-Acetyltransferase
CODEX:	Cognition Diabetes and Exercise
CRP:	C- reaktives Protein
CSF:	Cerebrospinalflüssigkeit bzw. Liquor
DDG:	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DM:	Diabetes mellitus
DM1:	Diabetes mellitus Typ 1
DM2:	Diabetes mellitus Typ 2
DM2-D-ALF:	durchschnittliche ALF
DM2-U-ALF:	unterdurchschnittliche ALF
EKG:	Elektrokardiogramm

ELISA:	Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay
GLUT-4:	Glukosetransporter 4
GSK3b:	Glykogensynthasekinase 3 beta
HbA1c:	Glykiertes Hämoglobin
HDL:	High Density Lipoprotein
HF/HFmax:	Herzfrequenz / maximale Herzfrequenz
IDE:	Insulin-Degrading-Enzym
IDF:	Internationale Diabetes Föderation
IGF-1:	Insulin-like growth factor
IL:	Interleukin (IL-1 β , IL-6)
iNOS:	Stickstoffmonoxid-Synthase
LDH:	Low density lipoprotein
MAD:	mittlerer arterieller Druck
MCI:	Mild cognitive impairment
ml:	Milliliter
MMSE:	Mini Mental Status Examination
MRT:	Magnetresonanztomographie
mmHg:	Millimeter Quecksilber
ms:	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
MVC:	Maximal voluntary contraction
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
pg/ml:	Pikogramm pro Milliliter
PI3K:	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PR:	Perzentil-Rang
PRL:	Prolaktin
PSS-14:	Perceived Stress Scale

p-Tau:	Phosphoryliertes Tau Protein (pg/ml)
ROS:	Reaktive oxygen species
RPE:	Ratings of Perceived Exertion (Borg-Skala)
SCLR-90:	Symptom Checklist-90-Revised
SF-30:	Short Form
SO ₂ %:	Sauerstoffsättigung
STABW:	Standartabweichung
STAI:	State-Trait Anxiety Inventory
STZ:	Streptozotocin
TMT-A/B:	Trail Making Test Parts A & B
TNF- α :	Tumoral Necrosis Faktor Alfa
TSH:	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
t-Tau:	Gesamtes Tau-Protein (pg/ml)
μ l:	Mikroliter
VD:	Vaskuläre Demenz
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
VLTM:	Verbal Long-Term Memory
VO ₂ max:	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO:	Weltgesundheitsorganisation
ZNS:	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Weltweit lässt sich eine Zunahme an Diabetes mellitus (DM) erkrankten Menschen beobachten. Laut der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) lebten im Jahr 2019 463 Millionen Menschen mit der Diagnose DM. Für das Jahr 2045 wird schätzungsweise die DM-Prävalenz auf 700 Millionen steigen. Zweidrittel der erwachsenen Diabetiker leben in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen. Die Altersgruppe zwischen 40 und 59 Jahren weist die höchste Prävalenz unter den DM-Betroffenen auf. Laut der IDF stellt der Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) ca. 83% aller DM-Krankheiten dar. Die Anzahl der mit DM-assozierten Todesfälle betrug im Jahr 2019 weltweit 4,2 Millionen. In Deutschland beträgt die DM-Prävalenz 7,5 Millionen (davon 95% DM2). Dies ist die zweit größte Ziffer in Europa und die neunt größte weltweit (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019).

Bei DM-Erkrankten werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen beobachtet, die zu einer kognitiven Beeinträchtigung und affektiven Störungen führen (Albei et al. 2019; Yang & Song, 2013; Umegaki, 2014; Zimmet, Alberti & Shaw, 2001). Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass diese Krankheiten gemeinsame Risikofaktoren aufweisen, nämlich Übergewicht (Gustavson et al. 2003), Bewegungsmangel (Pedersen, 2009) und eine Hyperglykämie (Cai et al. 2015). Bei Bewegungsmangel wird ein reduzierter Gehalt an neuroplastischen Faktoren, wie beispielsweise Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) und Faktoren, die für die Entstehung neuer Blutgefäße verantwortlich sind, z.B. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), beobachtet (Pedersen, 2009).

Neben Bewegungsmangel ruft die zerebrale Resistenz gegenüber Insulin und Insulin-like Growth Factor (IGF-1) einen weiteren Mechanismus hervor, der bei der Entstehung von pathologischen Veränderungen in Hirngebieten beiträgt, die die Kognition und den Affekt regulieren (Beck et al. 1995; Strachan 2011; McNay & Recknagel 2011; De Felice et al. 2014; Heni et al. 2015).

Bei DM-Patienten wird eine dauerhafte Hyperglykämie beobachtet, die nachfolgend zu einer anhaltenden Erhöhung des Insulinspiegels führt. Dieser erhöhte Insulinspiegel trägt längerfristig zu einer Erschöpfung der Insulinproduktion in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse und/oder zu einer Insulinresistenz bei. Diabetiker weisen im Krankheitsverlauf eine niedrigere Ins/IGF-1-Sensitivität auf, die mit kognitiven Störungen assoziiert werden. (Lacroix et al. 2008; Kuwabara et al. 2011; Bingham et al. 2002; Zhao et al. 2004; Huang et al. 2005; Duarte et al. 2006).

In dem Review von Cukiermann et al. 2005 wurde bei Diabetikern beobachtet, dass sie doppelt so häufig an Depressionen, kognitiven Störungen und Demenz leiden im Vergleich zu gesunden Personen gleichen Alters. Zu den kognitiven Störungen zählen unter anderem anfangs vermehrte Vergesslichkeit, Lernschwierigkeiten sowie eine verminderte Aufmerksamkeit bis hin zur Entwicklung einer Alzheimerkrankheit. Zwischen DM und Demenz besteht ein großer Zusammenhang, wobei DM-Patienten eine vaskuläre (VD) und eine Alzheimer-Demenz (AD) häufig aufweisen. In den meisten Fällen besteht eine Mischform beider Krankheiten. Gudala et al. 2013 fassten 28 prospektive Studien mit einer gesamten Population von über eine Million Diabetikern zusammen und stellten fest, dass bei Diabetikern das relative Risiko, eine AD zu entwickeln, bei 73% lag.

Abgesehen von zunehmendem Alter gibt es zwischen DM2 und AD große pathophysiologische Gemeinsamkeiten, nämlich: A) Gefäßerkrankungen und somit eine verminderte (zerebrale) Blutversorgung, die dazu beiträgt, dass es zu einer Sauerstoffunterversorgung der Organe kommt. In Folge dessen wird eine kortikale und subkortikale Atrophie beobachtet, die mit einer verminderten kognitiven Leistung assoziiert wird (den Heijer et al. 2003; Cherbuin, Sachdev & Anstey, 2012). B) Insulinresistenz: Auf der Basis neuester Erkenntnisse bei Diabetikern ist die Insulinresistenz im Gehirn ein Schlüsselfaktor für die Entwicklung von AD. Eine verminderte kognitive Leistung bei DM2-Patienten wird auf eine Hyperinsulinämie zurückgeführt (de la Monte & Wands, 2008). C) Hypertonie: Bluthochdruck im mittleren Alter wird mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von AD assoziiert (Abell et al. 2018).

Um AD zu diagnostizieren, gibt es neben psychologischen Tests zwei Verfahren, nämlich zum einen bildgebende Messverfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positron-Emissions-Tomographie (PET) und zum anderen die Untersuchung von Biomarkern im Liquor. Mit Hilfe dieser Biomarker/Proteine (Beta-Amyloid 40 (A β -40 und A β -42), totales Tau-Protein (t-Tau) und phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau)) wird die Zuordnung einer Demenz zu einer Alzheimer-Demenz erst möglich (Blennow et al. 2012; Andreasen et al. 2001; Sjögren et al. 2001). Eine pathologische Konzentration dieser Proteine ist bei Diabetikern von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt (Mittag & Katare, 2016; Moran et al. 2015; Yang et al. 2013; Begum et al. 2008; Watson & Kraft, 2003). Moran et al. 2015 beobachteten beispielsweise, dass je schwerer die kognitive Beeinträchtigung bei den untersuchten DM2-Probanden war, desto höher war auch die Konzentration im Liquor von phosphoryliertem Tau-Protein. Außerdem stellten sie fest, dass DM2-Patienten im Vergleich

zu Patienten ohne DM2 einen höheren Gehalt an neurofibrillären Bündeln, die durch eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins gebildet werden, aufwiesen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass durch Diabetes mellitus neurodegenerative Veränderungen ausgelöst werden und somit kognitive Einschränkungen auftreten können. Dazu wird Diabetes mellitus auch mit einer Hypertonie assoziiert. Diese beiden Pathologien tragen auch dazu bei, dass das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, bis zu dreimal höher ist als bei gesunden Menschen (Gustavson et al. 2003).

Auf der anderen Seite belegen zahlreiche Studien, dass körperliche Aktivität die Entstehung von DM und AD vorbeugen bzw. den Krankheitsverlauf verlangsamen kann (Smith et al. 2014; Lautenschlager 2008; Hillmann et al. 2008; Larsson et al. 2006). Körperliche Betätigung trägt dazu bei, dass es zu einer erhöhten Durchblutung im Gehirn kommt (Herholz et al. 1987). Dabei werden auf der einen Seite metabolische Abfallprodukte entsorgt und auf der anderen Seite neurotrophe Faktoren wie beispielsweise BDNF, IGF-1, VEGF und Prolaktin (PRL) ausgeschüttet, die für die Neurogenese und Aufrechthaltung gesunder neuronaler Funktionen verantwortlich sind (Rojas Vega et al. 2012, 2016; Vaynman 2004; Carro et al. 2000; Aberg et al. 2003; Fabel et al. 2003; Shingo et al. 2003; Black et al. 1990).

Bis dato ist der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend untersucht worden. Aus diesem Grunde werden im Rahmen dieser Dissertation folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die kognitive Leistungsfähigkeit ist bei Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten (DM2) schlechter als bei gesunden Menschen ohne DM2.
2. Bei Typ 2 Diabetikern besteht eine Assoziation zwischen einer niedrigen kognitiven Leistung und einer pathologischen Veränderung von Biomarkern der Alzheimer Demenz.
3. DM2-Erkrankte mit einer schlechten exekutiven Funktion weisen eine höhere HbA1c-Konzentration auf als DM2-Erkrankte mit einer guten kognitiven Leistung.
4. Der systolische und mittlere arterielle Druck (MAD) sind bei DM2 sowohl in Ruhe als auch bei submaximaler körperlicher Belastung höher als bei gesunden Personen. Dieser erhöhte Blutdruck korreliert positiv mit einer niedrigen kognitiven Leistung.
5. Diabetes Typ 2-Erkrankte, die eine höhere kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit haben, weisen eine bessere kognitive Leistung auf im Vergleich zu DM2-Erkrankten mit einer niedrigeren kardiovaskulären Leistungsfähigkeit.

2. Pathophysiologische Grundlagen

2.1. Diabetes mellitus

Unter dem Begriff Diabetes mellitus wird eine Gruppe von Stoffwechselkrankheiten verstanden, bei denen ein erhöhter Gehalt an Glukose im Blut nachweisbar ist. Der pathologische Vorgang kennzeichnet sich durch eine Herabsetzung oder fehlende Produktion von Insulin aus den β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse, durch eine verminderte Affinität der Insulinrezeptoren in der Zellmembran für Insulin (Insulinresistenz) und durch eine später auftretende erhöhte Neubildung von Glukose in der Leber (hepatische Glukoneogenese). Durch diese pathologischen Vorgänge kommt es dazu, dass keine Glukose durch die Zellmembran in das Zellinnere transportiert werden kann, zu dem Ort, an dem sie zur Energiegewinnung abgebaut wird.

Seit 2009 wird der Diabetes mellitus in zwei Typen unterschieden, nämlich in Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2.

Bei dem Diabetes mellitus Typ 1 handelt es sich um eine Autoimmunkrankheit, bei der das Immunsystem eigene β -Zellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse zerstört und dabei es zu einem absoluten Mangel an Insulin kommt. Dieser Diabetes Typ kommt bei 10% aller Diabetes mellitus Erkrankten vor. Auf Diabetes mellitus Typ 1 wird hierbei nicht mehr eingegangen.

2.1.1 Diabetes mellitus Typ 2 (DM2)

Weltweit stellt der DM2 ca. 90% aller Diabeteserkrankungen dar (IDF, 2019). DM2 zeichnet sich überwiegend durch eine starke periphere Insulinresistenz zusammen mit einer Hyperglykämie aus, wobei es im späteren Krankheitsverlauf zu einer Störung der Insulinsekretion kommen kann.

Wenn der Gehalt an Glukose bei gesunden Menschen im Blut ansteigt, dann wird Insulin aus den β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet und wandert an die Oberfläche der Zellmembran, dorthin, wo es sich mit seinem Rezeptor bindet (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Durch diese Bindung werden intramembrane Glukosetransporter (z.B. GLUT4) aktiviert, die sich im Cytosol befinden und an die Membranoberfläche wandern. Es kommt zu einer Öffnung der Glukose-Transporter und Glukose kann in die Zelle eindringen (siehe Abb. 1). Dieser Prozess ist bei DM2-Patienten gestört. Obwohl genug Glukose und Insulin im Blut vorhanden sind, kann Glukose in die Zelle nicht eindringen. Bis dato kann jedoch eine

strukturelle Veränderung der Insulinrezeptoren nicht angenommen werden (Classen, Diehl & Kochsiek, 2009).

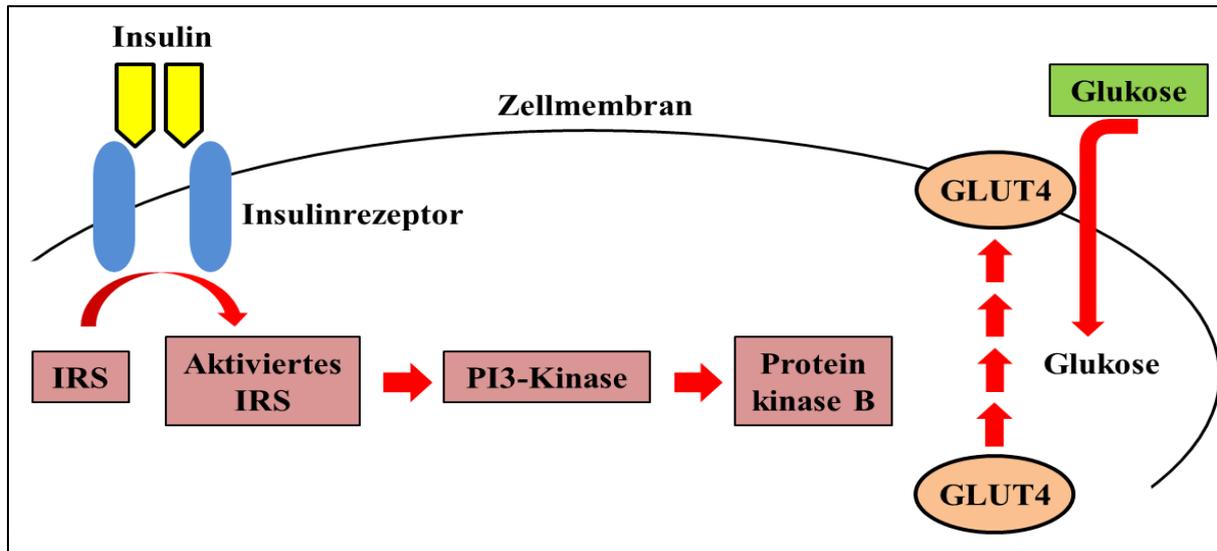


Abbildung 1. Aufnahme von Glukose durch die Aktivierung von Insulinrezeptor durch Insulin an der Zellmembran. IRS: Insulinrezeptorsubstrat (aktiviert durch Phosphorylierung), PI3-Kinase: Phosphatidylinositol-3-Kinase). GLUT4: Glukosetransporter. Geändert nach Classen, Diehl & Kochsiek, 2009.

Neben der genetischen Prädisposition stellt die Fettleibigkeit bzw. das Vorliegen einer abdominalen Adipositas das größte Risiko dar, DM2 zu entwickeln (Kodama et al. 2014). Starkes Übergewicht führt zur Freisetzung von Entzündungsparametern, bzw. Zytokinen wie beispielsweise Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Tumoral Necrosis Faktor Alfa (TNF- α) (Khodabandehloo et al. 2016). Durch einen gesteigerten Spiegel dieser Zytokine wird ein anderes Protein aktiviert, das die Neubildung von Kohlenmonoxid fördert, die sogenannte Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS). Durch den erhöhten Spiegel an iNOS kommt es bei DM2-Erkrankten zu einem gesteigerten nitrosativen Stress, der sich wiederum negativ auf die Wechselwirkung zwischen Insulin und dem Insulinrezeptor auswirkt mit der Folge, dass es zu einer Insulinresistenz kommt (Eghbalzadeh, et al. 2014). Diese Tatsache ist durch die Ergebnisse von den Arbeitsgruppen um Torres et al. 2004 und Krause et al. 2012 bestätigt worden, da sie in der Muskulatur von DM2-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Personen einen erhöhten iNOS-Spiegel nachgewiesen haben. Aus Tierexperimenten ist bereits bekannt, dass es durch das Ausschalten der Gene für die Expression von iNOS bei einer hochkalorischer Kost zu keiner Insulinresistenz kommt, was den direkten Einfluss von iNOS auf die Insulin-Rezeptor-Regulation bestätigt (Perreault & Marette, 2001).

Im Rahmen der DM2-Erkrankung spielt neben der peripheren Insulinresistenz der hepatische Glukoseumsatz eine sehr wichtige Rolle, da unabhängig vom Gehalt an Plasmaglukose weiterhin Glukose in der Leber gebildet wird. Dieser erhöhte Glukosespiegel kann weder vom erhöhten Insulinspiegel noch durch den schon vorhandenen Glukosegehalt unterdrückt werden (Classen, Diehl & Kochsiek, 2009).

DM2 kann also durch die Insulinresistenz, verminderte Glukoseaufnahme in der Zellmembran, eine gesteigerte Lypolyse, eine Freisetzung von Inflammationsparametern und im späteren Krankheitsverlauf durch eine Glukoneogenese zusammengefasst bzw. erklärt werden.

Bei der Blutzuckerkontrolle richten sich die meisten DM-Patienten nach dem glykierten Hämoglobin. Dieser Parameter wird im nächsten Abschnitt näher erläutert.

2.1.2. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c)

Hämoglobin befindet sich in den Erythrozyten und befördert Sauerstoff. Im menschlichen Körper weist Hämoglobin vier Untergruppen auf, nämlich: HbA0, HbA1, HbA2 und HbF. Wenn sich Glukose an HbA0 bindet, dann entsteht HbA1c. Da Erythrozyten eine durchschnittliche Lebensdauer von drei Monaten aufweisen, hat der HbA1c-Wert in dieser Zeitspanne eine diagnostische Relevanz. Je mehr Glukosemoleküle im Blut vorhanden sind, desto höher ist der HbA1c-Wert. Dieser wird seit 1976 bei der Diabeteskontrolle verwendet und hat sich als zuverlässiger Parameter erwiesen (Gough, Manley & Stratton, 2010). Dieser Wert wird in Prozent (%) oder in Menge pro Volumen (mg/dl) angegeben. HbA1c-Werte unter 6,5% weisen auf einen gesunden Glukosestoffwechsel hin, schließen aber eine DM-Erkrankung nicht aus. Bei bereits DM2-Erkrankten wird ein Wert zwischen 6,5% und 7,5% als Kontrollbereich empfohlen (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)).

2.2. Alzheimer Demenz (AD)

Die Alzheimer Demenz (AD) wird auch als Morbus Alzheimer bezeichnet und beschreibt eine schleichende, neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), bei der im höheren Alter ihre Prävalenz am höchsten ist (65-75 Jahren 3%, 75-84 19% und ab 85 Jahren 47%). AD kommt bei ca. 60 bis 70% aller Demenzerkrankungen vor (WHO, 2019). Ihr Name ist auf ihren deutschen Entdecker Alois Alzheimer im Jahr 1906 zurückzuführen. Kennzeichnend für diese Krankheit sind eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit, Gedächtnisverlust, Orientierungslosigkeit und Stimmungsschwankungen bis hin zur Amnesie und Motorik-Störungen (Reisberg et al. 1982). Bei AD-Patienten kommt es zu einer

neuronalen Apoptose und somit zu einem Verlust an Gehirngewebe (bis zu 20%). Ursachen neben der genetischen Prädisposition sind Herz-Kreislaufkrankungen, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholkonsum, Adipositas, Diabetes mellitus, sowie Kopf- und Gehirnverletzungen (Lye & Shores, 2000; Ballard et al. 2011).

Neben dem Apolipoprotein E- (ApoE) Genotyp mit seiner Variante e4 spielt die Mutation des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) im Chromosom 21 (Goate et al. 1991) für die Entstehung von AD eine entscheidende Rolle. Als Folge dieser Mutation entstehen Amyloid-Plaques, die gemeinsam mit neurofibrillären Bündeln (eng. neurofibrillary tangles) den Baustein von AD darstellen (Lane, Hardy & Schott, 2017). Diese Vorgänge werden im folgenden Kapitel näher erläutert.

2.2.1. Beta-Amyloid (A β -42)

In der Doppelmembran aller Neuronen befindet sich das Amyloid-Precursor-Protein (APP), das im gesunden Gehirn ständig von den Enzymen Alfa- (α) und Gamma- (γ) Sekretasen abgebaut wird. Bei AD-Patienten wird das APP von den Beta- (β) und γ -Sekretasen abgebaut. Es kommt es zu einer extrazellulären Ansammlung von nicht wasserlöslichem Beta-Amyloid (A β -42). Die Ansammlungen von A β -42, die neurotoxisch agieren und nicht abgebaut werden können, werden als Amyloid-Plaques bezeichnet (siehe Abb.2). Die Zahl bedeutet dabei die Anzahl der Aminosäuren, aus denen dieses Protein besteht. Durch die Amyloid-Plaques kommt es zu einer Antwort des Immunsystems, indem inflammatorische Proteine ausgeschüttet werden. A β -42-Plaques platzieren sich in dem synaptischen Spalt und die Informationsweiterleitung aus der präsynaptischen Membran kann in die postsynaptische Membran nicht weitergeleitet werden.

Der A β -42-Spiegel im Liquor bei psychisch gesunden Personen beträgt über 650pg/ml. Bei AD-Patienten beträgt er unter 550pg/ml (Mattsson et al. 2009; Ritchie et al. 2014). Bezogen auf das Alter hat das „Labor Berlin“ folgende Referenzwerte (pg/ml) gesetzt: Zwischen 20 und 50 Jahren: >610, 50-70: >562 und ab 70 Jahren: >567. Durch die erhöhte, extrazelluläre A β -42-Konzentration kommt es zur Phosphorylierung des Tau-Proteins (p-Tau).

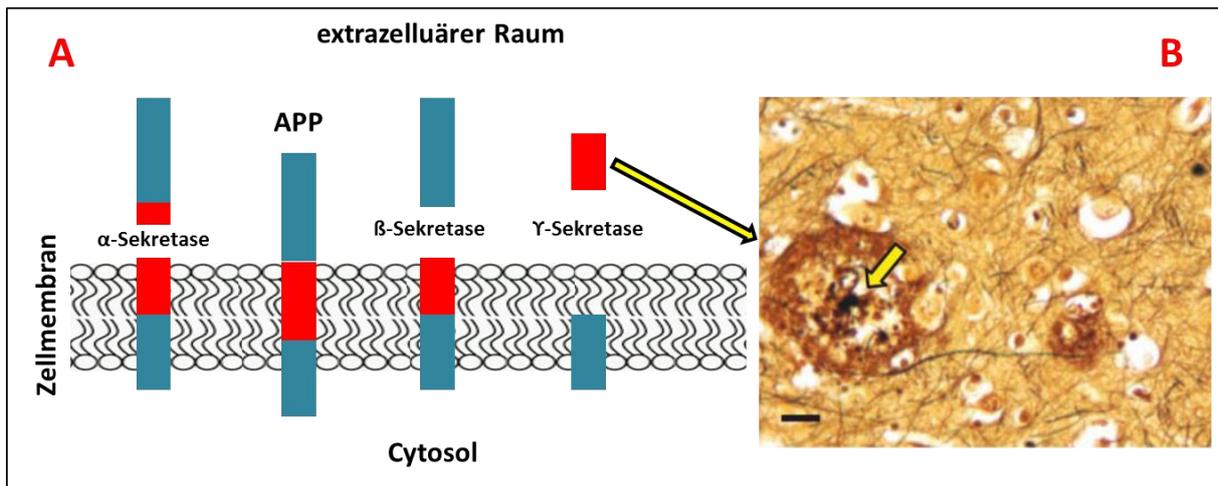


Abbildung 2. AD-Pathologie anhand des Modells für APP bzw. A β -42. A: schematische Darstellung des APP-Abbaus durch der α -, β - und γ -Sekretasen (modifiziert nach Kang et al. 1987). B: Histologisches Präparat aus dem Gehirn eines AD-Patienten, aus dem die A β -Ansammlungen zu erkennen sind (schwarzer Balken entspricht 40 μ m (geändert nach O'Brien & Wong, 2011).

2.2.2. *Gesamtes- (t-Tau) und phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau)*

Das Tau-Protein befindet sich an den Mikrotubuli und ist für die mechanische Aufrechterhaltung der Zelle und überwiegend für die Stabilisierung des Axons zuständig. In neurofibrillären Bündeln bei AD-Patienten wird das Tau-Protein beobachtet, das, zusammen mit extrazellulärem A β -42, die histologische Pathologie von AD darstellt. Die Anzahl der Tau-Proteine korreliert positiv mit dem Schweregrad der Krankheit (Shaw et al. 2009; Bürger et al. 2006; Blennow, 2004). Kennzeichnend für die Diagnostik von AD ist, dass das Tau-Protein aufgrund seiner Ansammlung überwiegend im Axon der Neuronen stärker phosphoryliert ist. Diese Hyperphosphorylierung ist auf eine Genmutation im Chromosom 17 zurückzuführen (Neve et al. 1986; Hong et al. 1998; Kraemer et al. 2003). Phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau) kann sich nicht mehr an die Mikrotubuli binden. Dies trägt dazu bei, dass die Zelle und vor allem das Axon ihre Form verlieren und somit keine Aktionspotentiale vom Soma an die präsynaptische Membran weiter geleitet werden kann. Es kommt auch zu einer verminderten Neubildung von Mikrotubuli. Dies hat auch eine Ansammlung von t- und p-Tau in neurofibrillären Bündeln zufolge (Kayed, 2010; Obulesu, Venu & Somashekhar, 2011). Aufgrund der Signalstörungen im Axon und der Ansammlung von t- und p-Tau vermindert sich die Anzahl an Synapsen, es tritt eine neuronale Atrophie auf und letztendlich eine Apoptose (siehe Abb. 3). Bis dato wird darüber diskutiert, dass bei AD erst ein erhöhter Spiegel an A β -42 entstanden sein muss, damit das Tau-Protein hyperphosphoryliert wird. Die

genaue Wechselwirkung zwischen diesen beiden Proteinen ist aber bei dieser Krankheit bis dato nicht genau geklärt und steht im Fokus neuer wissenschaftlicher Untersuchungen (Sery et al. 2013).

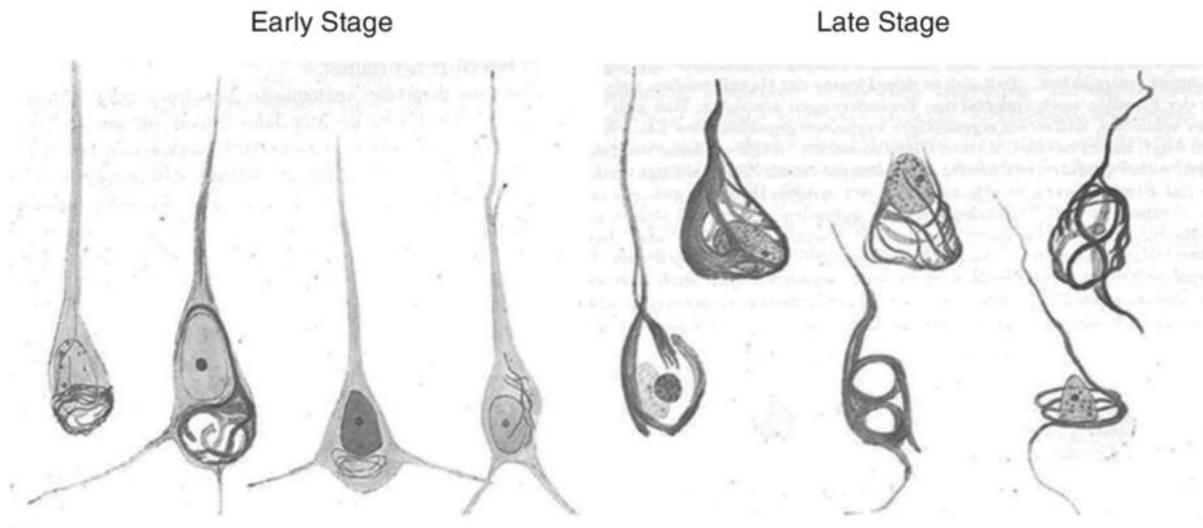


Abbildung 3. Skizze histologische Präparate von Pyramidenzellen aus der Arbeit von Alois Alzheimer („Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters“) bei seiner sehr bekannten Patientin Auguste Deter im Jahr 1911. Links: frühes Stadium von AD, bei dem die neurofibrillären Bündel bereits vor allem im Soma vorliegen. Rechts: spätes Stadium von AD, zu sehen sind die neurofibrillären Bündel in dichter Form und die Deformierung der Neuronen als Folge der Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins.

Folgende Tabelle fasst die Referenzwerte der drei Biomarker für die Neurodegeneration zusammen.

med. Zustand	Autor	[CSF-Biomarker in pg/mL]		
		A β -42	t-Tau	p-Tau
nicht pathologisch	a	≥ 650	< 466	< 61
	b	$\geq 610, \geq 562, \geq 567$	-	-
	d	862,1	324,4	-
	e	650	272	47
	f	463,3	544,7	73,4
	g	217	61	20
	h	> 600	< 300; < 450; < 500	-
	i	716	330	58
	j	721	166	45,1
	k	498	84	59
	l	255	216	31,6
	m	691	197	43
	n	862	231	40,5
MCI	a	550-650	466-614	-
	e	623	285	47
	f	450,1	645,4	67
	g	146	86	32
Alzheimer-Demenz	a	<550	>614	>61
	c	333	658	90
	e	306	576	87
	f	394,5	723,7	103,3
	g	138	110	36
	j	422	571	72
	l	189	536	90
	m	409	259	51,3
	n	308	662	77
	o	360	1432	84
	p	422	1361	81
q	290	651	79	

Tabelle 1. Referenzwerte der Biomarker der Neurodegeneration aus der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF). MCI: Mild Cognitive Impairment. Geändert nach (a) Laborlimbach.de. (b) Laborberlin.com: 1. Wert= zw. 20 und 50 Jahren, 2. Wert= zw. 50 und 70 Jahren, 3. Wert= ab 71 Jahren. (c) Clark et al. 2008. (d) Gustafson et al. 2007, (e) Jenelidze et al. 2018. (f) Niemantsverdriet et al. 2018. (g) Shaw et al. 2009, (h) Sjögren et al. 2001, (i) Agren-Wilsson et al. 2007, (j) Kapaki et al. 2007, (k) Jeppsson et al. 2013, (l) Miyajima et al. 2013, (m) Lim et al. 2014, (n) Schirinzi et al. 2015, (o) Seppälä et al. 2012, (p) Pyykkö et al. 2014, (q) Tsai et al. 2014, - = Keine Angaben.

3. Materialien und Methoden

3.1. Population

An dieser ambulanten Studie nahmen auf freiwilliger und nicht entlohnter Basis insgesamt 76 weibliche und männliche Probanden teil, von denen 54 Diabetes mellitus Typ 2 Patienten (25 Männer, 29 Frauen) und 22 gesunde Personen (Kontrollgruppe, 9 Männer, 13 Frauen) waren. Tabelle 1 zeigt die anthropometrischen Daten beider Gruppen.

Gruppe	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	BMI	Bauchumfang (cm)
DM2	58,3 ± 7	160 ± 9,5	71,6 ± 12	27,7 ± 3,7	95,4 ± 7,3
Kontrolle	54,7 ± 9	162 ± 9	68,6 ± 13	25,8 ± 4	91 ± 11,5

Tabelle 1. Anthropometrische Daten der DM2- und Kontrollgruppe.

Vor der Studienteilnahme wurden die Probanden im Rahmen einer Informationsveranstaltung von den Versuchsleitern über den Inhalt, Ablauf, Ziele und mögliche Risiken informiert bzw. aufgeklärt. Waren die Versuchspersonen an der Teilnahme weiterhin interessiert, so war der erste Schritt im Studienprozess eine Anamnese durch die Studienärzte. Alle Probanden konnten ohne Angabe von Gründen jederzeit von der Studie zurücktreten. Es lag ein positives Votum der Ethikkommission der „*Clinica El Laguito*“, Sogamoso Kolumbien vor. In dieser Klinik fand die klinische Untersuchung statt.

Auf Tabelle 2 werden alle Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie dargestellt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Allgemein	
1. Gesunde und DM2 Frauen und Männer 2. Alter: zwischen 40 und 70 Jahren	
Kognition	
1. Fähigkeit, Neuropsychologische Tests zu verstehen 2. Muttersprache Spanisch	Demenz Andere klinische Faktoren, die die Kognitionsleistung beeinträchtigen können: 1. akute Depression & psychiatrische Störungen 2. neurodegenerative Erkrankungen 3. Zerebrovaskuläre Erkrankungen 4. Drogen- und/oder Alkoholabhängigkeit 5. Vitamindefizite: Vitamin B12 6. Hypothyreose
Sportmedizinische Untersuchung	
Keine orthopädische Kontraindikationen für körperliche Belastungsuntersuchung auf dem Laufband	1. Akute Kreislauferkrankungen 2. Instabiles Angina Pectoris 3. Schwere Herzinsuffizienz 4. Maligne Arrhythmien 5. Aorta Stenose 6. Embolie oder akutes Lungeninfarkt 7. Thrombose oder Gerinnungsstörungen 8. Myokarditis, Perikarditis 9. Ausgeprägter Bluthochdruck in Ruhe: systolisch ≥ 200 mmHg bzw. diastolisch ≥ 110 mmHg 10. Aneurysma 11. Zustand nach Schlaganfall 12. Dekompensierter Diabetes, entgleiste Hypothyreose/ Hyperthyreose 13. Akute Infektionserkrankungen
Liquor Untersuchung	
1. Keine Kontraindikationen für Lumbalpunktion 2. Den Ausschlusskriterien entsprechend „gesund“ 3. Einverständniserklärung	1. Gerinnungsstörungen 2. Medikamente Einnahme: Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer (Heparin, Warfarin, Dabigatran, Aspirin, Clopidrogel) 3. Thrombozytopenie 4. Tumorerkrankungen, Zerebral Abszess, intrakranielle Hypertonie 5. Akute Infektion im Lumbalgebiet 6. Schwangerschaft
Einverständniserklärung	
Fähigkeit, die Studienvorhaben sowie auch Indikationen/Kontraindikationen zu verstehen	1. Unfähigkeit für Einverständniserklärung

Tabelle 2. Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

3.2. Studienplan

Die Studie bestand aus vier Untersuchungstagen (Tab. 3). Tag 0. Informationsveranstaltung, Tag 1. Eingangsuntersuchung/Arztgespräch, Tag 2. psychologische Untersuchungen, Tag 3. Belastungstest auf dem Laufbandergometer, Tag 4. Lumbalpunktion. Entnahme von Liquor Cerebrospinalis (CSF). Zwischen den Untersuchungstagen lag eine Woche.

	T0	T1 Arztgespräch	T2 Psychologie	T3 Sportmedizin	T4 Entnahme CSF
Informationsveranstaltung	x				
Anamnese		x			
Aufklärung Ausschlusskriterien		x			x
Körperliche Untersuchung		x			
Blutlaboruntersuchung		x		x	
Blutzuckermessung		x	x	x	x
Einverständniserklärung		x			x
Kognition			x		
Demenz Screening:			x		
Aufmerksamkeitstests: TMT- A/B			x		
Lern- und Gedächtnistests: VLTM			x		
Wortinterferenztest: STROOP			x		
Rey Figure			x		
Affektive Tests			x		
Erfassung von Depressivität: BDI			x		
Erfassung der Ängstlichkeit: STAI			x		
Stressbelastung: PSS-14			x		
Klinische Skalen			x		
Lebensqualität: SF-30			x		
Erfassung Vorerkrankungen: SCLR-90			x		
Sportmed. Untersuchung				x	
Ruhe EKG				x	
Belastungs-EKG				x	
Blutdruck		x		x	x
Laktatleistungskurve				x	
Spirometrie				x	
Borg-Skala				x	
Lumbalpunktion					x
Aufklärung Kontraindikationen					x
Einverständniserklärung					x
Körperliche Untersuchung					x
Liquor Abnahme					x

Tabelle 3. Studienplan. MMSE: Mini-Mental State Examination, TMT-A/B: Trail Making Test Parts A & B, VLTM: Verbal Long-Term Memory, BDI: Beck-Depressions Inventar, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, PSS-14: Perceived Stress Scale, SF-30: Short Form Health 36, SCLR-90: Symptom Checklist-90-Revised.

3.3. Studiendurchführung

Die gesamte Studie fand in Sogamoso, Kolumbien im Jahr 2016 und 2017 unter der Leitung von PD. Dr. med. Dr. Sportwiss. Sandra Rojas Vega statt. Der Standort der Untersuchungstage 1, 2 und 3 war die Fachpraxis für Endokrinologie FINDEMOS (Dr. med. Alvaro Rico). Die Lumbalpunktionen wurden in der Klinik „El Laguito SA“ unter der Leitung vom Facharzt für Anästhesie Fernando Chaparro durchgeführt.

Am Tag 1 führten die Probanden zuerst ein Aufklärungsgespräch mit den Studienärzten. Die Studienteilnehmer erhielten im Rahmen mehrerer Informationsveranstaltungen Unterlagen über den gesamten Inhalt und Ablauf der Studie. Nachdem sie alle Infos gelesen und verstanden hatten, hatten sie die Möglichkeit, in privater Atmosphäre mit den Studienärzten noch vorhandene Fragen zu klären. Anschließend unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung. Danach unterzog sich jeder einer medizinischen Einganguntersuchung, die aus einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einer in sitzender Position durchgeführten Blutabnahme (Blutbild, glykiertes Hämoglobin (HbA1c) und Lipidprofil), und einer Blutzuckermessung bestand.

Tag 2. Am zweiten Untersuchungstag wurden die psychologischen Tests unter Leitung von Dipl. Psychologin Shadye Matar durchgeführt. Alle Tests haben in Anwesenheit der Testleiterin in einem hellen, ruhigen und klimatisierten Raum stattgefunden. Die Teilnehmer saßen ca. 90 Minuten lang am Schreibtisch und bearbeiteten alle Tests in Papierform und mit Hilfe eines Laptops (der Bildschirm war immer auf Augenhöhe positioniert). Voraussetzungen für die Teilnahme an diesen Tests waren: ausgeschlafen, ausgeruht und nicht hungrig zu erscheinen. Die Probanden hatten die Möglichkeit, einmal eine kurze Pause zu nehmen, falls sie zwischendurch müde waren. Keiner von ihnen hat diese Pause in Anspruch genommen. Der letzte Test war immer der STROOP-Test, der durchschnittlich 17 Minuten lang gedauert hat. Im Rahmen dieser Dissertation wird nur dieser Test näher erläutert und dessen Ergebnisse statistisch überprüft und dargestellt.

Tag 3 begann mit einem in Ruhe durchgeführten EKG in liegender Position. Die Probanden wurden darum gebeten, am Vortag keine körperlichen Anstrengungen zu tätigen und nicht nüchtern zu erscheinen. Bei den insulinabhängigen Probanden wurde darauf geachtet, dass der Blutzuckerspiegel nicht über 250mg/dl betrug. Wurden beim Ruhe-EKG keine Auffälligkeiten festgestellt, so wurde den Probanden venöses Blut abgenommen. Aus dem gewonnenen Serum wurde später die Konzentration neurotropher Faktoren bestimmt. Auch am Ohrläppchen wurden zwei Tropfen kapillaren Bluts entnommen, um den Laktat- und Blutzuckergehalt zu ermitteln. Diese neurotrophen Faktoren sowie der Blutzuckergehalt werden in dieser Dissertation nicht statistisch überprüft. Da die meisten Teilnehmer noch nie Erfahrung mit einem Laufband gemacht hatten, fand eine Familiarisierung bei einer Gehgeschwindigkeit von 1m/s vor der Untersuchung statt, die zwischen 5 und 20 min dauerte. Nach dieser Adaptationsphase wurden bei den Probanden mittels EKG die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen, um sicher zu gehen, dass sie wieder komplett ausgeruht waren. Diese Phase dauerte durchschnittlich 30 Minuten.

Das Protokoll von Baumann/Vafa fand für den Belastungstest auf dem Laufband Anwendung. Jedoch wurde bei einer Laufgeschwindigkeit von 1,0 m/s begonnen und jede dritte Minute um 0,2 m/s erhöht. Zwischen den Belastungsphasen gab es eine Erholungsphase von ca. einer Minute, in der Blut aus dem Ohrläppchen für die Bestimmung der Laktatkonzentration abgenommen, der Blutdruck am linken Arm gemessen und der Proband nach seinem subjektiven Belastungsempfinden (Borg-Skala) gefragt wurde. Die Neigung des Laufbandes war während des gesamten Tests gleich (1%). Die Aufgabe der Probanden bestand darin, so viele Belastungsstufen wie möglich bzw. mindestens 85% der HFmax zu erreichen (siehe Abb. 4).

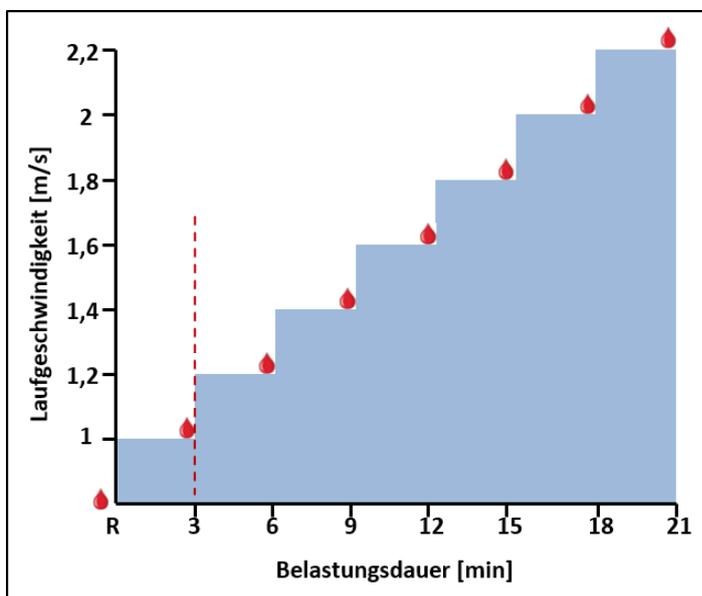


Abbildung 4. Belastungsprotokoll nach Baumann/Vafa. R: Ruhephase, nach jeder Belastungsstufe: Blutlaktatabnahme (Blutstropfen), Blutdruckmessung, Borg-Skala. Die rote, gestrichelte Line symbolisiert die ca. eine Minute lange Pause zwischen den Belastungsstufen.

Auf der folgenden Abbildung werden die Messinstrumente dargestellt, die im Rahmen des Belastungstests am Probanden Anwendung fanden.



Abbildung 5. Durchführung des Belastungstests auf dem Laufbandergometer. Kontinuierliche EKG-Überwachung, Messung des Blutdrucks, Blutlaktatabnahme am Ohrläppchen sowie Abfragen des Belastungsempfindens mit Hilfe der Borg-Skala (hier nicht dargestellt).

Tag 4. Vor der Liquor-Abnahme fand ein Aufklärungsgespräch durch den Anästhesisten mit den Probanden statt. Im Anschluss daran wurde eine Einverständniserklärung seitens der Probanden unterzeichnet. Folgende Biomarker der Neurodegeneration wurden im Liquor analysiert: Beta Amyloid (A β -42), gesamtes Tau-Protein (t-Tau) und phosphoryliertes Tau-Protein (pTau).

3.4. Apparaturbesprechung und analytische Methoden

3.4.1. Elektrokardiogramm (EKG)

Beim Ruhe- und Belastungs-EKG wurde die Software „*Custo Cardio Standard*“ der Firma „*Custo Med GmbH*“ Ottobrunn (Deutschland) angewandt. Diese Software ermöglicht eine 12-Kanal-EKG-Darstellung. Zur Reduzierung möglicher Störquellen/Artefakte bei der EKG-Aufzeichnung wurden die Hautstellen, an die die Elektroden platziert wurden, sorgfältig mit einem Hausdesinfektionsmittel entfettet und gegeben falls rasiert. Nach Anbringen der Elektroden wurde das Signal via Bluetooth an den Computer gesendet. Die dabei erhobenen Parameter wurden bei der Ruhe- und Belastungsphase durch die Studienärzte zur Aufzeichnung (Monitoring) verwendet und werden im Rahmen dieser Dissertation statistisch nicht überprüft.

3.4.2. Blutdruckmessgerät

Der Blutdruck wurde in Ruhe und während der Belastungspausen mit Hilfe eines manuellen Oberarm-Blutdruckmessgeräts Boso Medicus der Firma „*Bosch + Sohn GmbH u co. KG*“, Jungingen (Deutschland) verwendet. Die Probanden hatten die Blutdruckmanschette am linken Arm auf Höhe der Arterie Brachialis platziert.

3.4.3. Venöse Blutabnahmen

Im Rahmen der Anamnese sowie vor und nach dem Belastungstest auf dem Laufband fand eine venöse Blutabnahme am Ellenbogen mit Hilfe einer Butterfly Kanüle der Firma „*Vacutainer*“ New Jersey, (USA) statt. Ca. 10ml Blut wurden jeweils entnommen. Die gewonnene Blutmenge wurde nach 20 Minuten nach Abnahme bei 4000 Drehungen pro Minute zentrifugiert. Das entstandene Blutserum wurde pipettiert und erst bei -20 Grad Celsius und schließlich bis -80 Grad Celsius zur Laboranalyse aufbewahrt. Folgende Parameter wurden im Rahmen der Anamnese analysiert: Konzentration von Cholesterin, high density Lipoprotein (HDL), low density Lipoprotein (LDH), Triglyceride, Glukose, Insulin, glykiertes Hämoglobin (HbA1c), Vitamin B12, Folsäure und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH). Im Rahmen des Belastungstests: Brain derived neurotrophic factor (BDNF), Insulin growth factor-1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), C- reaktives Protein (CRP). Die bei der Blutabnahme gewonnenen Parameter werden in dieser Dissertation nicht berücksichtigt.

3.4.4. Blutlaktatabnahme

Die Blutropfen am Ohrläppchen wurden mit dem mobilen Lactate Scout + Messgerät der Firma „SensLab GmbH“ Leipzig (Deutschland) analysiert. Pro Blutropfen wurde 0,2 µl Blut benötigt. Die Ermittlung der Laktatkonzentration basiert auf einem enzymatischen amperometrischen Vorgang. Der gewonnene Blutropfen wird von einem Teststreifen absorbiert. Die vorhandene Laktatmenge kommt dann mit dem Enzym Laktatoxidase in Verbindung. Aus dieser Verbindung entsteht Pyruvat, der über eine andere Reaktion anschließend zum Farbstoff Molybdänblau wird. Molybdänblau wird bei 660nm Wellenlänge ermittelt und der vorhandenen Laktatmenge gleichgesetzt (Yam et al. 1998; Brinkert et al. 1999).

3.4.5. Blutzuckermessung

Die Ermittlung des Blutzuckergehalts erfolgte mit dem mobilen Messgerät Advocate Redi-Code+ der Firma „Advocate by Pharma Supply, Inc.“ Wellington (USA). Die benötigte Blutmenge für die Messung beträgt 1µl. Der Nachweis des Zuckergehalts im Blut kommt auf eine elektrochemische Reaktion (Galvanische Zelle) zustande.

3.4.6. Borg-Skala

Die Borg-Skala (RPE: Ratings of Perceived Exertion), nach seinem schwedischen Entwickler Dr. Gunnar Borg benannt, wird meistens im Rahmen eines körperlichen Ausbelastungstests zur Bewertung bzw. Einschätzung des subjektiven Empfindens verwendet. Die Basis ihrer Skalierung beruht auf der indirekten Einschätzung der Herzfrequenz bei der Durchführung von Belastungstests auf dem Fahrradergometer (Borg, 1982, 1990). Der niedrigste Wert ist 6 und der Höchste 20. Sie soll der Herzfrequenz entsprechen, die eine Person während einer Belastungsstufe aufweist: $RPE = \text{Herzfrequenz} \times 0,1$, siehe Tabelle 4.

6	Überhaupt keine Anstrengung
7	extrem leicht
8	
9	sehr leicht
10	
11	leicht
12	
13	etwas anstrengend
14	
15	anstrengend
16	
17	sehr anstrengend
18	
19	extrem anstrengend
20	maximale Anstrengung

Tabelle 4. Borg-Skala. geändert nach Borg, 1990.

3.4.7. STROOP-Test

Der STROOP-Test, der von der Software Wiener Testsystem 8, Administrationssoftware der Firma „SCHUHFRIED GmbH“ Mödling (Österreich) unterstützt wird, fand am Computer für die Untersuchung der kognitiven Interferenz Anwendung. Der STROOP-Test ist ein neurowissenschaftliches Testverfahren, das eine spezifische Auskunft über die Fähigkeit von Menschen gibt, eine kognitive Interferenz zu hemmen, wenn die Verarbeitung eines spezifischen Stimulus die gleichzeitige Verarbeitung eines zweiten Stimulus beeinträchtigt (Stroop, 1935). Dies wird in der Literatur als „Stroop Effekt“ bezeichnet.

Der STROOP-Test beinhaltet vier Module bzw. Aufgaben: 1) Baseline-Lesen, 2) Baseline-Benennen, 3) Interferenztendenz- Lesen, 4) Interferenztendenz-Benennen (siehe Abb. 6). Die Reihenfolge bei der Bearbeitung der Module blieb bei jedem Probanden gleich. Um den STROOP-Effekt der Versuchsteilnehmer quantitativ zu erheben, werden hierbei nur das Modul Interferenztendenz-Benennen und der Perzentil-Rang statistisch überprüft.

Bedingung	Stimulus	richtige Antwort
BL-Lesen	gelb	
BL-Benennen		
Interferenz Lesen	blau	
Interferenz Benennen	grün	

Abbildung 6. Die vier Module des STROOP-Tests mit den dazugehörigen Antwortmöglichkeiten nach Stroop (1935). BL: Baseline. Software Schuhfried GmbH.

Der klassische Interferenz Effekt wird dabei beobachtet, wenn eine Person dazu aufgefordert wird, den Namen der Füllfarbe eines Wortes, der mit dem geschriebenen Wort nicht zusammenpasst, zu nennen. Beispiel: Das geschriebene Wort lautet „grün“, aber seine Füllfarbe ist rot. Die richtige Antwort dabei ist „rot“ (siehe Abb. 3). Dieser Test zeigt deutlich, dass automatisierte Handlungen nahezu automatisch ablaufen, während nicht automatisierte Handlungen eine deutlich größere Aufmerksamkeit und höhere Verarbeitungszeit erfordern (Stroop, 1935). Bei dem STROOP-Test wird letztendlich die Reaktionszeit innerhalb der vier Module gemessen.

Neben den vier Modulen wird beim STROOP-Test auch der Perzentil-Rang (PR) ermittelt. Der Perzentil Rang einer Bewertung ist der Prozentsatz der Bewertungen mit Werten, die niedriger sind als die betreffende Bewertung (Pagano, 2010). Dieser PR gibt hierbei an, wie die untersuchten Probanden im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung abgeschnitten haben. Folgende Unterteilung der PR-Werte werden zur Interpretation der Daten verwendet: **PR<25**: niedriger als der Durchschnitt, **PR>25-<75**: durchschnittlich und **PR>75**: überdurchschnittlich. Schließlich wird auch die Anzahl der Fehler überprüft.

3.4.8. Abnahme der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)/Lumbalpunktion

Die Abnahme der CSF fand in der Klinik „El Laguito“ in Sogamoso statt. Am frühen Untersuchungstag sollten die Probanden nüchtern erscheinen (insulinabhängige Patienten wurden als erstes untersucht). Zu Beginn der Untersuchung wurde ein Aufklärungsgespräch durch den Anästhesisten und die Studienärzte geführt. Nachdem die Teilnehmer dem Eingriff zugestimmt haben, haben sie eine Einverständniserklärung unterzeichnet, die in die

Probandenunterlagen hinzugefügt wurde. Während der Lumbalpunktion wurde ein klinisches Protokoll geführt, in dem alle Überwachungsparameter (Sauerstoffsättigung (SO₂%), Blutdruck, Puls, EKG, sowie auch auftretende Auffälligkeiten)

Nach dem Aufklärungsgespräch wurden die Probanden durch die Krankenschwestern in den Vorbereitungs-Operationssaal gebracht, wo sie durch Elektroden an der Brust an das EKG verbunden wurden, die OP-Schutzkleidung angezogen haben, ihnen eine venöse Kanüle und eine Sauerstoff-Fingermanschette angebracht wurde. Die Probanden lagen ca. 30 Minuten vor der Lumbalpunktion auf einer Liege. Nach dieser Zeit wurden sie in den OP-Saal gebracht. Dieser OP-Saal entsprach den klinischen Anforderungen der Hygiene bei Operationen (22 Grad Celsius Raumtemperatur, 40% Luftfeuchtigkeit und 20.000 Lux Beleuchtungsintensität). Während des gesamten Vorhangs blieb die OP-Saaltür stets geschlossen. Sowohl die Anästhesisten als auch ihre Assistenten trugen sterilisierte Schutzkittel und Einmalhandschuhe. Die Probanden wurden in Seitenlage am Rande des OP-Tisches gebracht und sie darauf aufgefordert, eine Embryonalstellung einzunehmen (Kinn zur Brust und Beine an den Bauch ziehen). Nach mehrmaliger großflächiger Desinfektion der Punktionsstelle (Lendenwirbelbereich zwischen dem dritten und vierten Lendenwirbeldornfortsatz) mit einer Jodlösung und Alkohol wurde diese mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt. Außerdem wurden Verbandsmaterial, eine 6ml große, sterilisierte Spritze und ein 10ml großes, sterilisiertes Gefäß für die Liquor-Abnahme bereitgestellt. Die körperliche Überwachung der Probanden durch die Studienärzte lief durch die gesamte Dauer des Eingriffs (EKG, Blutdruck und Sauerstoffsättigung).

Ohne lokale Betäubung wurde die Lumbalpunktion mit Hilfe von einer Führungskanüle eingeleitet, durch die eine Spinalkanüle (G27) eingeführt wurde. Während des gesamten Vorgangs war die Spinalkanüle mit der Haut nicht in Kontakt gekommen. Dabei wurden folgende Strukturen eingedrungen: Haut (1), subkutanes Fettgewebe (2), Ligamenta supraspinale (3), interspinale (4) und flavum (5), Periduralraum (6), Dura mater (7) und schließlich den Spinalraum (8). Im Spinalraum befinden sich der Liquor und die Cauda equina (siehe Abbildung 7).

Wenn die Führungskanüle den Spinalraum eingedrungen war, dann wurde der Mandrin aus der Spinalkanüle entfernt, um zu überprüfen, ob bereits Liquor abtropft bzw. sich die Spinalkanüle im Spinalraum befand. Bei erfolgreicher Punktion tropfte Liquor ab (Abbildung 8). Dann nahm der verantwortliche Anästhesist eine 5ml große Einmalspritze und entnahm ca. 5ml Liquor, welcher unmittelbar in das 10ml große Gefäß umgefüllt wurde (Abbildung 9).

Die dabei entnommene Liquormenge aller Probanden war nicht blutig, sodass von einer nicht traumatischen und erfolgreichen Lumbalpunktion ausgegangen werden kann. Die gewonnenen Liquor-Proben wurden anschließend bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, danach pipettiert und schließlich bei -80 Grad Celsius bis zu ihrer Analyse aufbewahrt.

Nach der Entnahme des Liquors wurde die Punktionsstelle mit sterilem Verbandsmaterial abgedeckt. Das Protokoll der Lumbalpunktion wurde durch den Anästhesist ergänzt, unterzeichnet und schließlich der Probandenakte beigelegt.

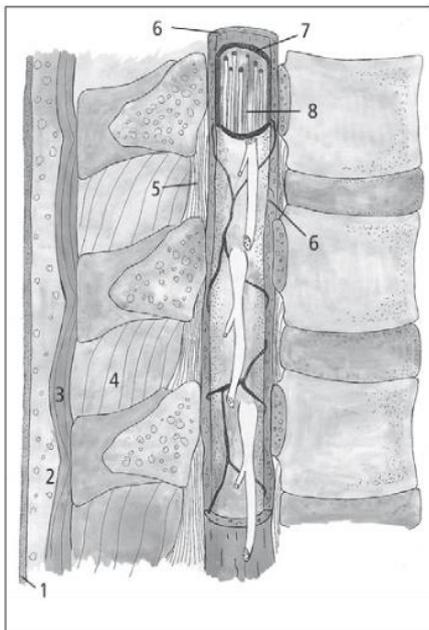


Abbildung 7. Lumbalpunktion: Schichten im Lendenwirbelbereich, die durch die Führungskanüle eingedrungen werden. Haut (1), subkutanes Fettgewebe (2), Ligamenta supraspinale (3), interspinale (4) und flavum (5), Periduralraum (6), Dura mater (7) und schließlich den Spinalraum (8). Im Spinalraum befinden sich der Liquor und die Cauda equina. Nach Striebel, 2009.

Nach der Lumbalpunktion wurden die Probanden zur weiteren Überwachung (EKG, Blutdruck und SO₂%) in den Aufwachraum gebracht, wo sie sich weiterhin in liegender Position befanden. Nach mindestens 30 Minuten bis ca. einer Stunde und wenn keine Kreislaufprobleme festgestellt wurden, wurden die Messgeräte vom Probanden entfernt und sie durch die Krankenschwestern in den Warteraum gebracht. Dort sollten sie eine sitzende Position einnehmen. Anschließend wurden sie durch die Studienärzte verabschiedet. Die Probanden wurden darum gebeten, sich telefonisch bei den Studienärzten zu melden, falls Komplikationen bzw. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Hypotonie, Schwindel, allergische Reaktionen sowie Unwohlfühlen auftraten.



Abbildung 8. Erfolgreiche Lumbalpunktion bestätigt durch das klare Abtropfen des Liquors.

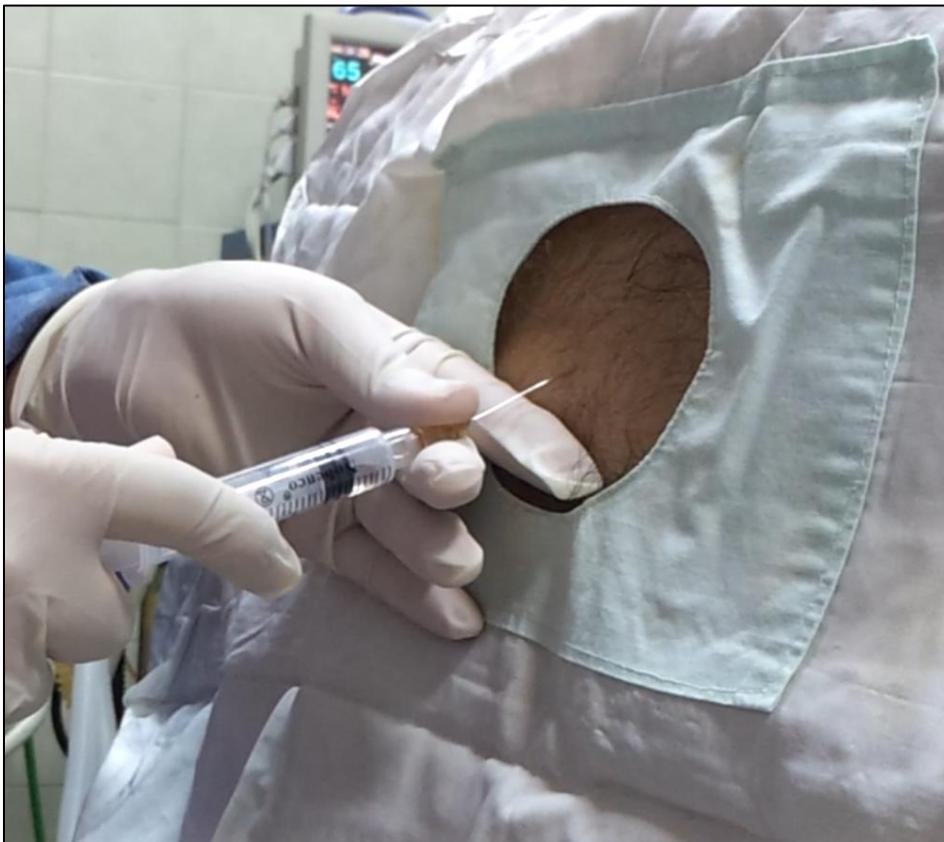


Abbildung 9. Entnahme des Liquors aus dem Spinalraum.

Im Rahmen dieser Studie wurden aus dem Liquor folgende Biomarker der Neurodegeneration zu statistischer Analyse genommen: Beta-Amyloid 42 (A β -42), gesamtes Tau-Protein (t-Tau) und phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau). Diese Biomarker von Neurodegeneration wurden mit Hilfe des antikörperbasierten Nachweisverfahrens ELISA (Enzyme-linked-Immunosorbent Assay) nachgewiesen (elisaanalysis.com).

3.5. Statistische Datenüberprüfung und -darstellung

Für die Diagramm- und Tabellenerstellung wurden die US-Programme Excel, Power Point der Firma Microsoft sowie auch SPSS der Firma IBM verwendet. Die statistische Datenauswertung erfolgte ebenfalls mit der Software SPSS Statistics, Version 25. Dabei wurden der Mann-Whitney-U-Test, der Bonferroni-Test, und einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) genommen.

4. Untersuchungsergebnisse

Im Rahmen dieser Dissertation werden zwei Modelle präsentiert:

Modell 1: Einfluss von DM2 auf die kognitive Leistung, auf die Biomarker der Neurodegeneration (Alzheimer Demenz), auf den systolischen Blutdruck und auf den mittleren arteriellen Druck.

Modell 2: Einfluss von der Ausdauerleistungsfähigkeit (ALF) auf die kognitive Leistung unter Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu gesunden Personen ohne DM2.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei den Diabetes mellitus Typ 2 Patienten betrug 10 ± 9 Jahre.

4.1. Modell 1. DM2, Kognition, Alzheimer Demenz und Blutdruck

Die DM2-Gruppe (n=54) und die Kontrollgruppe (n=22) wiesen folgende anthropometrischen Eigenschaften auf:

Gruppe	Alter (Jahre)	Körpergröße cm	Gewicht (kg)	BMI	Bauchumfang (cm)
DM2	$58,3 \pm 7$	$160 \pm 9,5$	$71,6 \pm 12$	$27,7 \pm 3,7$	$95,4 \pm 7,3$
Kontrolle	$54,7 \pm 9$	162 ± 9	$68,6 \pm 13$	$25,8 \pm 4$	$91 \pm 11,5$

Tabelle 5. Anthropometrische Daten Modell 1. Hierbei sind die Werte als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. DM2: (25 Männer, 29 Frauen), Kontrolle: (9 Männer, 13 Frauen).

4.1.1. DM2 und kognitive Leistung

4.1.1.1. Interferenztendenz Benennen

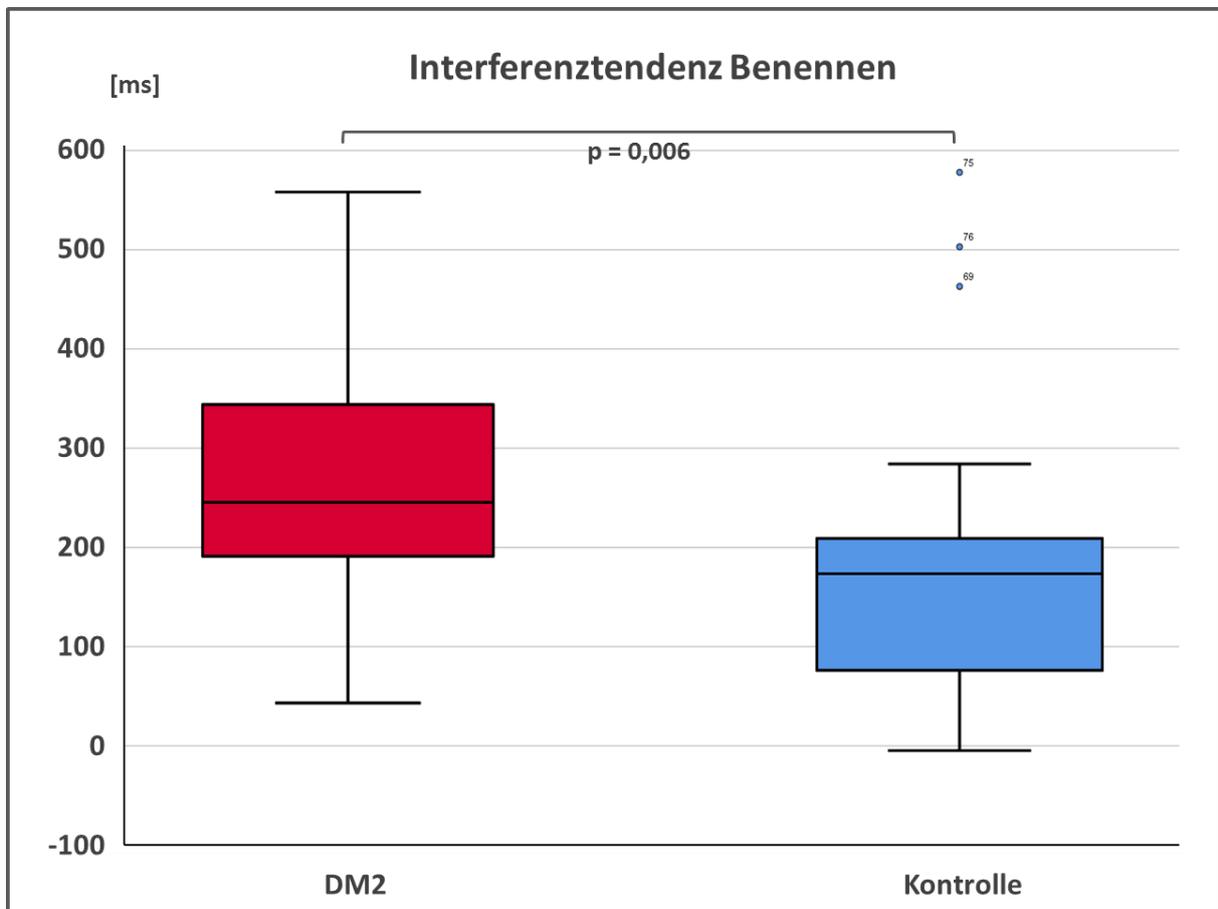


Abbildung 10. Interferenztendenz (Median) im Rahmen des STROOP-Tests sowie die statistische Überprüfung zwischen den zwei untersuchten Gruppen: DM2 und Kontrollgruppe. Bei der DM2-Gruppe waren zwei extreme Ausreißer (1,077 s und 923ms), die hierbei nicht dargestellt werden.

Die Kontrollgruppe zeigt eine signifikant herabgesetzte Interferenztendenz im Vergleich zur DM2-Gruppe. Die dazu gehörigen Daten sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

	Interferenztendenz Benennen [ms]	
	DM2	Kontrolle
Median	253	174
Signifikanz	p = 0,006	

Tabelle 6. Median der Interferenztendenz beim Benennen im Rahmen des STROOP-Tests, sowie die statistische Signifikanz zwischen den zwei untersuchten Gruppen: DM2 und Kontrollgruppe.

4.1.1.2. Perzentil beim Benennen

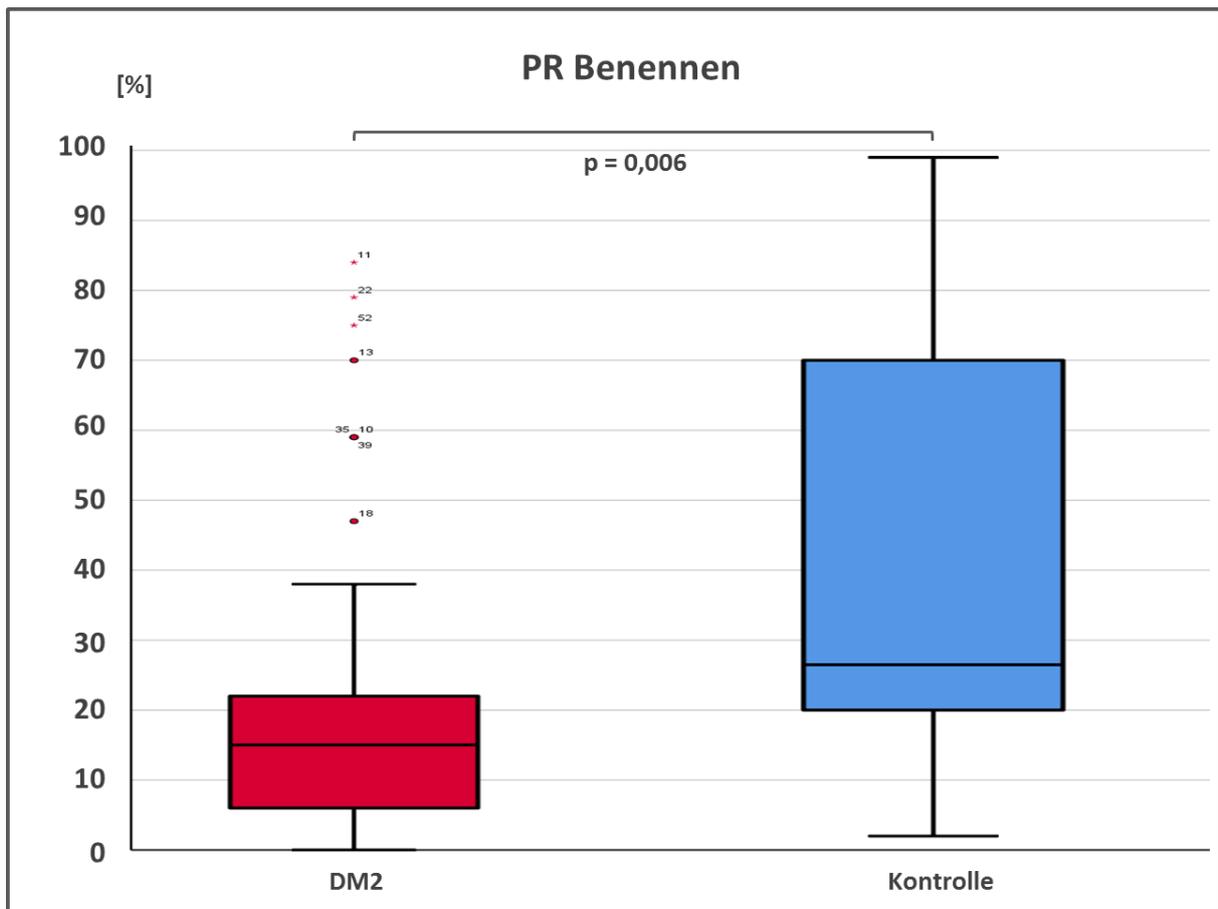


Abbildung 11. Median des Perzentil-Rangs (PR) im Rahmen des STROOP-Tests, sowie die statistische Überprüfung zwischen den zwei untersuchten Gruppen: DM2 und Kontrollgruppe.

Der Perzentil-Rang ist bei der DM2-Gruppe signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Tabelle 7 zeigt die zugehörigen Daten.

	PR Benennen [%]	
	DM2	Kontrolle
Median	15	26,5
Signifikanz	p = 0,006	

Tabelle 7. Median des Perzentil-Rangs (PR) beim Benennen im Rahmen des STROOP-Tests, sowie der statistisch überprüfender Unterschied zwischen den zwei untersuchten Gruppen: DM2 und Kontrollgruppe.

4.1.1.3. Anzahl der Fehler beim Benennen

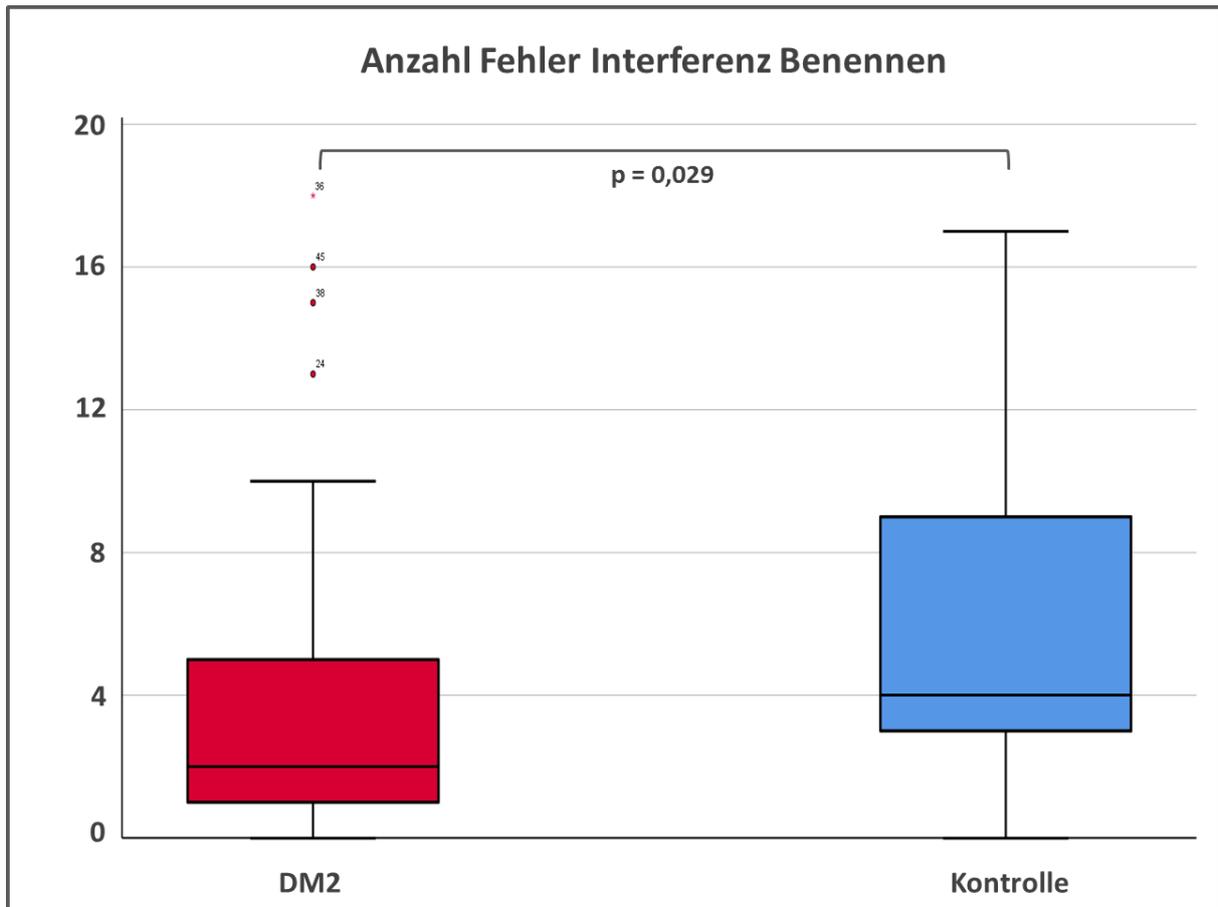


Abbildung 12. STROOP-Test: Anzahl der Fehler (Median) bei der Bedingung „benennen“ sowie die statistische Überprüfung zwischen den zwei untersuchten Gruppen: DM2 und Kontrollgruppe

Im Vergleich zu DM2 zeigt die Kontrollgruppe eine signifikante Anzahl an Fehlern bei der Bedingung „Benennen“ im Rahmen des STROOP-Tests. Die Werte werden in Tabelle 8 dargestellt.

	Anzahl der Fehler beim Benennen	
	DM2	Kontrolle
Median	2	4
Signifikanz	p = 0,029	

Tabelle 8. Median der Fehler beim Benennen im Rahmen des STROOP-Tests, sowie der statistisch überprüfender Unterschied zwischen den zwei untersuchten Gruppen: DM2 und Kontrollgruppe.

4.1.2. DM2, Kognition und Alzheimer Demenz

Um die Assoziation zwischen einer niedrigen kognitiven Leistung und einer pathologischen Veränderung von Biomarkern der Alzheimer Demenz bei DM2 zu untersuchen, wurde die die Diabetes-Gruppe nach ihrer kognitiven Leistung unterteilt. Hierbei wurde der Perzentil-Rang (PR) für die Gruppentrennung genommen. Somit ergaben sich folgende Untergruppen: DM2<25% (n=42); DM2>25% (n=12) und die Kontrollgruppe blieb als Referenz unverändert (n=22).

Gruppe	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	BMI	Bauchumfang (cm)
DM2 < 25	58,6 ± 7	158 ± 9	70 ± 13	27,7 ± 4	94 ± 8,3
DM2 > 25	57 ± 7	167 ± 7	77,5 ± 8	27,7 ± 2,6	99 ± 6,6
Kontrolle	54,7 ± 8,7	162,7 ± 8,7	68,7 ± 13	25,8 ± 4	91 ± 11,5

Tabelle 9. Anthropometrische Daten der drei untersuchten Gruppen: Aus den Ergebnissen des STROOP-Tests wurden die Probanden nach ihrem erreichten Perzentil-Rang (unter 25% „DM2<25“ und über 25% „DM2>25“ des Perzentil-Rangs unterteilt. Die Kontrollgruppe blieb als Vergleichsgruppe unverändert. Werte werden hierbei als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

4.1.2.1. Beta-Amyloid (A β -42)

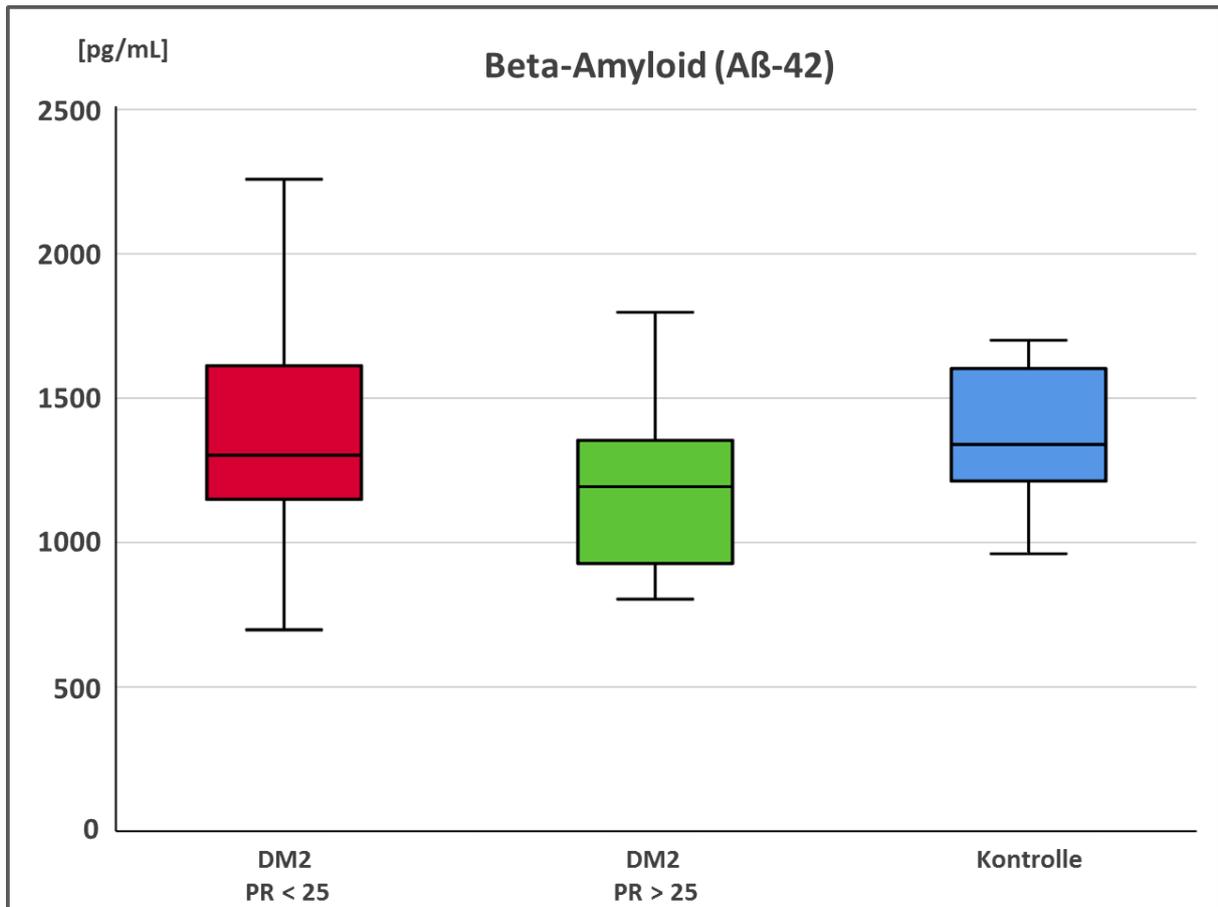


Abbildung 13. Beta-Amyloid-Gehalt aus dem Liquor bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe.

Der Gehalt an Beta-Amyloid unterscheidet sich zwischen den drei Gruppen nicht. Die Werte sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

	Beta-Amyloid (A β -42) [pg/ml]		
	DM2 < 25	DM2 > 25	Kontrolle
Median	1302,16	1193,14	1340,1
Signifikanz	p = 0,4		
Signifikanz		p = 0,57	
Signifikanz	p = 1		p = 1

Tabelle 10. Beta-Amyloid-Gehalt aus dem Liquor bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

4.1.2.2. Gesamtes Tau-Protein

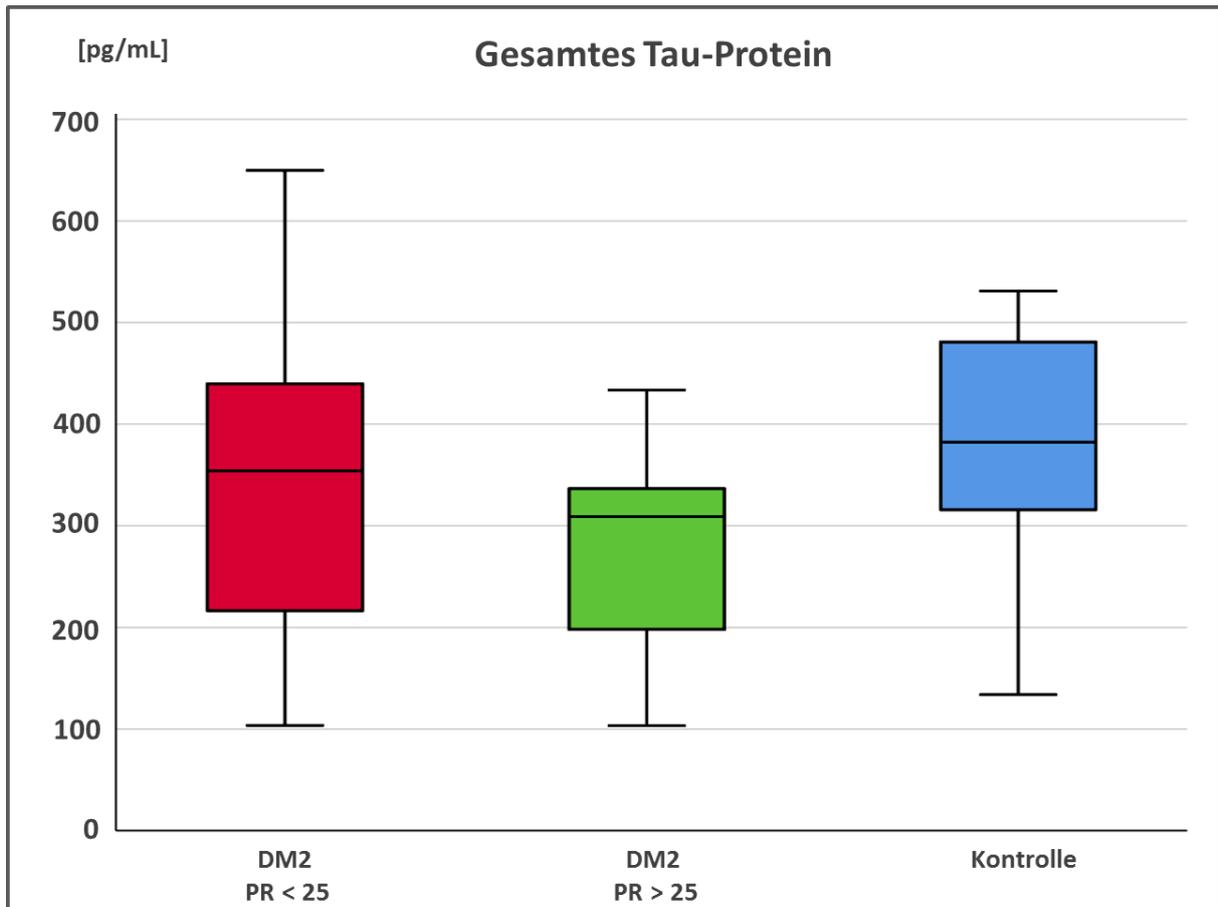


Abbildung 14. Gehalt an gesamtem Tau-Protein aus dem Liquor bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe.

Der Gehalt am gesamten Tau-Protein unterscheidet sich zwischen den drei Gruppen nicht. Werte können aus Tabelle 11 entnommen werden.

	Gesamtes Tau-Protein (t-Tau) [pg/ml]		
	DM2 < 25	DM2 > 25	Kontrolle
Median	354	308,9	382,4
Signifikanz	p = 0,481		
Signifikanz		p = 0,106	
Signifikanz	p = 0,749		p = 0,749

Tabelle 11. Gehalt an gesamtem Tau-Protein aus dem Liquor bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

4.1.2.3. Phosphoryliertes Tau-Protein

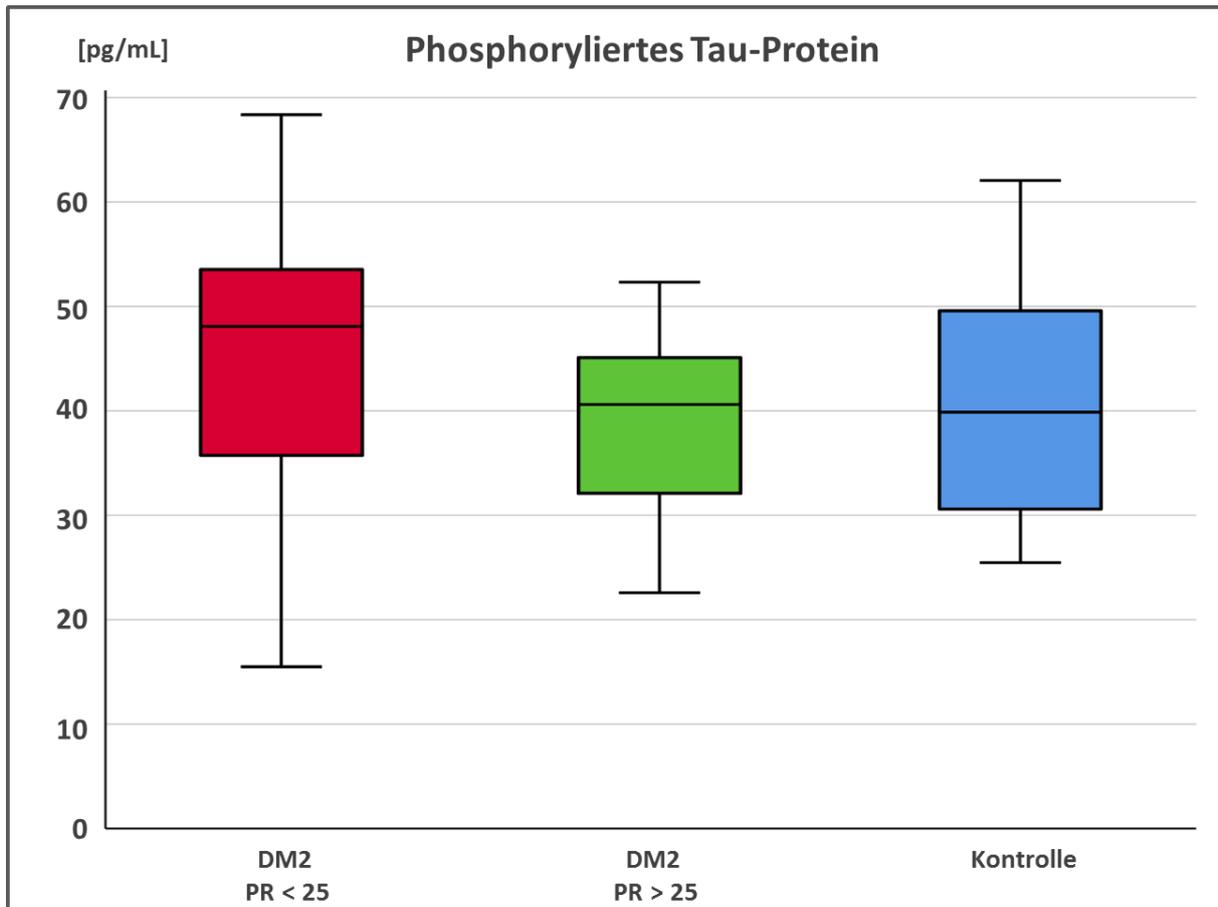


Abbildung 15. Gehalt an phosphoryliertem Tau-Protein aus dem Liquor bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

Der Gehalt an phosphorylierten Tau-Protein unterscheidet sich zwischen den drei Gruppen nicht. Die dazugehörigen Werte können aus Tabelle 12 entnommen werden.

	Phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau) [pg/ml]		
	DM2 < 25	DM2 > 25	Kontrolle
Median	48,1	40,6	39,8
Signifikanz	p = 0,325		
Signifikanz		p = 1	
Signifikanz	p = 0,887		p = 0,887

Tabelle 12. Gehalt an phosphoryliertem Tau-Protein aus dem Liquor bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

4.1.3. DM2, Kognition und glykiertes Hämoglobin (HbA1c)

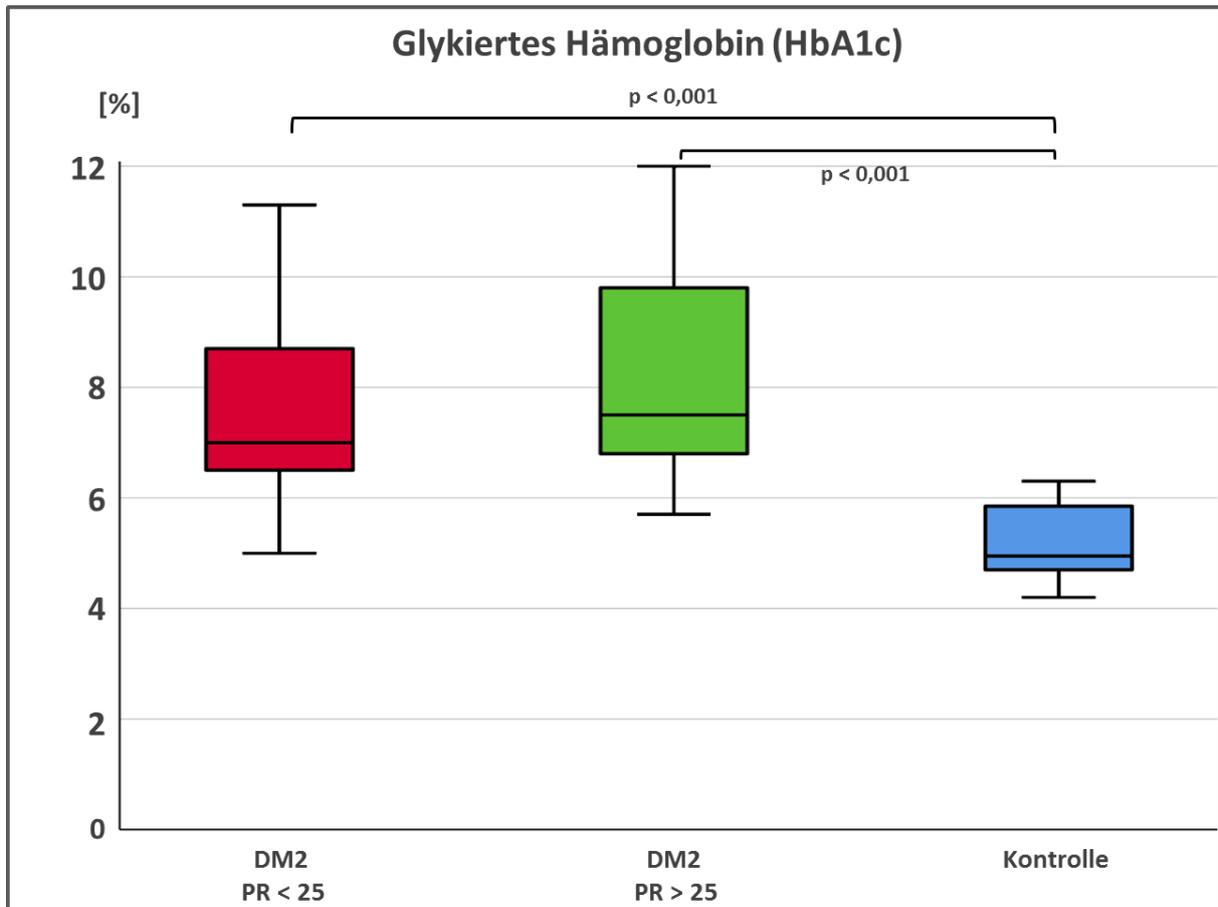


Abbildung 16. Gehalt an glykiertem Hämoglobin aus dem Blutserum bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

Unabhängig von der kognitiven Leistung zeigen DM2-Probanden keine signifikanten Unterschiede an HbA1c-Gehalt. Allerdings ist der Gehalt an glykiertem Hämoglobin bei der Kontrollgruppe signifikant niedriger als bei beiden DM2-Gruppen. Tabelle 13 zeigt die erhobenen Werte.

	Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) [%]		
	DM2 < 25	DM2 > 25	Kontrolle
Median	7	7,5	4,9
Signifikanz	p = 0,360		
Signifikanz		p < 0,001	
Signifikanz	p < 0,001		p < 0,001

Tabelle. 13. Gehalt an glykiertem Hämoglobin aus dem Blutserum bei den drei untersuchten Gruppen: DM2<25, DM2>25 und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

4.1.4. DM2, systolischer und mittlerer arterieller Druck (MAD)

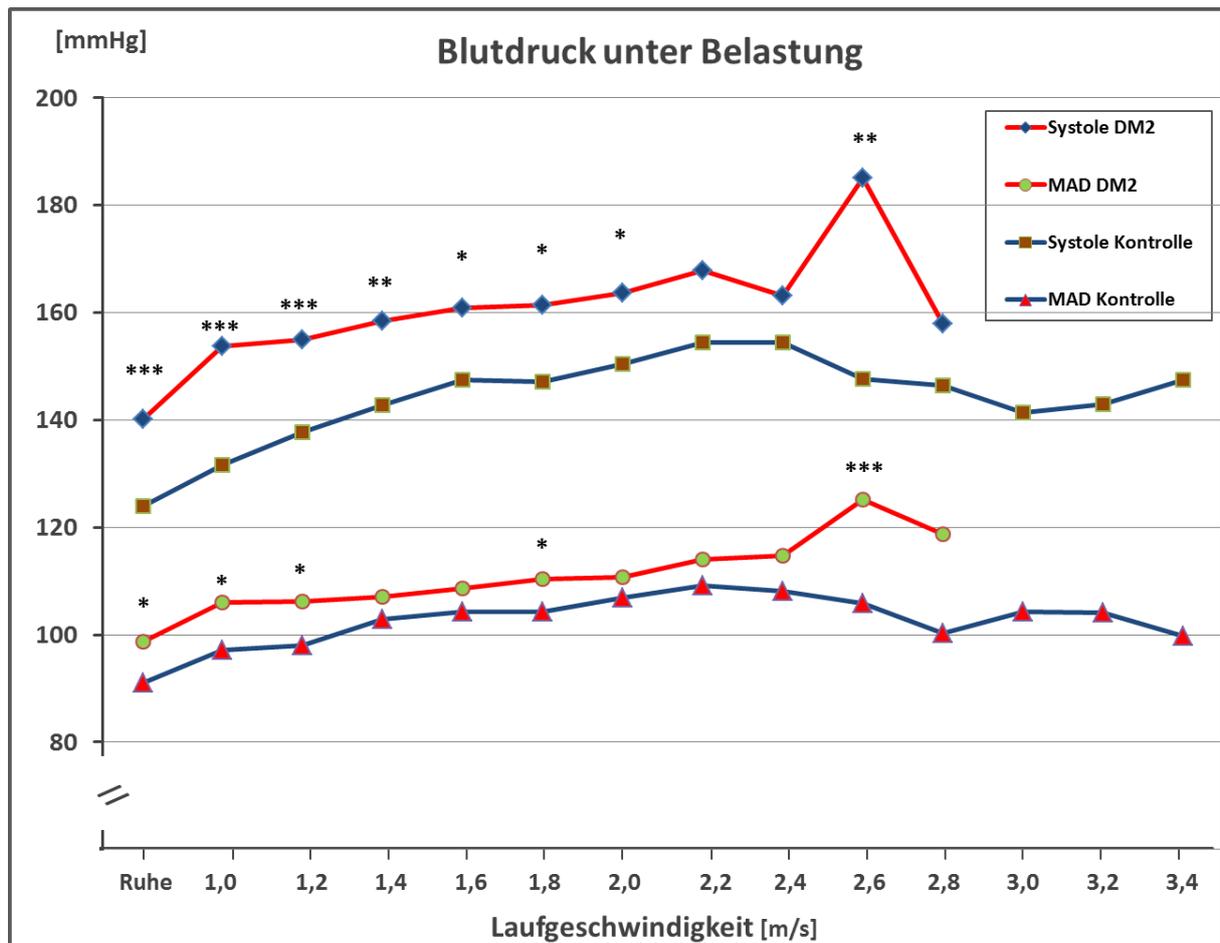


Abbildung 17. Mittelwert des systolischen und mittleren arteriellen Drucks (MAD) bei der DM2- und Kontrollgruppe im Rahmen des Belastungstest auf dem Laufband. Signifikante Unterschiede: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,005$, * $p = 0,05$.

Sowohl in Ruhe als auch unter submaximaler Belastung sind der systolische und der MAD bei der Gruppe DM2 signifikant erhöht. Die Tabelle 14 gibt einen Überblick über die dabei erfassten Werte.

Blutdruck während des Belastungstests auf dem Laufband [mmHg]								
	DM2				Kontrolle			
	Systole		MAD		Systole		MAD	
Phase	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW
Ruhe	140,11	18,58	98,77	13,17	124,05	15,44	91,05	10,20
1m/s	153,74	23,26	106,09	13,85	131,57	13,46	97,22	8,23
1,2m/s	155,04	20,26	106,16	12,69	137,77	12,81	98,08	8,37
1,4m/s	158,49	21,17	107,14	12,18	142,68	12,80	102,95	8,50
1,6m/s	160,88	19,97	108,69	11,42	147,55	19,39	104,30	10,80
1,8m/s	131,34	21,18	110,39	11,99	147,05	13,88	104,23	8,53
2m/s	163,71	21,89	110,71	9,60	150,37	13,29	106,82	9,46
2,2m/s	167,81	22,56	113,97	11,02	154,35	17,74	109,22	10,54
2,4m/s	163,20	20,92	114,73	11,66	154,46	20,18	108,10	11,30
2,6m/s	185	21,40	125,17	6,76	147,63	10,85	105,88	5,36
2,8m/s	158	--	118,67	--	146,5	5,07	100,33	7,46
3m/s					141,33	9,29	104,22	8,85
3,2m/s					143	5,29	104,11	7,90
3,4m/s					147,5	7,78	99,83	7,31

Tabelle 14. Systolischer und mittlerer arterieller Druck (MAD) während des Belastungstests auf dem Laufband bei den zwei untersuchten Gruppen: DM2 und Kontrolle. Dargestellt sind hierbei der Mittelwert und die Standardabweichung (STABW) beider Parameter.

4.1.4.1. DM2, Blutdruck in Ruhe und kognitive Leistung

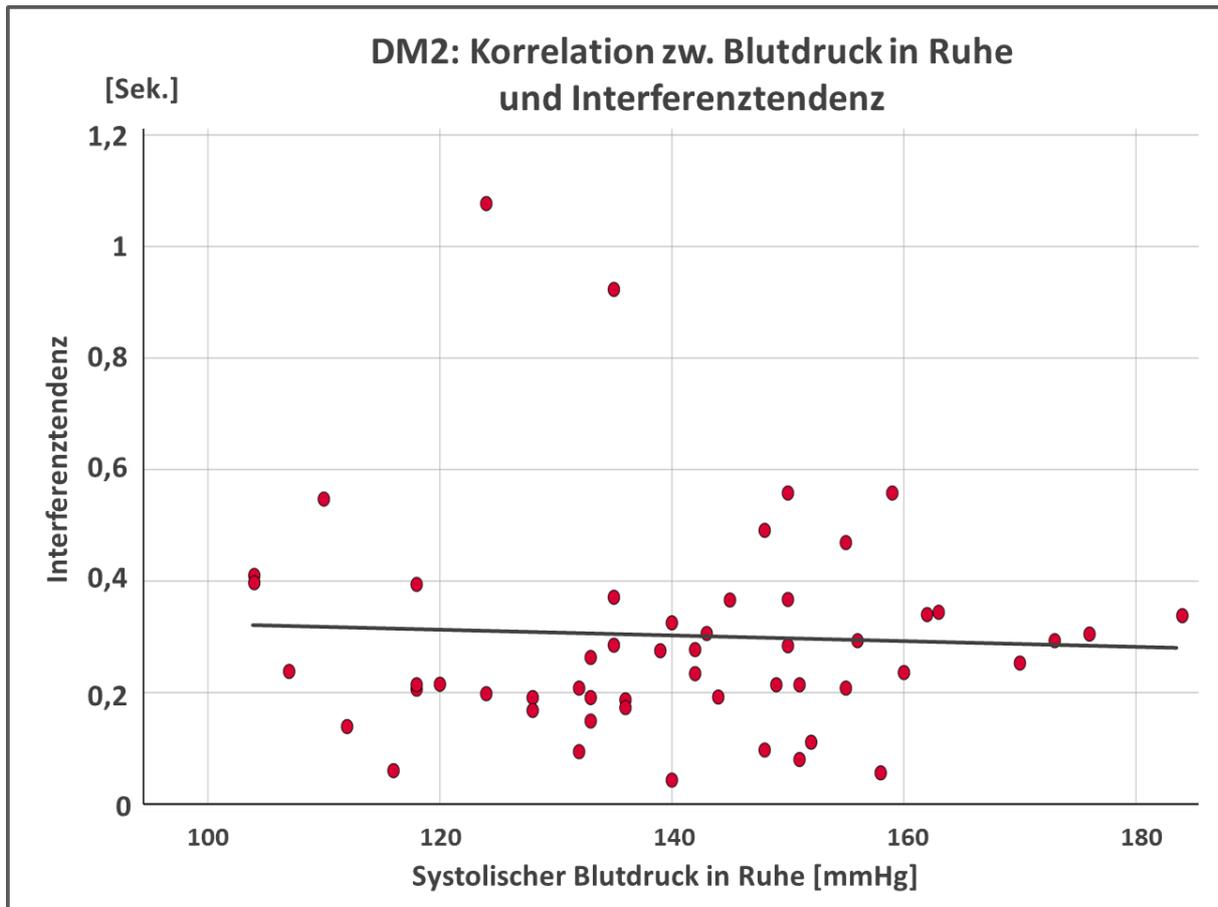


Abbildung 18. Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck in Ruhe und der Interferenztendenz bei der Gruppe DM2. Die Korrelation nach Pearson betrug -0,033.

Es wurde keine Korrelation (-0,033) zwischen der kognitiven Leistung, gemessen an der Interferenztendenz und dem systolischen Blutdruck in Ruhe bei der Gruppe DM2 beobachtet.

4.1.4.2. Blutdruck und kognitive Belastung bei gesunden Menschen ohne DM2

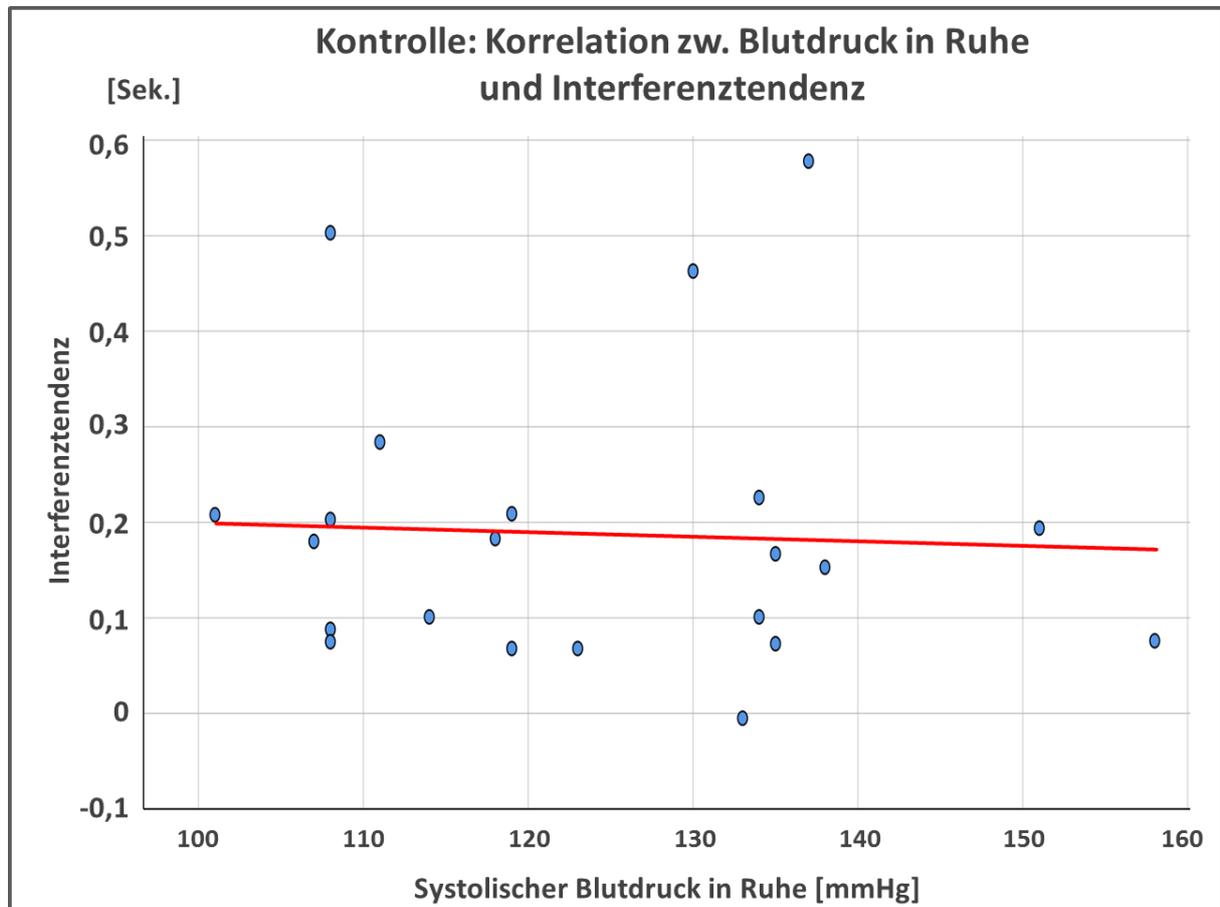


Abbildung 19. Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck in Ruhe und der Interferenztendenz bei der Kontrollgruppe. Die Korrelation nach Pearson betrug -0,063.

Es wurde keine Korrelation (-0,063) zwischen der kognitiven Leistung, gemessen an der Interferenztendenz und dem systolischen Blutdruck in Ruhe bei der Kontrollgruppe beobachtet.

4.2. Modell 2. Ausdauerleistungsfähigkeit bei DM2 und Kognition

Die Gruppe der Typ 2 Diabetes-Erkrankten Versuchspersonen wurde anhand ihrer Ausdauerleistungsfähigkeit (ALF) auf dem Laufband in zwei Gruppen (unterdurchschnittliche Ausdauerleistungsfähigkeit (DM2-U-ALF, n=38) und durchschnittliche-ALF (DM2-D-ALF, n=16)) unterteilt. Dabei wurde die 4mmol/L Laktat aerobe-anaerobe Schwelle (AAS) nach Mader (1976) als Richtwert bei einer Laufgeschwindigkeit von 1,9 m/s genommen, die die Kontrollgruppe erreicht hat. Die Anzahl der Versuchspersonen in der Kontrollgruppe betrug 22. In Tabelle 15 werden die anthropometrischen Daten der drei Gruppen dargestellt.

Gruppe	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	BMI	Bauchumfang (cm)
DM2-U-ALF	58,9 ± 7	159,8 ± 8,7	71,9 ± 12,4	28,1 ± 3,9	94,7 ± 8,9
DM2-D-ALF	56,8 ± 6,5	161,4 ± 11,3	70,9 ± 12,7	27,1 ± 3,2	96,2 ± 5,7
Kontrolle	54,7 ± 8,7	162,7 ± 8,7	68,6 ± 12,9	25,8 ± 3,9	91 ± 11,5

Tabelle 15. Anthropometrische Daten der drei untersuchten Gruppen: DM2-U-ALF unterdurchschnittliche ALF (n=38); DM2-D-ALF durchschnittliche ALF (n=16) und Kontrollgruppe (n=22). Die Werte sind hierbei hier als Mittelwert und Standardabweichung repräsentiert.

4.2.1. DM2 und Ausdauerleistungsfähigkeit

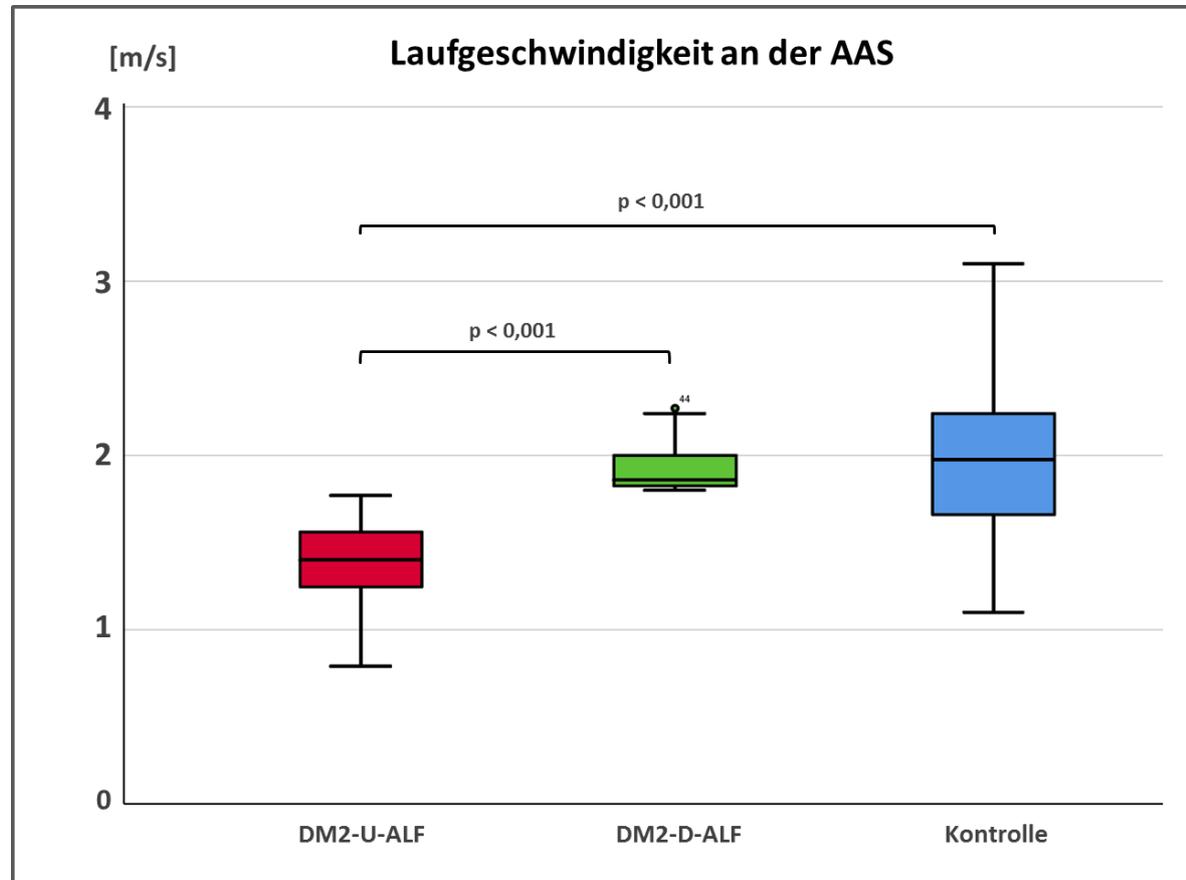


Abbildung 20. Unterteilung der DM2-Gruppe basierend auf das Modell der 4mmol/L Laktat aerobe-anaerobe Schwelle (AAS) nach Mader, 1976 sowie die statistische Überprüfung bei den Gruppen: DM2-durchschnittliche ALF (DM2-D-ALF), DM2-unterdurchschnittliche ALF (DM2-U-ALF), und die unveränderte Kontrollgruppe. Auf der Y-Achse wird die Laufgeschwindigkeit (m/s) auf dem Laufband dargestellt.

Die Gruppe DM2-U-ALF erreicht bei einer signifikant niedrigeren Laufgeschwindigkeit die AAS im Vergleich zur DM2-D-ALF und zur Kontrollgruppe. Zwischen der DM2-D-ALF und Kontrollgruppe besteht allerdings kein signifikanter Unterschied. Die entsprechenden Daten enthält die Tabelle 16.

	Laufgeschwindigkeit an der AAS [m/s]		
	DM2-U-ALF	DM2-D-ALF	Kontrolle
Median	1,4	1,86	1,98
Signifikanz	p = 0,024		
Signifikanz		p = 0,642	
Signifikanz	p < 0,001		p < 0,001

Tabelle 16. Laufgeschwindigkeit an der aerob-anaeroben Schwelle (AAS) bei den drei untersuchten Gruppen. DM2-D-ALF, DM2-U-ALF und Kontrolle, sowie die statistische Überprüfung.

4.2.2. DM2, Ausdauerleistungsfähigkeit und Kognition

4.2.2.1 Interferenztendenz Benennen

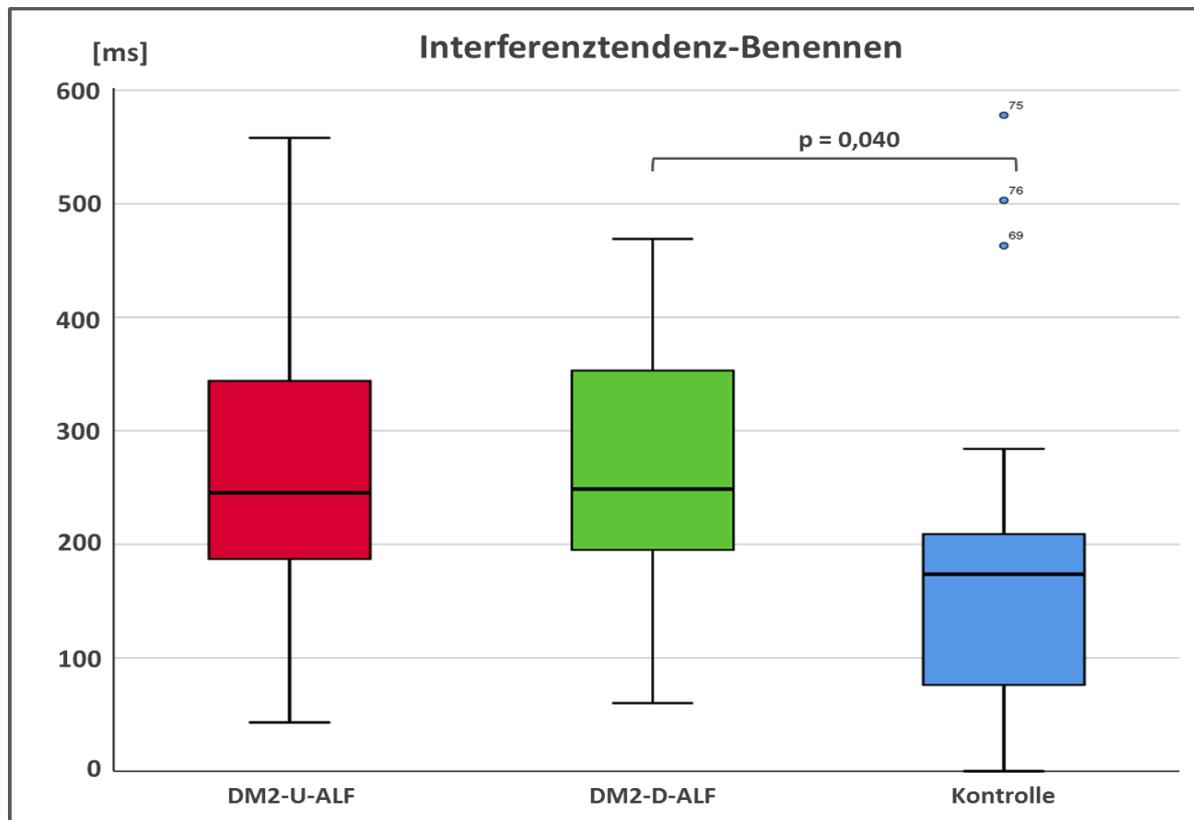


Abbildung 21. STROOP-Test: Interferenztendenz (Median) bei der Bedingung „benennen“ bei den drei untersuchten Gruppen: DM2-unterdurchschnittliche ALF (DM2-U-ALF), DM2-durchschnittliche ALF (DM2-D-ALF) und Kontrollgruppe. Dazu die statistische Überprüfung zwischen den Gruppen.

Unabhängig von der Ausdauerleistungsfähigkeit besteht unter allen Diabetikern kein Unterschied bezüglich ihrer kognitiven Leistung. Allerdings zeigt die Kontrollgruppe eine signifikant bessere exekutive Funktion als alle Diabetiker. Tabelle 17 zeigt die dazu gehörigen Werte.

	Interferenztendenz Benennen [ms]		
	DM2-U-ALF	DM2-D-ALF	Kontrolle
Median	246	263	174
Signifikanz	p = 0,509		
Signifikanz		p = 0,040	
Signifikanz	p = 0,361		p = 0,361

Tabelle 17. Median der Interferenztendenz beim Benennen im Rahmen des STROOP-Tests, sowie die statistisch überprüften Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen: DM2-unterdurchschnittliche ALF (DM2-U-ALF), DM2-durchschnittliche ALF (DM2-D-ALF) und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

4.2.2.2. PR-Benennen

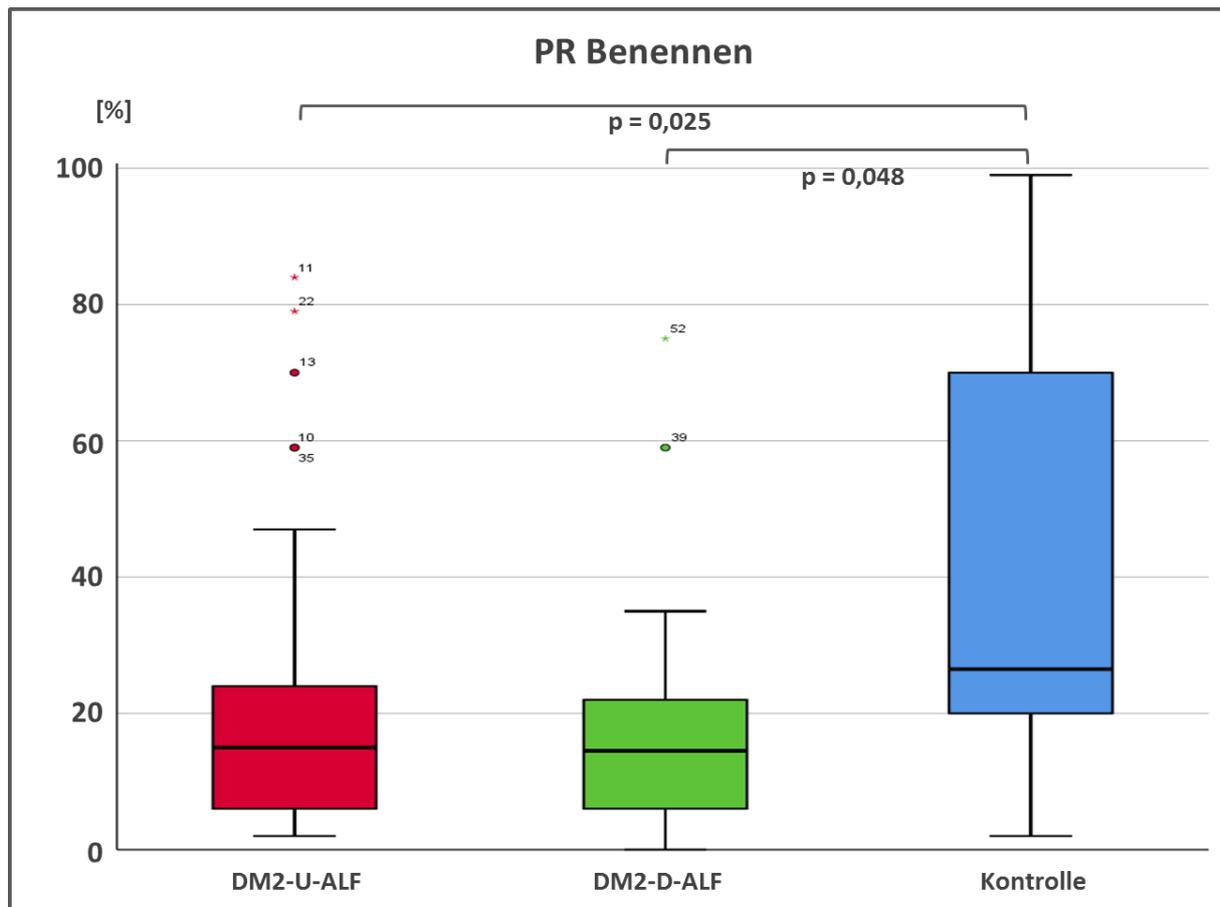


Abbildung 22. STROOP-Test: Perzentil Rang (PR) (Median) bei der Bedingung „benennen“ bei den drei untersuchten Gruppen: DM2-unterdurchschnittliche ALF (DM2-U-ALF), DM2-durchschnittliche ALF (DM2-D-ALF) und Kontrollgruppe. Dazu die statistische Überprüfung zwischen den Gruppen.

Unabhängig von der Ausdauerleistungsfähigkeit besteht unter allen Diabetikern kein Unterschied bezüglich ihres PR. Allerdings zeigt die Kontrollgruppe einen signifikant höheren PR als alle Diabetiker. Tabelle 18 zeigt die dazu gehörigen Werte.

	PR Benennen [%]		
	DM2-U-ALF	DM2-D-ALF	Kontrolle
Median	15	14,5	26,5
Signifikanz	p = 1,000		
Signifikanz			p = 0,048
Signifikanz	p = 0,025		p = 0,025

Tabelle 18. STROOP-Test: Perzentil-Rang (PR) bei der Bedingung „benennen“ bei den drei untersuchten Gruppen: Gruppen: DM2-unterdurchschnittliche ALF (DM2-U-ALF), DM2-durchschnittliche ALF (DM2-D-ALF) und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

4.2.2.3. Anzahl der Fehler

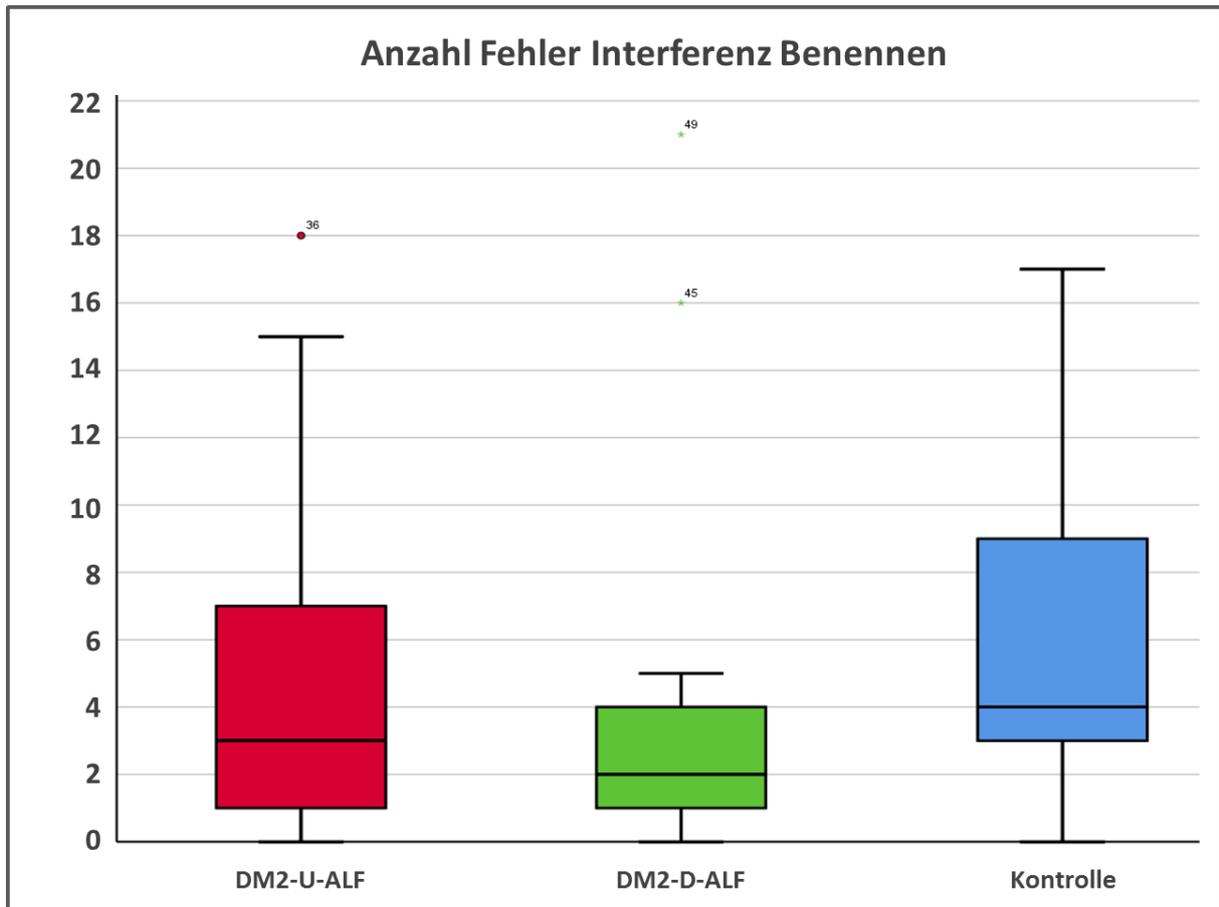


Abbildung 23. STROOP-Test: Anzahl der Fehler (Median) bei der Bedingung „benennen“ bei den drei untersuchten Gruppen: DM2-unterdurchschnittliche ALF (DM2-U-ALF), DM2-durchschnittliche ALF (DM2-D-ALF) und Kontrollgruppe. Dazu die statistische Überprüfung zwischen den Gruppen.

Es besteht kein Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich der Anzahl an Fehlern bei der Bedingung Interferenztendenz Benennen. Tabelle 19 zeigt die erhobenen Werte.

	Anzahl Fehler Interferenz Benennen		
	DM2-U-ALF	DM2-D-ALF	Kontrolle
Median	3	2	4
Signifikanz	p = 1		
Signifikanz	p = 0,670		
Signifikanz	p = 0,485		p = 0,485

Tabelle 19. Median der Fehler beim Benennen im Rahmen des STROOP-Tests, sowie Standardabweichung (STABW) und die statistisch überprüfenden Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen: DM2-unterdurchschnittliche ALF (DM2-U-ALF), DM2-durchschnittliche ALF (DM2-D-ALF) und Kontrollgruppe, sowie die statistische Überprüfung.

5. Diskussion

Im Rahmen dieser ambulanten Studie sollten folgende Hypothesen untersucht werden. Erstens: Der Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) hat einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Menschen zwischen 40 und 70 Jahren. Dies konnte bestätigt werden. Zweitens: Bei DM2 besteht eine Assoziation zwischen einer niedrigen kognitiven Leistung und einer pathologischen Veränderung der Biomarker der Neurodegeneration im Liquor. Es konnte keine Assoziation beobachtet werden. Drittens: Erhöhte pathologische HbA1c-Werte bei DM2 führen zu einer schlechteren exekutiven Funktion. Dieser Einfluss konnte hierbei nicht bestätigt werden. Viertens: Der systolische und mittlere arterielle Blutdruck bei DM2 sind sowohl in Ruhe als auch bei submaximaler körperlicher Belastung höher als bei gesunden Personen. Diese Hypothese kann bestätigt werden. Es zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen der beobachteten Hypertonie in Ruhe und der kognitiven Leistung. Und Fünftes: DM2-Erkrankte mit einer höheren kardiovaskulären Leistungsfähigkeit weisen eine bessere exekutive Funktion auf als DM2-Erkrankte mit einer niedrigeren kardiovaskulären Leistungsfähigkeit. Dies konnte aufgrund der nur geringfügigen Differenz in der Leistungsfähigkeit der trainierten und untrainierten DM2-Probanden nicht bestätigt werden.

5.1. DM2 und kognitive Leistungsfähigkeit

Die kognitive Leistung, gemessen an der Interferenztendenz „Benennen“ und dem Perzentil-Rang (PR), war bei den DM2-Probanden signifikant schlechter als bei der Kontrollgruppe. Während die DM2-Gruppe im Durchschnitt $253 \pm 19\text{ms}$ für die Bearbeitung der Aufgabe benötigte, brauchte die Kontrollgruppe deutlich weniger Zeit ($174 \pm 15\text{ms}$). Bezogen auf den PR schnitten die DM2-Probanden schlechter ab als die Kontrollgruppe (DM2: $15 \pm 21\%$; Kontrolle: $26,5 \pm 29\%$). Die Anzahl der falschen Antworten (Fehler) lag bei den DM2-Probanden signifikant niedriger als die Teilnehmer der Kontrollgruppe (DM2: 2 ± 5 ; Kontrolle: 4 ± 5).

Aktuelle Studien können die hier entstandenen Ergebnisse bestätigen (Folch et al. 2019; Talbot et al. 2012). Rajan et al. 2016 untersuchten 1.010 Diabetiker im Alter von 71,5 Jahren und stellten fest, dass sie eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen im Vergleich zu gesunden Probanden gleichen Alters. Diese kognitive Schwäche verlief bei DM-Erkrankten deutlich schneller als bei gesunden Menschen. Auf der einen Seite findet die Interpretation der Ergebnisse von Rajan et al. 2016 hierbei nur teilweise Anwendung, da sie einen Faktor nicht berücksichtigten, nämlich den genauen Typ des Diabetes. Auf der anderen Seite waren

die Teilnehmer dieser Studie deutlich älter als die Probanden der CODEX-Studie. Es ist wissenschaftlich umstritten, dass das Alter und die Länge der DM-Erkrankung einen großen, negativen Einfluss auf die kognitive Leistung haben (Albai et al. 2019; Li & Huang, 2016; Yogi-Morren et al. 2014). Obwohl die DM2-Probanden der CODEX-Studie deutlich jünger waren (58 ± 7), konnte in diesem Alter bereits ein kognitiver Rückgang beobachtet werden. Man kann aus diesem Grunde davon ausgehen, dass diese pathologische Entwicklung auf die DM2-Erkrankung zurückzuführen sein kann da es bei der Untersuchung des Bildungsniveaus und der genetischen Prädisposition für die Entwicklung von AD (ApoE $\epsilon 4$ -Allel) unter den Diabetikern zu keinem signifikanten Unterschied kam. Ma et al. 2015 behaupten, dass der Übergang von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI aus dem Englischen: *Mild Cognitive Impairment*) zu einer Alzheimer Demenz (AD) bei Diabetikern ab 75 Jahren und mit einer langen Krankheitsgeschichte schneller verläuft als bei Menschen gleichen Alters ohne DM. Callisaya et al. 2019 untersuchten ca. fünf Jahre lang 348 DM2-Probanden (ohne MCI oder AD) im Alter von 68 Jahren und stellten fest, dass sie am Anfang der Intervention im Vergleich zu gesunden Probanden ein geringeres Hirnvolumen und eine niedrigere kognitive Leistung aufwiesen. Diese verminderte Kognition hatte sich aber am Ende der Studie nicht verschlechtert, was dem Einfluss der DM-Erkrankung auf die Kognition und den Ergebnissen von Albai et al. 2019 widerspricht. Der negative Einfluss von einer DM-Erkrankung auf die Kognition wurde jedoch in zahlreichen Publikationen bestätigt. So konnten beispielsweise Nooyens und Kollegen 2010 eine 2,6-fach größere kognitive Beeinträchtigung bei DM2-Patienten als bei Nicht-Diabetikern beobachten. Ciudin et al. 2017 haben bei bereits MCI-Erkrankten festgestellt, dass DM2 den Übergang zu einer AD beschleunigt. Diese pathologische Entwicklung steigt rapide ab einem Lebensalter von 75 Jahren an. Moran et al. 2013 beobachteten ein niedrigeres Hirnvolumen und Wisse et al. 2014 eine höhere Inzidenz lakunärer Infarkten bei DM2-Patienten im Vergleich zu gesunden Menschen und stellten fest, dass diese beiden Pathologien zu einer Beeinträchtigung der exekutiven Funktion führen.

Als potentielle Risikofaktoren für die kognitive Beeinträchtigung bei Menschen mit Diabetes mellitus gelten bis dato eine schlechte Blutzuckerkontrolle, Hyperglykämie, mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen, Neuroimmflammation, Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Hyperinsulinämie und Depressionen (Feinkohl et al. 2015).

Gemeinsame pathophysiologische Mechanismen zwischen DM2 und beeinträchtigter kognitiver Leistung sind laut Umegaki et al. 2014 Folgende: verminderte Neurogenese,

Dysfunktion der Bluthirnschranke (BHS), Hyperglykämie, Neuroimmflammation, Insulinresistenz, vaskuläre Dysfunktion/Ischämie und Neurodegeneration.

Aus diesem Grunde ist eine prophylaktische Vorgehensweise verbunden mit einer guten glykämischen Kontrolle und der Identifizierung der o.g. Risikofaktoren unverzichtbar bei der Prävention kognitiver Beeinträchtigungen bei DM2 (Albai et al. 2019).

Neben körperlicher Aktivität gibt es für DM2-Erkrankte spezielle Maßnahmen, die gegen den Verlust kognitiver Leistung wirken können, wie zum Beispiel die Medikamenteneinnahme von a) Metformin oder die Gabe von b) Insulin und c) Testosteron. **Zu a:** Die Effekte von Metformin auf das Zentralnervensystem (ZNS) sind im Review von Tumminia et al. 2018 zusammengefasst: Es findet eine Resynthese von Insulin und p-Tau statt und es kommt zu einer Herabsetzung von AGE's (Advanced Glycation Endproducts) durch die Aktivierung von der AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase) (Gupta, Bisht & Dey, 2011). Der positive Effekt von Metformin auf die Erhaltung kognitiver Fähigkeiten wird schwächer, je länger die DM-Krankheitsdauer ist (Imfeld et al. 2012). Chen et al. 2009 konnten im Rahmen von Zellexperimenten beobachten, dass die Gabe von Metformin dem kognitiven Abbau entgegengewirkt und die Produktion von Beta-Amyloid herabgesetzt. **Zu b:** Insulin ist wichtig für den Stoffwechsel von Acetylcholin (ACh), da ACh bei der Informationsweiterleitung im synaptischen Bereich benötigt wird. Dies führt unter anderem dazu, Lern- und Gedächtnisaufgaben besser zu bewältigen. Insulin kann die Blut-Hirn-Schranke (BHS) durchqueren und wird sogar im Hirngewebe gebildet. AD-Patienten weisen einen geringeren Gehalt an Insulin und Insulinrezeptoren auf als gesunde Menschen. Es gibt eine große Dichte an Insulinrezeptoren in der Großhirnrinde, im Hippocampus, im Kleinhirn und im Hypothalamus, also in Bereichen, die für das Lernen und Gedächtnis wichtig sind (Craft & Watson, 2004). Sowohl eine intranasale sowie intravenöse Insulinverabreichung (in Tierversuchen zusätzlich intrazerebral) verbessert die Kognition bei Nicht-DM mit MCI/AD (Reger et al. 2008). De la Monte, 2009 beobachtete einen positiven Einfluss von Insulin und IGF-1 auf die Neuroplastizität und Neurogenese. **Zu c:** Die kognitive Leistung verbessert sich bei der Gabe von Testosteron, denn es führt zur synaptischen Plastizität (Schulz & Korz, 2010), zu einer Erhöhung der Synapsendichte- und Anzahl im Hippocampus (Hamson et al. 2013), zu einer Steigerung des zerebralen Blutflusses und Glukosestoffwechsels (Moffat et al. 2007), zu einer Verminderung des Beta-Amyloids und p-Tau (Rosario, Carroll & Pike, 2010) und zu einer erhöhten Expression des Insulinrezeptorproteins, das wiederum eine verbesserte

Translokation des GLUT-4-Transports an die Zellmembran begünstigt (Rao, Kelly & Jones, 2013).

Unsere gewonnenen Erkenntnisse darüber, dass sich DM2 negativ auf die kognitive Leistung auswirkt, können durch die Ergebnisse von Cukierman, Gerstein & Williamson, 2005 bestätigt werden, denn die besagten Autoren stellten fest, dass Diabetiker ein 1,5-fach höheres Risiko aufweisen, an kognitiven Beeinträchtigungen zu erkranken im Vergleich zu gesunden Menschen gleichen Alters.

5.2. DM2 und die Biomarker der Neurodegeneration im Liquor

Bezogen auf die Biomarker der Neurodegeneration im Liquor ergab sich unabhängig von der kognitiven Leistung bei den DM2-Probanden und bei der Kontrollgruppe kein Unterschied zwischen den Gruppen. Sowohl das Beta-Amyloid (A β -42) als auch das gesamte und phosphorylierte Tau-Protein wurden in einem nicht pathologischen Bereich nachgewiesen.

Das A β -42 betrug bei DM2<25 1302 ± 386 pg/ml, bei DM2>25 1193 ± 304 pg/ml und bei der Kontrollgruppe 1340 ± 234 pg/ml.

Das gesamte Tau-Protein betrug bei DM2<25 354 ± 147 pg/ml, bei DM2>25 309 ± 100 pg/ml und bei der Kontrollgruppe 382 ± 119 pg/ml.

Das phosphorylierte Tau-Protein betrug bei DM2<25 48 ± 12 pg/ml, bei DM2>25 40 ± 9 pg/ml und bei der Kontrollgruppe 40 ± 11 pg/ml.

Aus den Untersuchungen von Zhang et al. 2017, Barbagallo & Dominguez, 2014, Gudala et al. 2013, Purnell et al. 2009, Cukierman et al. 2005, Peila et al. 2002 und Ott et al. 1999 geht hervor, dass DM2-Erkrankte ein 2,5-fach höheres Risiko haben, eine Alzheimer Demenz zu entwickeln, im Vergleich zu gesunden Menschen. Dies konnte durch die Ergebnisse der CODEX-Studie nicht bestätigt werden. Einige Autoren vertreten die Idee, dass die Biomarker der Neurodegeneration aus dem Liquor sehr geeignete Parameter für die Diagnose einer Alzheimer Demenz sind (Castellani, Plascencia-Villa & Perry, 2019; Shaw, et al. 2009, Visser et al. 2009; Andreasen et al. 2001; Sjögren et al. 2001, Blennow et al. 1995). Andreasen et al. 1998 konnten bei bereits an MCI-Erkrankten pathologische Veränderungen der Biomarker feststellen. Diese Patienten entwickelten einige Jahre später auch noch eine Alzheimer Demenz. Diesen Übergang von MCI zu AD beobachteten auch Mattsson et al. 2009. Blennow, Zetterberg & Fagan, 2012 behaupten sogar, dass das erste pathologische Anzeichen von AD die Bildung von A β -Plaques ist, die aus der erhöhten Konzentration von Beta-

Amyloid im extrazellulären Raum gebildet werden. Erst nach einer gewissen Zeit beginnt das p-Tau anzusteigen. Dies stellt den Beginn der AD-Entwicklung mit den ersten Zeichen dar, wie beispielsweise der Verlust des Kurzzeitgedächtnisses. Bis dato liegen allerdings keine wissenschaftlichen Belege vor, die den Übergang und somit auch die Zeit bis zum Beginn der Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins untersucht haben.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte DM2 mit einer kognitiven Beeinträchtigung dennoch nicht mit einer AD assoziiert werden. Das Durchschnittsalter der DM2-Probanden betrug 58 ± 7 Jahre. Dies könnte der Grund dafür sein, dass die Biomarker der Neurodegeneration nicht im pathologischen Bereich nachgewiesen wurden, denn das Alter ist neben der genetischen Prädisposition (ApoE ϵ 4-Allel) ein großer Risikofaktor für die Entwicklung von AD (Jellinger, 2006). So berichtet die Alzheimer's Association im Jahr 2019, dass das Risiko, eine AD zu entwickeln, ab dem 65 Lebensjahr deutlich steigt. Dies ist ein Unterschied von sieben Jahren zu den DM2-Probanden aus der CODEX-Studie. Deswegen wäre eine Untersuchung über einige Jahre sinnvoll, um diese Entwicklung zu beobachten. Vor allem wäre es von großer Bedeutung zu untersuchen, ob sich körperliche Aktivität bei DM2 im Rahmen einer Trainings-Interventionsstudie (z.B. im aeroben Bereich) positiv auf eine Aufrechterhaltung zerebraler Gesundheit auswirkt. Die größte Herausforderung bei der Bekämpfung von AD ist die Tatsache, dass sie eine schleichende, sich langsam entwickelnde Erkrankung ist, die sich erst dann im menschlichen Verhalten bemerkbar macht, wenn pathophysiologische Mechanismen bereits vorhanden sind. Gordon et al. 2018 haben bewiesen, dass bei AD-Patienten der Gehalt an A β -42 im Gehirn 22 Jahre, der Glukosestoffwechsel 18 Jahre und die Abnahme der Gehirnmasse 13 Jahre vor dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome signifikant erhöht sind. Dementsprechend ist es von enormer Bedeutung, die Interaktion zwischen den Biomarkern für Neurodegeneration und dem Krankheitsbild DM frühzeitig zu untersuchen bzw. zu erkennen.

Einerseits behaupten einige Autoren, dass kein Zusammenhang zwischen den Biomarkern der Neurodegeneration und AD besteht und diese somit keine geeigneten Parameter für die Diagnostik der Krankheit sind. Im Review von Li et al. 2017 konnten nur zwei von zehn Studien einen Zusammenhang zwischen DM2 und AD bestätigen. Die Rolle von Insulin im Gehirn und die Insulinresistenz rücken immer stärker in den Fokus der AD-Diagnostik (Craft & Watson, 2004; Takeda et al. 2011). Andererseits wird DM nicht mit AD, sondern nur mit einer vaskulären Demenz assoziiert (Gottesman et al. 2017; Degen et al. 2016; Arvanataki et al. 2006).

Auch Moran et al. 2015 stellten keinen Zusammenhang zwischen DM2 und A β -42 und dem gesamten Tau-Protein fest, dennoch ergab sich eine Assoziation zwischen DM2 und dem phosphorylierten Tau-Protein. Im Rahmen dieser Dissertation wurde auch ein höherer (ca.8pg/mL), jedoch nicht signifikanter p-Tau-Spiegel, bei DM2 mit einer verminderten kognitiven Leistung beobachtet (n=42) als bei DM2 mit einer normalen exekutiven Funktion (n=12). Moran et al. 2015 stellten außerdem fest, dass der Spiegel des p-Tau höher war, je größer die kognitive Beeinträchtigung war (siehe Abb. 24).

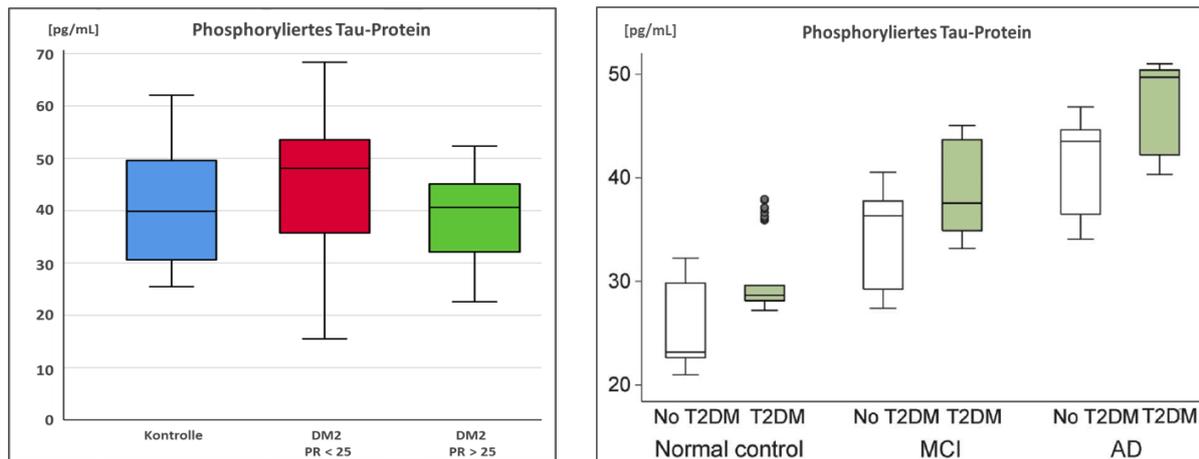


Abbildung 24. Gehalt an phosphoryliertem Tau-Protein aus dem Liquor in pg/mL. Links sind die Ergebnisse der CODEX-Studie mit den drei Subgruppen (blau: Kontrolle, rot: DM2<25% PR und grün: DM2>25% PR. Rechts sind die Ergebnisse von Moran et al. 2015. Unterteilt wurden die Probanden in zwei Hinsichten, erstens bezogen auf die Kognition: Normal control (keine kognitive Beeinträchtigung), MCI und AD. Und zweitens bezogen auf die DM2-Pathologie (No T2DM: kein Diabetes mellitus Typ 2, T2DM: Diabetes mellitus Typ 2).

Moran et al. 2015 stellten außerdem fest, dass DM2 mit einer Hirnatrophie unter anderem im Hippocampus assoziiert ist. Diese Assoziation wurde auch in den Arbeiten von Moran et al. 2013 und Brundel et al. 2010 beobachtet. Gold et al. 2007 fanden eine starke Atrophie im Hippocampus bei DM2 heraus. Die DM2-Gruppe aus der CODEX-Studie zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante kognitive Beeinträchtigung. Diese könnte möglicherweise auf der einen Seite durch eine Hirnatrophie, auch im Hippocampus, erklärt werden. Auf der anderen Seite kann DM2 mit einer vaskulären Demenz assoziiert sein. Diese Annahmen hätten durch MRT-Untersuchungen überprüft werden können. Moran et al. 2015 erklärten den erhöhten Spiegel an p-Tau erstens durch eine Hyperglykämie und zweitens durch eine zerebrale Insulinresistenz. Bei der Insulinresistenz werden erhöhte Spiegel an GSK3b beobachtet, die für eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins verantwortlich gemacht werden. Yang et al. 2013 stellten in einem Rattenmodell den positiven Einfluss von

Insulin auf die verminderte Produktion von GSK3b fest. Durch die Gabe von Insulin war eine verminderte Konzentration von p-Tau beobachtbar.

Diabetes Typ 2 und die Alzheimer Demenz weisen gemeinsame pathophysiologische Mechanismen auf, die die kognitive Leistung beeinträchtigen. Diese Mechanismen werden hierbei kurz erläutert und diskutiert. Laut Cai et al. 2015 sind es Folgende: Hyperinsulinämie, Neuroinflammation, oxidativer Stress und eine Insulinresistenz.

Eine Insulinresistenz löst einige Mechanismen aus, die zu einer pathologischen Veränderung der Biomarker der Neurodegeneration führen, d.h. es kommt zu einer Bildung von A β -Plaques (An et al. 2018; Willette Modanlo & Kapogiannis, 2005), die aus der extrazellulären Akkumulation gebildet werden und auch zu einer Bildung von neurofibrillären Bündeln, die auf die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins zurückgeführt werden (de Felice et al. 2009; Begum et al. 2008; Yang et al. 2003; Watson & Craft, 2003). Bei DM2 wird eine Insulinresistenz vor allem im Hippocampus beobachtet (Kuhlmann et al. 2016).

An der Zellmembran kommt es zu einer Hemmung der α -Sekretase und zu einer Überaktivierung der β - und γ -Sekretase, die dafür sorgen, dass mehrere nicht-wasserlösliche Beta-Amyloid-Moleküle (A β 38-, 40 und 42) und somit neue A β -Plaques gebildet werden (Faraco et al. 2016; Zhao & Townsend, 2009; Neumann et al. 2008). Bei der Bildung von Beta-Amyloid entstehen sogenannte wasserlösliche Beta-Amyloid-Oligomere (ADDL's, soluble A β oligomers), die sich an die Insulinrezeptoren lagern und dadurch die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor verhindern (Insulinresistenz). Dies führt zu einer zerebralen Hyperinsulinämie (Moloney et al. 2010; de Felice et al. 2008; Zhao & Townsend, 2009; Viola, Velasco & Klein, 2008). El Khoury et al. 2014 behaupten, dass es durch diese Hyperinsulinämie zu einer Erhöhung der neurofibrillären Bündel kommt.

Durch die Insulinresistenz kommt es zu einer peripheren, aber auch zu einer zerebralen Hyperinsulinämie. Dadurch wird die Aktivität des Enzyms IDE (Insulin-Degrading-Enzym) herabgesetzt. IDE baut sowohl Insulin als auch Beta-Amyloid ab. Aufgrund der hohen Affinität von IDE zu Insulin, wird Insulin bevorzugt abgebaut und somit kann das beta-Amyloid nicht mehr abgebaut werden, was dazu führt, dass neue A β -Plaques gebildet werden (Rasgon et al. 2011; Qiu & Folstein, 2006; Biessels & Kappelle, 2005; Craft & Stennis, 2004; Hong & Lee, 1997).

Auch die Aktivität des Acetylcholins (ACh), einer der wichtigsten Neurotransmitter im ZNS, wird beeinträchtigt, denn die Aktivität des Enzyms Cholin-Acetyltransferase (ChAT), das für

die Synthese von ACh verantwortlich ist, ist vermindert. Die Aktivität der Acetylcholinesterase (AChE) hingegen, welche für den Abbau von ACh zuständig ist, ist erhöht (Zhang et al. 2010; Watanabe et al. 2009; Rivera et al. 2005).

Durch die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins kommt es zu einer Axonopathie, die Störungen des Cytoskeletts auslöst. Infolgedessen kann die Information aus dem Soma über das Axon in die präsynaptische Membran nicht weitergeleitet werden. Dies führt dazu, dass die Anzahl und die Dichte der Synapsen abnimmt und eine Apoptose auftritt (Sivanesan, Tan & Rajadas, 2013; Ginsberg et al. 2006).

Ein anderer gemeinsamer pathophysiologischer Faktor zwischen DM2 und AD ist eine IGF-1-Resistenz zusammen mit einer herabgesetzten Bildung von IGF-1- und Insulinrezeptoren (Blum & Buee, 2013; Talbot et al. 2012; Hölscher, 2011; Rivera et al. 2005; Schubert et al. 2004; Carro & Torres-Aleman, 2004). Dadurch wird eine Neurogenese erschwert.

Oxidativer Stress, der durch einen erhöhten Gehalt an reaktiven Sauerstoffspezies ausgelöst wird (ROS), sowie eine Neuroinflammation mit der Freisetzung von schädlichen Zytokinen, wie beispielsweise $IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF-\alpha$, gehören auch zu den gemeinsamen Mechanismen zwischen DM2 und AD (Blum & Buee, 2013, Moloney et al. 2010). Durch den erhöhten Spiegel an $TNF-\alpha$ kommt es an der BHS zu einer Abnahme der Anzahl und Aktivität von Perycyten (Senguillo et al. 2013). Perycyten bilden die mittlere Schicht der BHS und sind sehr wichtig für ihre Permeabilität und ihren Schutz. Behl et al. 2008 haben herausgefunden, dass bei DM2-Patienten, die eine AD aufwiesen, die Dichte der Perycyten bis zu 80% herabgesetzt war. Dadurch können Zytokine die BHS leicht durchqueren und ans Hirngewebe und unter anderem an dem Hippocampus ansetzen, was dazu beiträgt, dass die Lern- und Gedächtnisleistung vermindert wird.

Um den genauen Einfluss von Diabetes mellitus auf die physiologischen/metabolischen und neurokognitiven Vorgänge im Gehirn zu untersuchen, injizierten Lester-Coll et al. 2006 Streptozotocin (STZ) in das Gehirn von Ratten. STZ ist ein chemotherapeutisches Mittel, das toxisch auf die Betazellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse wirkt, indem die Insulinproduktion verhindert bzw. es zu einem Insulinmangel führt. Diese Ratten zeigten sowohl DM2- (oxidativen Stress, Entzündung) als auch AD-ähnliche pathophysiologische Anpassungen wie z.B. einen erhöhten Spiegel an t-Tau und p-Tau, eine Herabsetzung des $A\beta-42$, eine verminderte Genexpression für Insulin und Insulinrezeptor, eine Hirnatrophie aber auch Einbußen bei der Lern- und Gedächtnisleistung. Diese Beobachtungen konnten durch

die Arbeiten von Hoyer et al. 1999, de la Monte et al. 2006, sowie Weinstock & Shoham 2004 bestätigt werden.

2008 untersuchten de la Monte und Wands in einer post-mortem Studie (n=54: 28 AD und 26 nicht-AD, siehe Abb. 25) im Temporallappen und im Hippocampus die Genexpression sowohl von Insulin, IGF-1 und IGF-2 als auch von Insulin-, IGF-1- und IGF-2-Rezeptoren und stellten fest, dass bei AD die Genexpression im Temporallappen von IGF-1 und IGF-1-Rezeptor im Vergleich zu nicht Dementen signifikant reduziert war. Im Hippocampus von AD war die Genexpression sowohl von Insulin und IGF-2 als auch vom Insulinrezeptor und IGF-1-Rezeptor auch herunterreguliert. Die Autoren schlussfolgerten, dass AD eine Stoffwechselerkrankung wie der Diabetes mellitus ist und eine Art von Diabetes darstellt. De la Monte (2014) nennt es „Diabetes Typ 3“. Steen et al. 2005 unterstützen diese Bezeichnung.

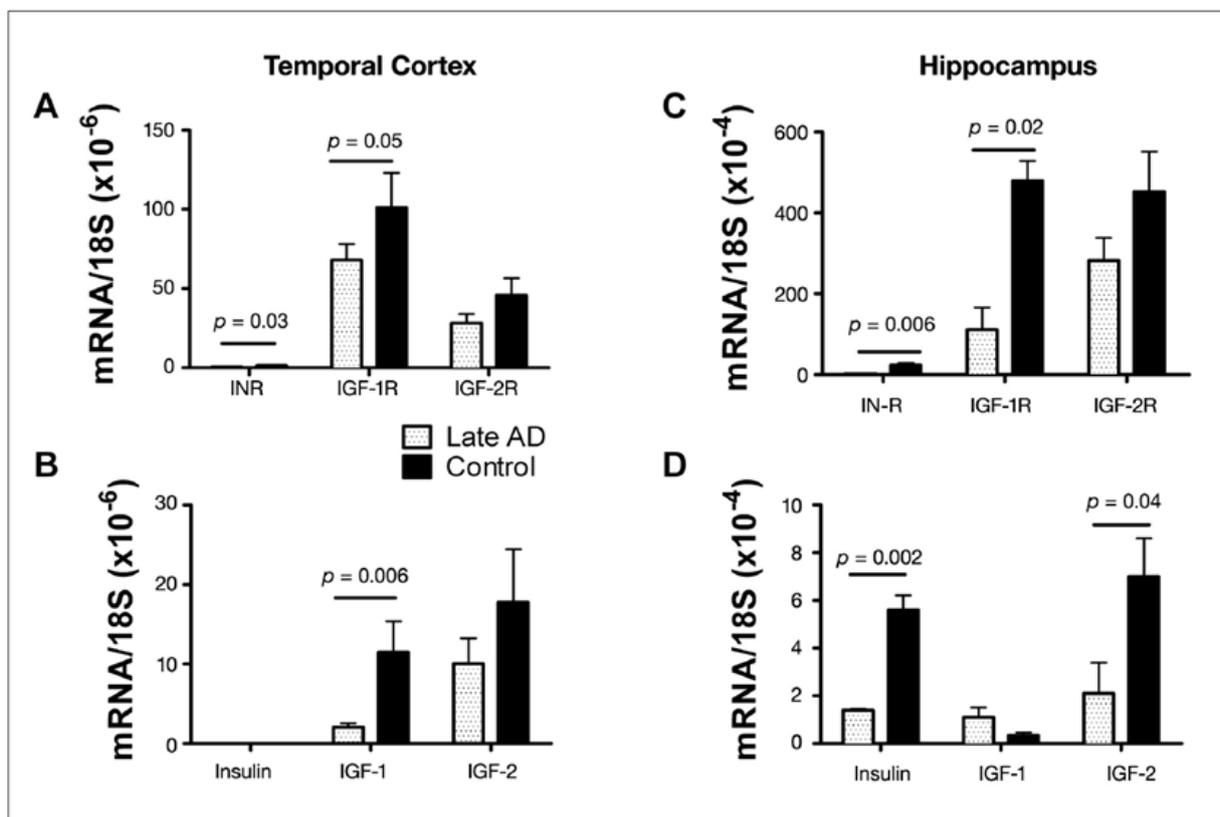


Abbildung 25. Post-mortem Studie mit 28-AD und 26 nicht-AD. Genexpression von Insulin, IGF-1, IGF-2 (unten), Insulinrezeptor, IGF-1-Rezeptor und IGF-2-Rezeptor (oben) im Temporallappen (links) und im Hippocampus (rechts). de la Monte und Wands, 2008.

Neuronen von AD-Patienten exprimieren viermal weniger Insulin-mRNA im Hippocampus und zweimal weniger im Hypothalamus. Dies führt dazu, dass die Astrozytenaktivität herabgesetzt wird und dadurch die BHS zulässiger für Zytokine wird, die eine Apoptose

verursachen. Die Folgen davon sind unter anderem eine verminderte kognitive Leistung (Chen & Zhong, 2013; Hoyer, 2004).

5.3. Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) und kognitive Leistung

Der Gehalt an glykiertem Hämoglobin (HbA1c) bei DM2-Probanden mit einer schlechten kognitiven Leistung (DM2<25) unterschied sich nicht signifikant vom Gehalt bei den DM2-Probanden mit einer besseren Kognition (DM2>25). Während das HbA1c bei DM2<25 7% betrug, war es bei DM2>25 7,5%. Die Kontrollgruppe wies einen HbA1c-Gehalt von 4,9% auf. Da innerhalb der DM2-Gruppe keine Unterschiede festgestellt werden konnten, kann hierbei HbA1c mit der kognitiven Leistung nicht assoziiert werden.

Anders als bei diesen Ergebnissen berichtet Jayaraman, 2014 darüber, dass es durch eine gute Diabeteskontrolle anhand des HbA1c-Wertes zu einer Beibehaltung kognitiver Leistung bzw. zu einer Verlangsamung der kognitiven Beeinträchtigung kommt. Hohe Spiegel von HbA1c werden mit einer Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses und exekutiver Funktionen (Munshi et al. 2006), mit einer zerebralen Atrophie (Zhou et al. 2010; Einziger et al. 2005) und mit einem erhöhten AD-Risiko (Yaffe et al. 2006; Crane et al. 2013) in Verbindung gebracht. Yaffe et al. 2006 stellten bei postmenopausalen Frauen mit HbA1c-Werten über 7% fest, dass sie ein vierfach größeres Risiko für die Entwicklung von leichten kognitiven Beeinträchtigungen haben. Bei Diabetikern wird eine Steigerung von 1% des HbA1c-Wertes mit niedrigen Gedächtnisleistungen assoziiert (Cukierman-Yaffe et al. 2009).

Auf der anderen Seite stellt eine gute und stabile glykämische Kontrolle eine bessere exekutive Funktion dar als bei Diabetikern, die schwankende HbA1c-Werte aufweisen. Daher wird bei DM2-Patienten ein fluktuierender Glukosespiegel als negativer Einflussfaktor auf die Kognition angesehen (Ravona-Springer et al. 2014). Diese Beobachtungen werden durch die Arbeit von Feinkohl et al. 2014 bestätigt, denn sie haben bei DM2-Patienten eine Assoziation zwischen dem Demenzrisiko (1,6) und hypoglykämischen Episoden festgestellt. Ebenfalls wurde eine Assoziation zwischen diesen hypoglykämischen Episoden und einer schlechten kognitiven Leistung beobachtet. Erhöhte HbA1c-Spiegel wurden mit einem erhöhtem zerebralen Glukosespiegel, aber nicht mit einer Aβ-42-Pathologie assoziiert (Roberts, et al. 2014).

5.4. DM2 und Blutdruck

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der systolische und mittlere arterielle Druck (MAD) sowohl bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 als auch bei gesunden Personen untersucht. Ebenfalls wurde eine Assoziation zwischen dem systolischen Blutdruck in Ruhe und der kognitiven Leistung beider Gruppen überprüft.

Sowohl der systolische als auch der MAD waren bei Menschen mit Diabetes in Ruhe und bei submaximaler körperlicher Belastung signifikant erhöht. Somit konnte diese Hypothese bestätigt werden. Während die Systole bei den DM2-Probanden in Ruhe 140mmHg betrug (laut der WHO ist die erste Stufe einer Hypertonie ab einem Wert von 140mmHg), war sie bei der Kontrollgruppe 16mmHg niedriger. In den nächsten Belastungsstufen hat die Kontrollgruppe auch eine niedrigere Systole gezeigt. Der MAD war in der Kontrollgruppe in Ruhe ca. 8mmHg niedriger als bei der DM2-Gruppe. Auch bei den Laufgeschwindigkeiten (1-, 1.2- und 1.8m/s) war der MAD signifikant niedriger als bei den DM2-Probanden.

Es zeigte sich jedoch keine Assoziation zwischen dem systolischen Blutdruck in Ruhe und der kognitiven Leistung bei den DM2-Probanden ($r = -0,033$) und bei der Kontrollgruppe ($r = -0,063$). Anders als in dieser vorliegenden Arbeit konnten Guo et al. 1997 und Cacciatore et al. 1997 bei Menschen zwischen 65 und 95 Jahren, die noch nie einen Schlaganfall hatten, feststellen, dass es eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten systolischen/diastolischen Blutdruck und einer kognitiven Beeinträchtigung gibt.

Eine Hypertonie ist per se ein Risikofaktor für die Entwicklung von AD (Skoog et al. 1996) und MCI (Reitz, 2007). Diese Hypertonie, zusammen mit der Diabetes-Erkrankung erhöhen deutlich die kognitive Beeinträchtigung und das AD-Risiko. Dies belegen Studien von Redondo et al. 2016, Jacobson, 2011, Jhonson et al. 2012, Chen et al. 2012, Cukierman-Yaffe, 2009, Bruce et al. 2008. Eine Hypertonie kann auch zu einer zerebralen Hirnatrophie führen (Williamson et al. 2014). Andere Autoren stellten keine Assoziation zwischen einer Hypertonie und dem Verlust kognitiver Leistung (Manshot et al. 2007) fest.

Qiu et al. 2003 (a) behaupten, dass ein systolischer Blutdruck bis zu 160mmHg nicht zu einem AD-Risiko führt. Erst ab einem Druck von 180mmHg erhöht sich dieses Risiko deutlich. Qiu et al. 2003 (b) beobachteten, dass unter einem diastolischen Wert von 65mmHg das AD-Risiko ebenfalls ansteigt.

Verglichen mit der Literatur zeigen die Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit eine Übereinstimmung bezogen auf den negativen Einfluss von Hypertonie auf die kognitive Funktion bei DM2-Patienten. Diese beeinträchtigte kognitive Leistung bei DM2-Erkrankten könnte auf den hier beobachteten erhöhten Blutdruck zurückzuführen sein. Durch Hypertonie kommt es im Gehirn zu einer Abnahme des Blutflusses und der Endothelfunktion sowie zu einer Arteriosklerose, die einen Schlaganfall verursachen kann. Diese strukturellen Veränderungen tragen zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Perfusion (Dickinson, 2001; Faraci, Baumbach & Heistad, 1990) und somit auch zu einer möglichen Demenz bei (Bruce et al. 2008). Haan et al. 2003 stellten bei DM2-Patienten, die bereits mindestens einen Schlaganfall hatten, ein 8-fach größeres Risiko an Demenz zu erkranken, fest. Durch die Erhebung des mittleren arteriellen Drucks kann indirekt auf die Qualität der Organperfusion geschlossen werden, wie zum Beispiel im Gehirn. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen darauf schließen, dass eine schlechte Perfusion des Gehirns bei DM2-Patienten vorhanden ist.

Von den in dieser vorliegenden Studie eingeschlossenen 54 DM2-Probanden nahmen regelmäßig 23 von ihnen das blutdrucksenkende Medikament Losartan in einer durchschnittlichen Konzentration von 50mg pro Tag ein. Losartan gehört zur Gruppe der AT₁-Antagonisten und kann dazu beitragen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit beibehalten oder sogar noch verbessert werden kann (Fogari et al. 2003). Allerdings wird dieser Effekt durch die Länge der Hypertonie abgeschwächt.

5.5. DM2 und kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit

Unabhängig von ihrer Ausdauerleistungsfähigkeit (ALF) zeigten alle DM2-Probanden eine signifikant schlechtere exekutive Funktion im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Während die DM2-Probanden mit einer unterdurchschnittlichen ALF (DM2-U-ALF) bei der Interferenztendenz $246 \pm 134\text{ms}$ benötigten, brauchten die DM2-Probanden mit einer durchschnittlichen ALF (DM2-D-ALF) $263 \pm 288\text{ms}$. Die Kontrollgruppe wies eine zeitliche Informationsverarbeitung von $179 \pm 149\text{ms}$ auf. Somit konnte im Rahmen dieser Arbeit der Einfluss der Ausdauerleistungsfähigkeit bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf die Kognition nicht bestätigt werden.

Der Einfluss von körperlichem Training bei DM2-Patienten auf die mit dieser Krankheit verbundenen Mechanismen ist in zahlreichen Studien gut dokumentiert. Körperliche Belastung führt sowohl zu einer Abnahme des Blutzuckerspiegels als auch zu einer

Insulinresistenz (Teixeira-Lemos et al. 2011). Durch diese Anpassungen kommt es zu einer Verbesserung des HbA1c-Wertes (Boulé et al. 2001; Boulé et al. 2003), die wiederum dazu beiträgt, dass die Inzidenz von vaskulären und metabolischen Erkrankungen kleiner wird (Stratton et al. 2000). Effekte von körperlicher Aktivität bei Diabetikern sind unter anderem eine verbesserte Endothelfunktion (Swain et al. 2003; Okada et al. 2010; Cohen et al. 2008), eine Abnahme des Blutdrucks und der Hyperlipidämie (Hayashino et al. 2012), ein geringeres Risiko, an einer vaskulären Demenz zu erkranken (Aarsland et al. 2010), eine Herunterregulierung von Entzündungsmechanismen wie IL-6 und TNF- α (McKee et al. 2014), eine Erhöhung des Testosteronspiegels (Daly et al. 2005), ein akut erhöhter Spiegel an neurotrophen Faktoren wie BDNF (Brinkmann et al. 2017), IGF-1 (Intlekofer & Cotman, 2013) und eine verbesserte Lern- und Gedächtnisleistung durch die Zunahme des hippocampalen Volumens (Erickson et al. 2011). Espeland et al. 2017 beobachteten den Einfluss von aerober körperlicher Betätigung (30 Minuten gehen), Krafttraining der unteren Extremität und Gleichgewichtstraining bei DM2-Patienten über zwei Jahre lang und stellten eine Verbesserung der exekutiven Funktion (gemessen anhand der Interferenzneigung am Computer wie beim STROOP-Test) fest.

Es wurde in einigen Studien beobachtet, dass durch Ausdauertraining die Anzahl, Größe und Aktivität der Mitochondrien steigen (Little et al. 2011; Phielix et al. 2010). Phielix und Kollegen 2010 trainierten DM2-Patienten 12 Wochen lang (3 Trainingseinheiten pro Woche: 2x Fahrradergometer bei 55% ihrer maximalen Wattleistung (jeweils 30min.) und 1x Krafttraining bei 55% bzw. 75% des MVC). Nach der Trainingsphase wurde eine Erhöhung der Anzahl an Mitochondrien, eine verbesserte mitochondriale Aktivität und eine Steigerung der VO₂max beobachtet. Dies führt zu einer Abnahme des oxidativen Stresses und einer verbesserten glykämischen Kontrolle. Möglicherweise kommt es zu einer verbesserten zerebralen Insulinsensitivität, die dazu führen könnte, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit verbessert.

Über den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und den Biomarkern der Neurodegeneration bei DM2-Patienten ist bis dato wenig bekannt. Liu et al. 2013 untersuchten Mäuse, die fünf Monate lang auf dem Laufband trainierten und stellten fest, dass sie einen signifikant niedrigeren Gehalt an Beta-Amyloid und phosphoryliertem Tau-Protein im Hippocampus aufwiesen. Sie beobachteten außerdem eine herabgesetzte Aktivität des Amyloid-Precursor-Proteins und des GSK3-Proteins. Sie schlussfolgerten, dass das Training auf dem Laufband eine sehr gute Maßnahme gegen die Entwicklung von AD ist. Lin et al.

2015 trainierten Mäuse auf ähnliche Weise über 10 Wochen und stellten auch einen verminderten Gehalt an A β -42 im Hippocampus und in der Amygdala fest. Diese Ergebnisse korrelierten mit einer verbesserten kognitiven Leistung.

Als Trainingsempfehlungen für DM2-Patienten gelten demnach sowohl das aerobe- als auch das Krafttraining, aber auch die Kombination aus beiden Trainingsreizen. Als Richtwert kann das moderate Training mit einer Häufigkeit von dreimal pro Woche mit jeweils mindestens 50 Minuten Dauer als protektive Maßnahme genommen werden (Colberg et al. 2010).

In der vorliegenden Studie konnte der Einfluss von guter bzw. schlechter Ausdauerleistungsfähigkeit (ALF) bei DM2-Probanden auf die kognitive Leistung nicht beobachtet werden, da fast alle Probanden eine ähnliche, nicht optimale ALF aufwiesen. Anhand der aerob-anaeroben Laktatschwelle (4mmol/L) nach Mader (1976) erfolgte bei den DM2-Probanden die Gruppenunterteilung. Anders als bei gesunden Menschen ist bei DM2-Patienten in Ruhe der Laktatspiegel sowohl im Muskel als auch im Blut deutlich erhöht (Chen et al. 1993). Ein Grund ist die herabgesetzte Aktivität der Pyruvat-Dehydrogenase (PDH). Dies führt dazu, dass Pyruvat nicht in Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) umgewandelt werden kann und es somit zu einem „Pyruvatstau“ kommt (Juel, Holten & Dela, 2004). Ein anderer Grund kann eine verminderte Aktivität von Laktattransportern (z.B. Monocarboxylat-Transporter (MCT)) und deren erhöhter Abbau sein. Bei DM2-Patienten wurde eine verminderte Konzentration von MCT beobachtet (Brooks, 2002). Dadurch kann Laktat nicht dahin transportiert werden, wo es verstoffwechselt werden kann (Muskel, Herz, Gehirn, Leber). Ferner trägt körperliche Aktivität auch bei DM2-Patienten dazu bei, dass die Aktivität der Laktattransporter höher und somit Laktat schneller abgebaut wird (Opitz et al. 2014; Juel, Holten & Dela, 2004).

Choi et al. 2002 behaupten, dass ein erhöhter Laktatspiegel zu einer Störung der Insulinkaskade führt und somit zu einer Insulinresistenz. Dies könnte eine Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit beobachtete verminderte kognitive Leistung bei den DM2-Probanden sein.

Die oben genannten Faktoren könnten eine Rolle bei der Eingruppierung der Diabetiker gemäß ihrer ALF gespielt haben.

Die verminderte ALF der DM2-Probanden ist möglicherweise auf die limitierten Rahmenbedingungen zur sportlichen Betätigung zurückzuführen- nicht nur in Kolumbien, sondern auch in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen. Das Sportangebot wird

von Seiten der Politik nicht ausreichend unterstützt und es fehlen die finanziellen Mittel. Rojas Vega et al. 2019 konnten im Rahmen einer Untersuchung mit in Deutschland lebenden DM2-Patienten feststellen, dass deren kardiopulmonale Leistung größer war als bei DM2-Patienten, die keinen Sport treiben. Diese bessere Leistung korrelierte positiv mit einer höheren kognitiven Leistungsfähigkeit (die Interferenz tendenz bei DM2-Probanden mit einer besseren Fitness war niedriger als bei DM2-Probanden mit schlechtem Fitnesszustand; STROOP-Test).

Da das Sportangebot in Deutschland größer als in Kolumbien ist, betätigen sich deutsche ältere DM2-Patienten stärker sportlich, da sie zum einen nicht mehr berufstätig und somit zeitlich sehr flexibel sind. Zum anderen sind in Deutschland gute Rahmenbedingungen für das Ausüben körperlicher Aktivitäten gegeben - anders als in Kolumbien, wo viele ältere Menschen aus finanziellen Gründen noch berufstätig sind. Das ist nur meine subjektive Meinung. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sind dementsprechend ein Appell an die Politik in diesen Ländern, damit öffentliche Gelder in innovative Sportangebote- und Anlagen investiert werden. An dieser Stelle wäre es wichtig, Daten zu erheben, die Auskunft darüber geben, welche Personengruppen in Kolumbien Sport treiben (Alter, Geschlecht, finanzielle Situation, Beruf etc.) und wie groß die für Sport zur Verfügung stehende Fläche (sowohl in urbanen als auch in ländlichen Gebieten) für jeden Einzelnen ist. Darüber hinaus wäre die Erfassung der vorhandenen betrieblichen Sportangebote von großem Interesse.

Die vorliegende Studie könnte als Richtwert genommen werden, um den gegenwärtigen Zustand der sozialen, medizinischen und psychologischen Situation kolumbianischer Diabetiker darzustellen.

5.6. Stärken und Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

Die Unterteilung der Probanden bezüglich ihrer Ausdauerleistungsfähigkeit (ALF) erfolgte mittels der 4mmol/L aerob-anaeroben Laktatschwelle (AAS) nach Mader (1976). Im Allgemeinen kann man über die ALF der DM2-Probanden sagen, dass sie bei den meisten eher vermindert war, denn die AAS bei der Gruppe mit einer unterdurchschnittlichen ALF (n=38) wurde bei einer Laufgeschwindigkeit von 1,4m/s erreicht. Zudem kann die ALF aller Probanden durch die Tatsache beeinflusst worden sein, dass sie bis zum Zeitpunkt des

Belastungstests noch nie Erfahrung mit Gehen und/oder Laufen auf dem Laufband hatten. Allerdings erreichten alle Versuchspersonen 85% ihrer maximalen Herzfrequenz (HFmax).

Aufgrund der geringen Anzahl der DM2-Patienten, die eine gute Kognition zeigten (n=12), konnte kein Unterschied bezüglich der Biomarker der Neurodegeneration zwischen den Teilnehmern dieser Gruppe erfolgen.

Die Länge der hypertonen Krankheitsdauer wurde leider nicht erhoben. Dies kann hierbei als Limitation der Studie angesehen werden, denn mit zunehmender Krankheitsdauer steigt das Risiko für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen und der Alzheimer Demenz.

Da die Probanden auf einer nicht entlohnten Basis an der Studie teilnahmen, wurde es ihnen ermöglicht, auf die gesamten Ergebnisse ihrer Untersuchungen zurückzugreifen. Außerdem wurde ihnen ein Trainingsplan auf der Grundlage des Belastungstests angeboten. Es besteht bis dato die Möglichkeit, sich bei den Studienleitern zu melden, um Trainingsanpassungen vorzunehmen.

6. Zusammenfassung

Im Jahr 2019 lebten weltweit 463 Millionen Menschen mit der Diagnose Diabetes mellitus (DM). Für das Jahr 2045 wird die Zahl an Menschen mit DM schätzungsweise auf 700 Millionen steigen. Dies ist eine Zunahme von 37,5%. Ca. 90% aller DM Fälle macht der Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) aus. Außerdem geht aus epidemiologischen Studien hervor, dass DM-Erkrankte ein bis zu 2,5-fach höheres Risiko haben, an affektiven und kognitiven Störungen sowie an Alzheimer Demenz (AD) zu erkranken. In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Ausdauerleistungsfähigkeit (ALF) und der kognitiven Funktion bei DM2-Patienten untersucht.

Zu diesem Zweck wurden 76 Probanden in die Studie eingeschlossen: 54 DM2-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 58 ± 7 Jahren (29 Frauen, 25 Männer) und 22 gesunde Menschen im Alter von 54 ± 9 Jahren als Kontrollgruppe (13 Frauen, 9 Männer). An vier voneinander getrennten Untersuchungstagen nahmen die Probanden an der Studie wie folgt teil. Tag 1: Anamnese und körperliche Eingangsuntersuchung. Tag 2: Psychologische Testbatterie, in der unter anderem die exekutive Funktion anhand des STROOP-Tests gemessen wurde. Tag 3: Belastungstest auf dem Laufband, um die ALF und den Blutdruck zu erfassen. Tag 4: Lumbalpunktion zur Entnahme der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF oder auch Liquor genannt), um die Biomarker der Neurodegeneration (gesamtes- (t-tau), phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau) und das Beta-Amyloid mit 42 Aminosäuren (A β -42)) nachzuweisen.

Die wesentlichen Befunde der vorliegenden Studie lauten:

- Die kognitive Leistung war bei DM2-Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechter. Zeitliche Informationsverarbeitung bei DM2-Probanden: 253ms und Kontrollgruppe: 174ms. Perzentil-Rang (PR) bei DM2-Probanden: 15% und Kontrollgruppe: 26,5%.
- Sowohl der systolische als auch der mittlere arterielle Druck (MAD) waren in Ruhe und unter Belastung bei DM2-Probanden signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Systole in Ruhe: DM2-Probanden 140mmHg, Kontrollgruppe 124mmHg. MAD in Ruhe: DM2-Probanden 99mmHg, Kontrollgruppe 91mmHg. Es gab jedoch keinen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistung und dem Blutdruck in Ruhe bei beiden Gruppen.

- Die Biomarker der Neurodegeneration wurden bei beiden Gruppen in einem nicht pathologischen Bereich nachgewiesen. Allerdings zeigte sich das p-Tau bei DM2-Probanden mit einer niedrigen kognitiven Leistung (DM2<25PR) tendenziell erhöht im Vergleich zu DM2-Probanden mit einer guten kognitiven Leistung (DM2>25PR) und zur Kontrollgruppe. Beta-Amyloid (A β -42 in pg/ml): DM2<25PR 1302, DM2>25PR 1193, Kontrolle 1340. Gesamtes Tau-Protein (t-Tau in pg/ml): DM2<25PR 354, DM2>25PR 308, Kontrolle 382. Phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau in pg/ml): DM2<25PR 48, DM2>25PR 40, Kontrolle 40.
- DM2-Erkrankte, die eine unterdurchschnittliche ALF aufweisen (DM2-U-ALF), haben eine ähnlich schlechte kognitive Leistung wie DM2-Erkrankte mit einer durchschnittlichen ALF (DM2-D-ALF). Zeitliche Informationsverarbeitung bei DM2-U-ALF: 246ms, DM2-D-ALF: 263ms.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass erstens DM2 zu einer kognitiven Beeinträchtigung führt. Zweitens zeigte sich, dass DM2-Patienten eine Hypertonie aufweisen, die wiederum ein Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Störungen und einer AD ist. Ferner konnte der Einfluss der ALF auf die exekutive Funktion bei DM2-Patienten nicht beobachtet werden.

Im Hinblick auf zukünftige Untersuchungen sollte der Zusammenhang zwischen DM2, körperlicher Aktivität und kognitiver Leistung über einen langen Zeitraum geprüft werden. Diese Untersuchung könnte sowohl im Rahmen des Ausdauer- als auch des Krafttrainings (oder eine Kombination aus beiden Trainingsreizen) bei DM2-Erkrankten erfolgen, um zu überprüfen, ob eine bessere kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit bei Diabetikern kognitiven Beeinträchtigungen und gegebenenfalls auch der Entwicklung von Alzheimer Demenz entgegenwirken kann.

7. Zusammenfassung in englischer Sprache

In 2019, 463 million people worldwide were living with the diagnosis diabetes mellitus (DM). It is estimated that the number of people with DM will rise to 700 million by 2045. This is an increase of 37.5%. Diabetes mellitus type 2 (DM2) accounts for about 90% of all DM cases. In addition, epidemiological studies show that DM sufferers have up to 2.5 times the risk of developing affective and cognitive disorders and Alzheimer's disease (AD). The present study investigated the relationship between endurance capacity (ALF) and cognitive function in DM2 patients.

For this purpose 76 subjects were included in the study: 54 DM2 patients with an average age of 58 ± 7 years (29 women, 25 men) and 22 healthy people aged 54 ± 9 years as control group (13 women, 9 men). On four separate examination days, the subjects participated in the study as follows. Day 1: Medical history and initial physical examination. Day 2: Psychological test battery, in which, among other things, executive function was measured using the STROOP test. Day 3: Exercise test on the treadmill to measure ALF and blood pressure. Day 4: Lumbar puncture to collect cerebrospinal fluid (CSF or liquor) to detect neurodegeneration biomarkers (total (t-tau), phosphorylated tau protein (p-tau) and beta-amyloid with 42 amino acids (A β -42)).

The main findings of the present study are:

- Cognitive performance was significantly worse in DM2 subjects compared to the control group. Temporal information processing in DM2 subjects: 253ms and control group: 174ms. Percentile rank (PR) in DM2 subjects: 15% and control group: 26.5%.
- Both systolic and mean arterial pressure (MAD) at rest and under stress were significantly higher in DM2 subjects than in the control group. Systole at rest: DM2 subjects 140mmHg, control group 124mmHg. MAD at rest: DM2 subjects 99mmHg, control group 91mmHg. However, there was no correlation between cognitive performance and blood pressure at rest in either group.
- The biomarkers of neurodegeneration were detected in both groups in a non-pathological range. However, p-tau in DM2 subjects with low cognitive performance (DM2<25PR) tended to be elevated compared to DM2 subjects with good cognitive performance (DM2>25PR) and the control group. Beta-amyloid (A β -42 in pg/ml): DM2<25PR 1302, DM2>25PR 1193, control 1340. Total tau protein (t-tau in pg/ml):

DM2<25PR 354, DM2>25PR 308, control 382 Phosphorylated tau protein (p-tau in pg/ml): DM2<25PR 48, DM2>25PR 40, control 40.

- DM2 patients with below average ALF (DM2-U-ALF) have a similarly poor cognitive performance as DM2 patients with average ALF (DM2-D-ALF). Temporal information processing for DM2-U-ALF: 246ms, DM2-D-ALF: 263ms.

These results indicate that firstly DM2 leads to cognitive impairment. Secondly, DM2 patients were found to have hypertension, which in turn is a risk factor for the development of cognitive impairment and AD. Furthermore, the influence of ALF on executive function could not be observed in DM2 patients.

With regard to future studies, the relationship between DM2, physical activity and cognitive performance should be examined over a long period of time. This study could be conducted in the context of both endurance and strength training (or a combination of both training stimuli) in DM2 patients to examine whether improved cardiovascular performance in diabetics can counteract cognitive impairment and possibly also the development of Alzheimer's disease.

8. Literaturverzeichnis

Aarsland, D., Sardahaee, F.S., Anderssen, S., Ballard, C; Alzheimer's Society Systematic Review group. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health*. 2010; 14: 386-395

Abell, J.G., Kivimäki, M., Dugravot, A., Tabak, A.G., Fayosse, A., Shipley, M., Sabia, S. Singh-Manoux, A. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3119-3125

Aberg, M.A., Aberg, N.D., Palmer, T.D., Alborn, A.M., Carlsson-Skwirut, C., Bang, P., Rosengren, L.E., Olsson, T., Gage, F.H., Eriksson, P.S. IGF-I has a direct proliferative effect in adult hippocampal progenitor cells. *Mol Cell Neurosci*. 2003; 24: 23-40

Agren-Wilsson, A., Lekman, A., Sjöberg, W., Rosengren, L., Blennow, K., Bergenheim, A.T., Malm, J. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2007; 116; 333-339

Albai, O., Frandes, M., Timar, R., Roman, D., Timar, B. Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; 15: 167-175

Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. 1911

Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*. 2019; 15: 321-387

An, Y., Varma, V.R., Varma, S., Casanova, R., Dammer, E., Pletnikova, O., Chia, C.W., Egan, J.M., Ferrucci, L., Troncoso, J., Levey, A.I., Lah, J., Seyfried, N.T., Legido-Quigley, C., O'Brien, R., Thambisetty, M. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14: 318-329

Andreasen, N., Minthon, L., Davidsson, P., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Winblad, B., Blennow, K. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol*. 2001; 58: 373-379

Andreasen, N., Vanmechelen, E., Van de Voorde, A., Davidsson, P., Hesse, C., Tarvonen, S., Råihä, I., Sourander, L., Winblad, B., Blennow, K. Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 298-305

Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., Jones, E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011; 9770: 1019-1031

Barbagallo, M., Dominguez, L.J. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*. 2014; 5: 889-893

- Beck, K.D., Powell-Braxton, L., Widmer, H.R., Valverde, J., Hefti, F. IGF-1 gene disruption results in reduced IGF brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin containing-neurons. *Neuron*. 1995; 14: 717-730
- Begum, A.N., Yang, F., Teng, E., Hu, S., Jones, M.R., Rosario, E.R., Beech, W., Hudspeth, B., Ubeda, O.J., Cole, G.M., Frautschy, S.A. Use of copper and insulin-resistance to accelerate cognitive deficits and synaptic protein loss in a rat Abeta-infusion Alzheimer's disease model. *J Alzheimers Dis*. 2008; 15: 625-640
- Behl, Y., Krothapalli, P., Desta, T., DiPiazza, A., Roy, S., Graves, D.T. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor-alpha production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 2008; 172: 1411-1418
- Bingham, E.M., Hopkins, D., Smith, D., Pernet, A., Hallet, W., Reed, L., Mardsen, P.K., Amiel, S.A. The role of insulin in human brain glucose metabolism: An 18 fluoro-desoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2002; 51: 3384-3390
- Biessels, G.J., Kappelle, L.J; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans*. 2005; 33: 1041-1044.
- Black, J.E., Isaacs, K.R., Anderson, B.J., Alcantara, A.A., Greenough, W.T. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci*. 1990; 87: 5568-5572
- Blennow, K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004; 1: 213-225.
- Blennow, K., Zetterberg, H., Fagan, A.M. Fluid biomarkers in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2: a006221
- Blennow, K., Wallin, A., Agren, H., Spenger, C., Siegfried, J., Vanmechelen, E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*. 1995; 26: 231-245
- Blum, D., Buée, L. Alzheimer's disease risk, obesity and tau: is insulin resistance guilty? *Expert Rev Neurother*. 2013; 13: 461-463
- Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14: 377-381
- Borg, G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*. 1990; 16: 55-58
- Boulé, N.G., Haddad, E., Kenny, G.P., Wells, G.A., Sigal, R.J. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001; 286: 1218-1227

- Boulé, N.G., Kenny, G.P., Haddad, E., Wells, G.A., Sigal, R.J. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003; 46: 1071-1081
- Brinkert, W., Rommes, J.H., Bakker, J. Lactate measurements in critically ill patients with a hand-held analyser. *Intensive Care Med*. 1999; 966-969
- Brinkmann, C., Schäfer, L., Masoud, M., Latsch, J., Lay, D., Bloch, W., Brixius, K. Effects of Cycling and Exergaming on Neurotrophic Factors in Elderly Type 2 Diabetic Men - A Preliminary Investigation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 125: 436-440
- Brooks, G.A. Lactate shuttle -- between but not within cells? *J Physiol*. 2002; 541:333-334
- Bruce, D.G., Davis, W.A., Casey, G.P., Starkstein, S.E., Clarnette, R.M., Foster, J.K., Almeida, O.P., Davis, T.M. Predictors of Cognitive Impairment and Dementia in Older People With Diabetes. *Diabetologia*. 2008; 2: 241-248
- Brundel, M., van den Heuvel, M., de Bresser, J., Kappelle, L.J., Biessels, G.J.; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes. *J Neurol Sci*. 2010; 299: 126-130
- Bürger, K., Ewers, M., Pirttilä, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S.J., De Bernardis, J., Kerkman, D., McCulloch, C., Soininen, H., Hampel, H. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129: 3035-3041
- Cacciatore, F., Abete, P., Ferrara, N., Paolisso, G., Amato, L., Canonico, S., Maggi, S., Varricchio, M., Rengo, F. The Role of Blood Pressure in Cognitive Impairment in an Elderly Population. *Osservatorio Geriatrico Campano Group*. 1997; 15: 135-142
- Cai, Z., Xiao, M., Chang, L., Yan, L.J. Role of insulin resistance in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*. 2015; 30: 839-851
- Callisaya, M.L., Beare, R., Moran, C., Phan, T., Wang, W., Srikanth, V.K. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study. *Diabetologia*. 2019; 62: 448-458
- Carro, E., Torres-Aleman, I. The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2004; 490: 127-133
- Carro, E., Nuñez-Busiguina, S., Torres-Aleman, I. Circulating insulin-like growth factor mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci*. 2000; 20: 2926-2933
- Castellani, R.J., Plascencia-Villa, G., Perry, G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. *Lab Invest*. 2019; 99: 958-970
- Chatterjee, S., Peters, S.A., Woodward, M., Mejia Arango, S., Batty, G.D., Beckett, N., Beiser, A., Borenstein, A.R., Crane, P.K., Haan, M., Hassing, L.B., Hayden, K.M., Kiyohara,

- Y., Larson, E.B., Li, C.Y., Ninomiya, T., Ohara, T., Peters, R., Russ, T.C., Seshadri, S., Strand, B.H., Walker, R., Xu, W., Huxley, R.R. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016; 39: 300-307
- Chen, R.H., Jiang, X.Z., Zhao, X.H., Qin, Y.L., Gu, Z., Gu, P.L., Zhou, B., Zhu, Z.H., Xu, L.Y., Zou, Y.F. Risk factors of mild cognitive impairment in middle aged patients with type 2 diabetes: a cross-section study. *Ann Endocrinol*. 2012; 73: 208-212
- Chen, Y., Zhou, K., Wang, R., Liu, Y., Kwak, Y.D., Ma, T., Thompson, R.C., Zhao, Y., Smith, L., Gasparini, L., Luo, Z., Xu, H., Liao, F.F. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci*. 2009; 106: 3907-3912
- Chen, Z., Liu, C., Zhang, J., Relkin, N. Li, Yanfeng. Cerebrospinal fluid A β 42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Fluids Barriers CNS*. 2017; 14: 13-25
- Chen, Z., Zhong, C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. 2013; 108: 21-43
- Cherbuin, N., Sachdev, P., Anstey, K.J. Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study. *Neurology*. 2012; 79: 1019-1026
- Choi, C.S., Kim, Y.B., Lee, F.N., Zabolotny, J.M., Kahn, B.B., Youn, J.H. Lactate induces insulin resistance in skeletal muscle by suppressing glycolysis and impairing insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283: 233-240
- Ciudin, A., Espinosa, A., Simó-Servat, O., Ruiz, A., Alegret, M., Hernández, C., Boada, M., Simó, R. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment. *J Diabetes Complications*. 2017; 31: 1272-1274
- Clark, C.M., Davatzikos, C., Borthakur, A., Newberg, A., Leight, S., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. Biomarkers for early detection of Alzheimer pathology. *Neurosignals*. 2008; 16: 11-18
- Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K. *Innere Medizin*. 6. Auflage. Elsevier GmbH, München. 2009; 1166-1175
- Cohen, N.D., Dunstan, D.W., Robinson, C., Vulikh, E., Zimmet, P.Z., Shaw, J.E. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79: 405-411
- Craft, S., Watson, G.S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 169-178
- Craft, S., Dagogo-Jack, S.E., Wiethop, B.V., Murphy, C., Nevins, R.T., Fleischman, S., Rice, V., Newcomer, J.W., Cryer, P.E. Effects of hyperglycemia on memory and hormone levels in dementia of the Alzheimer type: a longitudinal study. *Behav Neurosci*. 1993; 107: 926-940

Crane, P.K., Walker, R., Hubbard, R.A., Li, G., Nathan, D.M., Zheng, H., Haneuse, S., Craft, S., Montine, T.J., Kahn, S.E., McCormick, W., McCurry, S.M., Bowen, J.D., Larson, E.B. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 540-548

Cukiermann, T., Gerstein, H.C., Williamson, J.D. Cognitive decline and dementia in Diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005; 48: 2460-2469

Cukierman-Yaffe, T., Gerstein, H.C., Williamson, J.D., Lazar, R.M., Lovato, L., Miller, M.E., Coker, L.H., Murray, A., Sullivan, M.D., Marcovina, S.M., Launer, L.J; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care.* 2009; 32: 221-226

Daly, R.M., Dunstan, D.W., Owen, N., Jolley, D., Shaw, J.E., Zimmet, P.Z. Does high-intensity resistance training maintain bone mass during moderate weight loss in older overweight adults with type 2 diabetes? *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1703-1712

Degen, C., Toro, P., Schönknecht, P., Sattler, C., Schröder, J. Diabetes mellitus Type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2016; 240: 42-46

den Heijer, T., Vermeer, S.E., van Dijk, E.J., Prins, N.D., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Breteler, M.M. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia.* 2003; 46: 1604-1610

De Felice, F.G., Lourenco, M.V., Ferreira, S. How Diabetes develop Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2014; 10: 26-32

De Felice, F.G., Vieira, M.N., Bomfim, T.R., Decker, H., Velasco, P.T., Lambert, M.P., Viola, K.L., Zhao, W.Q., Ferreira, S.T., Klein, W.L. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106: 1971-1976

De Felice, F.G., Wu, D., Lambert, M.P., Fernandez, S.J., Velasco, P.T., Lacor, P.N., Bigio, E.H., Jerecic, J., Acton, P.J., Shughrue, P.J., Chen-Dodson, E., Kinney, G.G., Klein, W.L. Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by A beta oligomers. *Neurobiol Aging.* 2008; 29: 1334-1347

de la Monte, S.M. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24: 1954-1960

de la Monte, S.M. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep.* 2009; 42: 475-481

de la Monte, S.M., Wands, J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2: 1101-1113

de la Monte, S.M., Tong, M., Lester-Coll, N., Plater, M. Jr., Wands, J.R. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006; 10: 89-109

Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Die Bestandsaufnahme. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Duarte, A.I., Proenca, T., Oliveira, C.R., Santos, M.S., Rego, A.C. Insulin restores metabolic function in cultured cortical neurons subjected to oxidative stress. *Diabetes.* 2006; 55: 2863-2870

Eghbalzadeh, K., Brixius, K., Bloch, W., Brinkmann, C. Skeletal muscle nitric oxide (NO) synthases and NO-signaling in "diabesity"--what about the relevance of exercise training interventions? *Nitric Oxide.* 2014; 37: 28-40

El Khoury, N.B., Gratuze, M., Papon, M.A., Bretteville, A., Planel, E. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8: 22

Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Woods, J.A., McAuley, E., Kramer, A.F. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci.* 2011; 108: 3017-3022

Espeland, M.A., Lipska, K., Miller, M.E., Rushing, J., Cohen, R.A., Verghese, J., McDermott, M.M., King, A.C., Strotmeyer, E.S., Blair, S.N., Pahor, M., Reid, K., Demons, J., Kritchevsky, S.B; LIFE Study Investigators. Effects of Physical Activity Intervention on Physical and Cognitive Function in Sedentary Adults With and Without Diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72: 861-866

Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C.J., Palmer, T.D. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003; 18: 2803-2812

Faraci, F.M., Baumbach, G.L., Heistad, D.D. Cerebral circulation: humoral regulation and effects of chronic hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 1990; 1: 53-57

Faraco, G., Park, L., Zhou, P., Luo, W., Paul, S.M., Anrather, J., Iadecola, C. Hypertension enhances A β -induced neurovascular dysfunction, promotes β -secretase activity, and leads to amyloidogenic processing of APP. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36: 241-252

Feinkohl, I., Price, J.F., Strachan, M.W., Frier, B.M. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 7: 46

Feinkohl, I., Aung, P.P., Keller, M., Robertson, C.M., Morling, J.R., McLachlan, S., Deary, I.J., Frier, B.M., Strachan, M.W., Price, J.F; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care.* 2014; 37: 507-515

- Fogari, R., Mugellini, A., Zoppi, A., Derosa, G., Pasotti, C., Fogari, E., Preti, P. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 2003; 17: 781-785
- Folch, J., Olloquequi, J., Ettcheto, M., Busquets, O., Sánchez-López, E., Cano, A., Espinosa-Jiménez, T., García, M.L., Beas-Zarate, C., Casadesús, G., Bulló, M., Auladell, C., Camins, A. The Involvement of Peripheral and Brain Insulin Resistance in Late Onset Alzheimer's Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 236
- Frankfort, S.V., Tulner, L.R., Van Campen, J.P., Verbeeken, M.M., Jansen, R.W., Beijnen, J.H. Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. *Curr Clin Pharmacol*. 2008; 3: 123-131
- Ginsberg, S.D., Che, S., Counts, S.E., Mufson, E.J. Shift in the ratio of three-repeat tau and four-repeat tau mRNAs in individual cholinergic basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2006; 96: 1401-1408
- Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991; 349: 704-706
- Gold, S.M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruehl, H., Tsui, W., Richardson, S., Javier, E., Convit, A. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 711-719
- Gordon, B.A., Blazey, T.M., Su, Y., Hari-Raj, A., Dincer, A., Flores, S., Christensen, J., McDade, E., Wang, G., Xiong, C., Cairns, N.J., Hassenstab, J., Marcus, D.S., Fagan, A.M., Jack, C.R. Jr., Hornbeck, R.C., Paumier, K.L., Ances, B.M., Berman, S.B., Brickman, A.M., Cash, D.M., Chhatwal, J.P., Correia, S., Förster, S., Fox, N.C., Graff-Radford, N.R., la Fougère, C., Levin, J., Masters, C.L., Rossor, M.N., Salloway, S., Saykin, A.J., Schofield, P.R., Thompson, P.M., Weiner, M.M., Holtzman, D.M., Raichle, M.E., Morris, J.C., Bateman, R.J., Benzinger, T.L.S. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 241-250
- Gottesman, R.F., Schneider, A.L., Zhou, Y., Coresh, J., Green, E., Gupta, N., Knopman, D.S., Mintz, A., Rahmim, A., Sharrett, A.R., Wagenknecht, L.E., Wong, D.F., Mosley, T.H. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*. 2017; 317: 1443-1450
- Gough, S., Manley, S., Stratton, I. HbA1c in Diabetes. Case studies using IFCC units. Wiley-Blackwell. 2010. 2-4
- Gudala, K., Bansal, D., Schifano, F., Bhansali, A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig*. 2013; 4: 640-650

- Guo, Z., Fratiglioni, L., Winblad, B., Viitanen, M. Blood Pressure and Performance on the Mini-Mental State Examination in the Very Old. Cross-sectional and Longitudinal Data From the Kungsholmen Project. 1997; 145: 1106-1113
- Gupta, A., Bisht, B., Dey, C.S. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology*. 2011; 60: 910-920
- Gustafson, D.R., Skoog, I., Rosengren, L., Zetterberg, H., Blennow, K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 461-464
- Haan, M.N., Mungas, D.M., Gonzalez, H.M., Ortiz, T.A., Acharya, A., Jagust, W.J. Prevalence of dementia in older latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 169-177
- Hamson, D.K., Wainwright, S.R., Taylor, J.R., Jones, B.A., Watson, N.V., Galea, L.A. Androgens increase survival of adult-born neurons in the dentate gyrus by an androgen receptor-dependent mechanism in male rats. *Endocrinology*. 2013; 154: 3294-3304
- Hayashino, Y., Jackson, J.L., Fukumori, N., Nakamura, F., Fukuhara, S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 98: 349-360
- Heni, M., Kullmann, S., Preissl, H., Fritsche, A., Häring, H.U. Impaired insulin action in human brain: causes and metabolic consequences. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2015; 11: 701-711
- Herholz, K., Buskies, W., Rist, M., Pawlik, G., Hollmann, W., Heiss, W.D. Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *J Neurol*. 1987; 234: 9-13
- Hillmann, C.H., Erickson, K.I., Kramer, A.F. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9: 58-65
- Hölscher, C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signalling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer's disease. *Biochem Soc Trans*. 2011; 39: 891-897
- Hong, M., Lee, V.M. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem*. 1997; 272: 19547-19553
- Hong, M., Zhukareva, V., Vogelsberg-Ragaglia, V., Wszolek, Z., Reed, L., Miller, B.I., Geschwind, D.H., Bird, T.D., McKeel, D., Goate, A., Morris, J.C., Wilhelmsen, K.C., Schellenberg, G.D., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M. Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17. *Science*. 1998; 282: 1914-1917
- Hoyer, S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol*. 2004; 490: 115-125

- Hoyer, S., Lannert, H., Nöldner, M., Chatterjee, S.S. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *J Neural Transm (Vienna)*. 1999; 106: 1171-1188
- Huang, T.J., Verkhatsky, A., Fernhough, P. Insulin enhances mitochondrial inner membrane potential and increases ATP levels through phosphoinositide 3-kinase in adult sensory neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2005; 28: 42-54
- Imfeld, P., Bodmer, M., Jick, S.S., Meier, C.R. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: 916-921
- Intlekofer, K.A., Cotman, C.W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2013; 57: 47-55
- Jacobson AM. Diabetes and cognitive performance: a story that is still unfolding. *Diabetologia*. 2011; 54: 1593-1595
- Jayaraman, A., Pike, C.J. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions. *Curr Diab Rep*. 2014; 14: 476
- Jellinger, K.A. Alzheimer 100 - highlights in the history of Alzheimer research. *Journal of Neural Transmission*. 2006; 113: 1603-1623
- Jeppsson, A., Zetterberg, H., Blennow, K., Wikkelso, C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology*. 2013; 80: 1385-1392
- Juel, C., Holten, M.K., Dela, F. Effects of strength training on muscle lactate release and MCT1 and MCT4 content in healthy and type 2 diabetic humans. *J Physiol*. 2004; 556: 297-304
- Kang, J., Lemaire, H.G., Unterbeck, A., Salbaum, J.M., Masters, C.L., Grzeschik, K.H., Multhaup, G., Beyreuther, K., Müller-Hill, B. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 1987; 19: 733-736
- Kapaki, E.N., Paraskevas, G.P., Tzerakis, N.G., Sfagos, C., Seretis, A., Kararizou, E., Vassilopoulos, D. Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 168-173
- Kayed, R. Anti-tau oligomers passive vaccination for the treatment of Alzheimer disease. *Hum Vaccin*. 2010; 6: 931-935.
- Khodabandehloo, H., Gorgani-Firuzjaee, S., Panahi, G., Meshkani, R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Transl Res*. 2016; 167: 228-256

- Kodama, S., Horikawa, C., Fujihara, K., Yoshizawa, S., Yachi, Y., Tanaka, S., Ohara, N., Matsunaga, S., Yamada, T., Hanyu, O., Sone, H. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2014; 15: 202-214
- Kraemer, B.C., Zhang, B., Leverenz, J.B., Thomas, J.H., Trojanowski, J.Q., Schellenberg, G.D. Neurodegeneration and defective neurotransmission in a *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 19: 9980-9985
- Kuwabara, T., Kagalwala, M.N., Onuma, Y., Ito, Y., Warashina, M., Terashima, K., Sanosaka, T., Nakashima, K., Gage, F.H., Asashima, M. Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol Med.* 2011; 3: 742-754
- Lacroix, M.C., Badonnel, K., Meunier, N., Tan, F., Schlegel-Le, Poupon, C., Durieux, D., Monnerie, R., Baly, C., Congar, P., Salesse, R., Caillol, M. Expression of insulin system in olfactory epithelium: first approximations to its role and regulation. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20: 1176-1190
- Lane, C.A., Hardy, J., Schott, J.M. Alzheimer's disease. *EAN.* 2017; 59-70
- Larsson, E.B., Wang, L., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Crane, P., Kukull, W. Exercise is associate with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 73-81
- Lautenschlager, N.T., Cox, K.L., Flicker, L., Foster, J.K., van Bockxmeer, F.M., Xiao, J., Greenop, K.R., Almeida, O.P. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300: 1027-1037
- Lester-Coll, N., Rivera, E.J., Soscia, S.J., Doiron, K., Wands, J.R., de la Monte, S.M. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006; 9: 13-33
- Li, J., Cesari, M., Liu, F., Dong, B., Vellas, B. Effects of Diabetes Mellitus on Cognitive Decline in Patients with Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Can J Diabetes.* 2017; 41: 114-119
- Li, J., Deng, J., Sheng, W., Zuo, Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012; 101: 564-574
- Li, J., Zhang, M., Xu, Z.Q., Gao, C.Y., Fang, C.Q., Deng, J., Yan, J.C., Wang, Y.J., Zhou, H.D. Vascular risk aggravates the progression of Alzheimer's disease in a Chinese cohort. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20: 491-500
- Li, W., Huang, E. An Update on Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2016; 53: 393-402

- Li, Z.G., Zhang, W., Sima, A.A. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes*. 2007; 56: 1817-1824
- Lin, T.W., Shih, Y.H., Chen, S.J., Lien, C.H., Chang, C.Y., Huang, T.Y., Chen, S.H., Jen, C.J., Kuo, Y.M. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2015; 118: 189-197
- Lim, T.S., Choi, J.Y., Park, S.A., Youn, Y.C., Lee, H.Y., Kim, B.G., Joo, I.S., Huh, K., Moon, S.Y. Evaluation of coexistence of Alzheimer's disease in idiopathic normal pressure hydrocephalus using ELISA analyses for CSF biomarkers. *BMC Neurol*. 2014; 14: 66-71
- Lin, T.W., Shih, Y.H., Chen, S.J., Lien, C.H., Chang, C.Y., Huang, T.Y., Chen, S.H., Jen, C.J., Kuo, Y.M. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2015; 118: 189-197
- Little, J.P., Gillen, J.B., Percival, M.E., Safdar, A., Tarnopolsky, M.A., Punthakee, Z., Jung, M.E., Gibala, M.J. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011; 6: 1554-1560
- Liu, H.L., Zhao, G., Zhang, H., Shi, L.D. Long-term Treadmill Exercise Inhibits the Progression of Alzheimer's Disease-Like Neuropathology in the Hippocampus of APP/PS1 Transgenic Mice. *Behav Brain Res*. 2013; 256: 261-272
- Lye, T., Shores, E.A. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: A Review. *Neuropsychol Rev* 10. 2000; 115-129
- Ma, F., Wu, T., Miao, R., Xiao, Y.Y., Zhang, W., Huang, G. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *J Alzheimers Dis*. 2015; 43: 1441-1449
- Manschot, S.M., Biessels, G.J., de Valk, H., Algra, A., Rutten, G.E., van der Grond, J., Kappelle, L.J: Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. *Diabetologia*. 2007; 50: 2388-2397
- Martín, E.D., Sánchez-Perez, A., Trejo, J.L., Martín-Aldana, J.A., Cano Jaimez, M., Pons, S., Acosta Umazor, C., Menes, L., White, M.F., Burks, D.J. IRS-2 Deficiency impairs NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Cereb Cortex*. 2012; 22: 1717-1727
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.K., van der Flier, W.M., Blankenstein, M.A., Ewers, M., Rich, K., Kaiser, E., Verbeek, M., Tsolaki, M., Mulugeta, E., Rosén, E., Aarsland, D., Visser, P.J., Schröder, J., Marcusson, J., de Leon, M., Hampel, H., Scheltens, P., Pirttilä, T., Wallin, A., Jönhagen, M.E., Minthon, L., Winblad, B., Blennow, K. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009; 302: 385-393
- McKee, A.C., Daneshvar, D.H., Alvarez, V.E., Stein, T.D. The neuropathology of sport. *Acta Neuropathol*. 2014; 127: 29-51

Miyajima, M., Nakajima, M., Ogino, I., Miyata, H., Motoi, Y., Arai, H. Soluble amyloid precursor protein α in the cerebrospinal fluid as a diagnostic and prognostic biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 236-242

Moffat, S.D., Resnick, S.M. Long-term measures of free testosterone predict regional cerebral blood flow patterns in elderly men. *Neurobiol Aging.* 2007; 28: 914-920

Moloney, A.M., Griffin, R.J., Timmons, S., O'Connor, R., Ravid, R., O'Neill, C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling. *Neurobiol Aging.* 2010; 31: 224-243

Moran, C., Beare, R., Phan, T.G., Bruce, D.G., Callisaya, M.L., Srikanth, V. Type 2 Diabetes Mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology* 2015; 85:1123-1130

Moran, C., Phan, T.G., Chen, J., Blizzard, L., Beare, R., Venn, A., Münch, G., Wood, A.G., Forbes, J., Greenaway, T.M., Pearson, S., Srikanth, V. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care.* 2013; 36: 4036-4042

Munshi, M., Grande, L., Hayes, M., Ayres, D., Suhl, E., Capelson, R., Lin, S., Milberg, W., Weinger, K. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1794-1799

Neve, R.L., Harris, P., Kosik, K.S., Kurnit, D.M., Donlon, T.A. Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain Res.* 1986; 3: 271-280.

Neumann, K.F., Rojo, L., Navarrete, L.P., Farías, G., Reyes, P., Maccioni, R.B. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. *Curr Alzheimer Res.* 2008; 5: 438-447

Niemantsverdriet, E., Feyen, B.F.E., Le Bastard, N., Martin, J.J., Goeman, J., De Deyn, P.P., Bjerke, M., Engelborghs, S. Added Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Differential Dementia Diagnosis in an Autopsy-Confirmed Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease* . 2018; 63 :373–381

Nooyens, A.C., Baan, C.A., Spijkerman, A.M., Verschuren, W.M. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1964-1969

O'Brien, R.J., Wong, P.C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34: 185-204

Obulesu, M., Venu, R., Somashekhar, R. Tau mediated neurodegeneration: an insight into Alzheimer's disease pathology. *Neurochem Res.* 2011; 36: 1329-1335

Occupational Medicine. 2017; 67: 404-405.

Okada, S., Hiuge, A., Makino, H., Nagumo, A., Takaki, H., Konishi, H., Goto, Y., Yoshimasa, Y., Miyamoto, Y. Effect of exercise intervention on endothelial function and

incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17: 828-833

Opitz, D., Lenzen, E., Schiffer, T., Hermann, R., Hellmich, M., Bloch, W., Brixius, K., Brinkmann, C. Endurance training alters skeletal muscle MCT contents in T2DM men. *Int J Sports Med.* 2014; 35: 1065-1071

Ott, A., Stolk, R.P., van Harskamp, F., Pols, H.A., Hofman, A., Breteler, M.M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999; 53: 1937-1942

Pagano, R.R. *Understanding Statistics in the Behavioral Sciences.* 9. Edition. Wadsworth Cengage Learning. 2010; 54

Pedersen, B.K. The disease of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *Exp Physiol* 2009; 4: 1153-1160

Peila, R., Rodriguez, B.L., Launer, L.J.; Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes.* 2002; 51: 1256-1262

Perreault, M., Marette, A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med.* 2001; 7: 1138-1143

Phielix, E., Meex, R., Moonen-Kornips, E., Hesselink, M.K., Schrauwen, P. Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia.* 2010; 8: 1714-1721

Purnell, C., Gao, S., Callahan, C.M., Hendrie, H.C. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009; 23: 1-10

Pyykkö, O.T., Lumela, M., Rummukainen, J., Nerg, O., Seppälä, T.T., Herukka, S.K., Koivisto, A.M., Alafuzoff, I., Puli, L., Savolainen, S., Soininen, H., Jääskeläinen, J.E., Hiltunen, M., Zetterberg, H., Leinonen, V. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PLoS One.* 2014; 9: e 91974

Qiu, C., von Strauss, E., Fastbom, J., Winblad, B., Fratiglioni, L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol.* 2003 (b); 60: 223-228

Qiu, C., Winblad, B., Fastbom, J., Fratiglioni, L. Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD. *Neurology.* 2003 (a); 61: 655-660

Qiu, W.Q., Folstein, M.F. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging.* 2006; 27: 190-198

Rajan, K.B., Arvanitakis, Z., Lynch, E.B., McAninch, E.A., Wilson, R.S., Weuve, J., Barnes, L.L., Bianco, A.C., Evans, D.A. Cognitive decline following incident and preexisting diabetes mellitus in a population sample. *Neurology.* 2016; 87: 1681-1687

- Rao, P.M., Kelly, D.M., Jones, H. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013; 9: 479-493
- Rasgon, N.L., Kenna, H.A., Wroolie, T.E., Kelley, R., Silverman, D., Brooks, J., Williams, K.E., Powers, B.N., Hallmayer, J., Reiss, A. Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011; 32: 1942-1948
- Ravona-Springer, R., Heymann, A., Schmeidler, J., Moshier, E., Godbold, J., Sano, M., Leroith, D., Johnson, S., Preiss, R., Koifman, K., Hoffman, H., Silverman, J.M., Beeri, M.S. Trajectories in glycemic control over time are associated with cognitive performance in elderly subjects with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014; 9: 97384
- Redondo, M.T., Beltrán-Brotóns, J.L., Reales, J.M., Ballesteros, S. Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus patients and cognitively healthy older adults. *Exp Gerontol*. 2016; 83: 47-55
- Reger, M.A., Watson, G.S., Green, P.S., Wilkinson, C.W., Baker, L.D., Cholerton, B., Fishel, M.A., Plymate, S.R., Breitner, J.C., DeGroot, W., Mehta, P., Craft, S. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology*. 2008; 70: 440-448
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., Crook, T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*. 1982; 139: 1136-1139
- Reitz, C. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment *Arch Neurol*. 2007; 64: 1734–1740
- Riederer, P., Korczyn, A.D., Ali, S.S., Bajenaru, O., Choi, M.S., Chopp, M., Dermanovic-Dobrota, V., Grünblatt, E., Jellinger, K.A., Kamal, M.A., Kamal, W., Leszek, J., Sheldrick-Michel, T.M., Mushtaq, G., Meglic, B., Natovich, R., Pirtosek, Z., Rakusa, M., Salkovic-Petrisic, M., Schmidt, R., Schmitt, A., Sridhar, G.R., Vécsei, L., Wojszel, Z.B., Yaman, H., Zhang, Z.G., Cukierman-Yaffe, T. The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124: 1431-1454
- Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, AH., Takwoingi, Y., Flicker, L., Mason, SE., McShane, R. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Issue 6. Art. No.: CD008782.
- Rivera, E.J., Goldin, A., Fulmer, N., Tavares, R., Wands, J.R., de la Monte, S.M. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005; 8: 247-268
- Roberts, R.O., Knopman, D.S., Cha, R.H., Mielke, M.M., Pankratz, V.S. Boeve, B.F., Kantarci, K., Geda, Y.E., Jack Jr. C.R., Petersen, R.C., Lowe, V.J. Diabetes and Elevated Hemoglobin A1c Levels Are Associated With Brain Hypometabolism but Not Amyloid Accumulation. 2014; 55: 759-764

- Roberts, R.O., Knopman, D.S., Geda, Y.E., Cha, R.H., Pankratz, V.S., Baertlein, L., Boeve, B.F., Tangalos, E.G., Ivnik, R.J., Mielke, M.M., Petersen, R.C. Association of diabetes with amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2014; 10: 18-26
- Rojas Vega, S., Wahrmann, V., Strüder, H.K., Solera, A., Scheef, L. CODEX study 2019. Vorstellung des Posters in Busan, Korea
- Rojas Vega, S. Exercise your body optimize your brain: Effect of exercise on neuroplasticity related factors in humans. Monographie, German Sport University, Cologne, 2016
- Rojas Vega, S., Hollmann, W., Strüder, H.K. Influences of exercise and training on the circulating concentration of prolactin in humans. *J Neuroendocrinol.* 2012; 24: 395-402
- Rojas Vega, S., Strüder, H.K., Wahrmann, B.V., Bloch, W., Hollmann, W. Bicarbonate reduces serum prolactin increase induced by exercise to exhaustion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006; 38: 675-680
- Rosario, E.R., Carroll, J., Pike, C.J. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways. *Brain Res.* 2010; 1359: 281-290
- Schirinzi, T., Sancesario, G.M., Ialongo, C., Imbriani, P., Madeo, G., Toniolo, S., Martorana, A., Pisani, A. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Front Neurol.* 2015; 6: 86
- Schubert, M., Gautam, D., Surjo, D., Ueki, K., Baudler, S., Schubert, D., Kondo, T., Alber, J., Galldik, N., Küstermann, E., Arndt, S., Jacobs, A.H., Krone, W., Kahn, C.R., Brüning, J.C. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 3100-3105
- Schulz, K., Korz, V. Hippocampal testosterone relates to reference memory performance and synaptic plasticity in male rats. *Front Behav Neurosci.* 2010; 4: 187
- Seppälä, T.T., Nerg, O., Koivisto, A.M., Rummukainen, J., Puli, L., Zetterberg, H., Pyykkö, O.T., Helisalmi, S., Alafuzoff, I., Hiltunen, M., Jääskeläinen, J.E., Rinne, J., Soininen, H., Leinonen, V., Herukka, S.K. CSF Biomarkers for Alzheimer Disease Correlate With Cortical Brain Biopsy Findings. 2012; 20: 1568-15-75
- Shaw, L.M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C.M., Aisen, P.S., Petersen, R.C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol.* 2009; 65: 403-13
- Shingo, T., Gregg, C., Enwere, E., Fujikawa, H., Hassam, R., Geary, C., Cross JC, Weiss S. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science.* 2003; 299: 117-120
- Sivanesan, S., Tan, A., Rajadas, J. Pathogenesis of Abeta oligomers in synaptic failure. *Curr Alzheimer Res.* 2013; 10: 316-323

Sjögren, M., Vanderstichele, H., Agren, H., Zachrisson, O., Edsbagge, M., Wikkelsø, C., Skoog, I., Wallin, A., Wahlund, L.O., Marcusson, J., Nägga, K., Andreasen, N., Davidsson, P., Vanmechelen, E., Blennow, K. Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin Chem.* 2001; 47:1776-1781

Skoog, I., Nilsson, L., Persson, G., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L.A., Odén, A., Svanborg, A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996; 347: 141-145

Smith, M.A., Else, J.E., Paul, L., Foster, J.K., Walker, M., Wesnes, K.A., Riby, L.M. Functional Living in Older Adults With Type 2 Diabetes: Executive Functioning, Dual Task Performance, and the Impact on Postural Stability and Motor Control. *J Aging Health.* 2014; 26: 841-859

Steen, E., Terry, B.M., Rivera, E.J., Cannon, J.L., Neely, T.R., Tavares, R., Xu, X.J., Wands, J.R., de la Monte, S.M. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis.* 2005; 7: 63-80

Strachan, M.W.J. The brain as target organ in type 2 Diabetes: exploring the links with cognitive impairments and dementia. *Diabet. Med.* 2011; 28: 141-147

Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., Hadden, D., Turner, R.C., Holman, R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405-412.

Striebel, HW. 2009. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin.* 7 Auflage. Schattauer, ISBN: 978-3-7945-2635-2. Seite 169

Swain, R.A., Harris, A.B., Wiener, E.C., Dutka, M.V., Morris, H.D., Theien, B.E., Konda, S., Engberg, K., Lauterbur, P.C., Greenough, W.T. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience.* 2003; 117: 1037-1046

Takeda, S., Sato, N., Rakugi, H., Morishita, R. Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function. *Mol Biosyst.* 2011; 7: 1822-1827

Talbot, K., Wang, H.Y., Kazi, H., Han, L.Y., Bakshi, K.P., Stucky, A., Fuino, R.L., Kawaguchi, K.R., Samoyedny, A.J., Wilson, R.S., Arvanitakis, Z., Schneider, J.A., Wolf, B.A., Bennett, D.A., Trojanowski, J.Q., Arnold, S.E. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012; 122: 1316-1338

Teixeira-Lemos, E., Nunes, S., Teixeira, F., Reis, F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 12

Tsai, A., Malek-Ahmadi, M., Kahlon, V., Sabbagh, M.N. Differences in Cerebrospinal Fluid Biomarkers between Clinically Diagnosed Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2014; 30:4

Tumminia, A., Vinciguerra, F., Parisi, M., Frittitta, L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19

Umegaki, H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1011-1019

Vaynman, S., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. 2004; 20: 2580-2590

Viola, K.L., Velasco, P.T., Klein, W.L. Why Alzheimer's is a disease of memory: the attack on synapses by A beta oligomers (ADDLs). *J Nutr Health Aging*. 2008; 12: 51-57

Visser, P.J., Verhey, F., Knol, D.L., Scheltens, P., Wahlund, L.O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, A.K., Hampel, H., Bürger, K., Pirttila, T., Soininen, H., Rikkert, M.O., Verbeek, M.M., Spuru, L., Blennow, K. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 619-627

Watanabe, T., Yamagata, N., Takasaki, K., Sano, K., Hayakawa, K., Katsurabayashi, S., Egashira, N., Mishima, K., Iwasaki, K., Fujiwara, M. Decreased acetylcholine release is correlated to memory impairment in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2009; 1249: 222-228

Watson, G.S., Craft, S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2003; 17: 27-45

Weinstock, M., Shoham, S. Rat models of dementia based on reductions in regional glucose metabolism, cerebral blood flow and cytochrome oxidase activity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004; 111: 347-366

Willette, A.A., Modanlo, N., Kapogiannis, D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Insulin resistance predicts medial temporal hypermetabolism in mild cognitive impairment conversion to Alzheimer disease. *Diabetes*. 2015; 64: 1933-1940

Williamson, J.D., Launer, L.J., Bryan, R.N., Coker, L.H., Lazar, R.M., Gerstein, H.C., Murray, A.M., Sullivan, M.D., Horowitz, K.R., Ding, J., Marcovina, S., Lovato, L., Lovato, J., Margolis, K.L., Davatzikos, C., Barzilay, J., Ginsberg, H.N., Linz, P.E., Miller, M.E; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Investigators. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 324-333

- Wisse LE, de Bresser J, Geerlings MI, Reijmer YD, Portegies ML, Brundel M, Kappelle LJ, van der Graaf Y, Biessels GJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group; SMART-MR Study Group. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. *J Neurol Sci.* 2014; 344: 32-36
- Yaffe, K., Blackwell, T., Whitmer, R.A., Krueger, K., Barrett, Connor. E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging.* 2006; 10: 293-295
- Yam, J., Chua, S., Razvi, K., Arulkumaran, S. Evaluation of a new portable system for cord lactate determination. *Gynecol Obstet Invest.* 1998; 29-31.
- Yang, Y., Song, W. Molecular links between Alzheimer's disease and Diabetes mellitus. *Neuroscience.* 2013; 250: 140-150
- Yang, Y., Ma, D., Wang, Y., Jiang, T., Hu, S., Zhang, M., Yu, X., Gong, C.X. Intranasal insulin ameliorates tau hyperphosphorylation in a rat model of type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2013; 33: 329-338
- Yi, S.S., Hwang, I.K., Yoo, K.Y., Park, O.K., Yu, J., Yan, B., Kim, I.Y., Kim, Y.N., Pai, T., Song, W., Lee, I.S., Won, M.H., Seong, J.K., Yoon, Y.S. Effects of treadmill exercise on cell proliferation and differentiation in the subgranular zone of the dentate gyrus in a rat model of type II diabetes. *Neurochem Res.* 2009; 34: 1039-1046
- Yogi-Morren, D., Galioto, R., Strandjord, S.E., Kennedy, L., Manroa, P., Kirwan, J.P., Kashyap, S., Gunstad, J. Duration of type 2 diabetes and very low density lipoprotein levels are associated with cognitive dysfunction in metabolic syndrome. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2014; 656341
- Zhang, J., Chen, C., Hua, S., Liao, H., Wang, M., Xiong, Y., Cao, F. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 124: 41-47
- Zhang, L.J., Xiao, Y., Qi, X.L., Shan, K.R., Pei, J.J., Kuang, S.X., Liu, F., Guan, Z.Z. Cholinesterase activity and mRNA level of nicotinic acetylcholine receptors (alpha4 and beta2 Subunits) in blood of elderly Chinese diagnosed as Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010; 19: 849-858
- Zhang, X., He, Q., Huang, T., Zhao, N., Liang, F., Xu, B., Chen, X., Li, T., Bi, J. Treadmill Exercise Decreases A β Deposition and Counteracts Cognitive Decline in APP/PS1 Mice, Possibly via Hippocampal Microglia Modifications. *Aging Neurosci.* 2019; 11: 78
- Zhang, Y., Zhou, B., Deng, B., Zhang, F., Wu, J., Wang, Y., Le, Y., Zhai, Q. Amyloid- β induces hepatic insulin resistance in vivo via JAK2. *Diabetes.* 2013; 62: 1159-1166
- Zhao, W.Q., Townsend, M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1792: 482-496

Zhao, W.Q., Chen, H., Quon, M.A., Alkon, D.L. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 2004; 490: 71-81

Zhou, H., Lu, W., Shi, Y., Bai, F., Chang, J., Yuan, Y., Teng, G., Zhang, Z. Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. *Neurosci Lett.* 2010; 473: 5-10

Zimmet, P., Alberti, K.G., Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001; 414: 782-787

Internetseiten:

<http://www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?k=7&ue1=171&u=2225&index=L>
(19.06.2019, 15:00 Uhr)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/joim.12000> (18.06.2019, 19:00 Uhr)

<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.html> (07.10.2019, 10:00 Uhr)

<http://adni.loni.usc.edu/> (27.02.2020, 20:30 Uhr)

9. Anhang

Protokoll zum Belastungstest auf dem Laufband

Beispiel aus den Ergebnissen des STROOP-Tests

Informationsbrief, klinische Anamnese und die Einverständniserklärung zur Lumbalpunktion

Nachweisverfahren (ELISA) der Biomarker der Neurodegeneration aus dem Liquor

Responsable:		Estudio CODEX	
ID:		Fecha:	
Apellido		Nombre:	
Estatura		Peso:	
Fecha de nacimiento		Glucosa pre-Test	post-Test:

km/h	m/s	Duración	La	FC	Borg	Pr Arterial
Reposo	0	1				
3,6	1,0	3				
4,3	1,20	3				
5	1,40	3				
5,8	1,60	3				
6,5	1,80	3				
7,2	2,00	3				
7,9	2,20	3				
8,6	2,40	3				
9,4	2,60	3				
10,1	2,80	3				
10,8	3,00	3				
11,5	3,20	3				
12,2	3,40	3				
13	3,60	3				
13,7	3,80	3				
14,4	4,00	3				
15,1	4,20	3				
15,8	4,40	3				

Anotaciones:

Test de Stroop (Interferencia) (STROOP)

Forma del test S7 - Interferencia color-palabra (Tecla)

Ejecución del test: 17.11.2016 - 14:18...14:34, Duración: 16 min.

Resultados del test - Muestra representativa de valores normativos:

Variable de test	Valor bruto	RP	T
Tendencia de interferencia			
Tendencia de interferencia - leer (seg.) ¹	-0.064	100	80
Tendencia de interferencia - nombrar (seg.) ²	0.277	12	38
Resultados detallados-línea base			
Mediana de los tiempos de reacción - leer (seg.)	0.965	6	34
Mediana de los tiempos de reacción - nombrar (seg.)	0.946	6	34
Cantidad de reacciones incorrectas - Leer	4		
Cantidad de reacciones incorrectas - nombrar	7		
Resultados detallados-condiciones de interferencia			
Mediana de los tiempos de reacción - leer (seg.)	0.900	42	48
Mediana de los tiempos de reacción - nombrar (seg.)	1.223	5	34
Cantidad de reacciones incorrectas - Leer	12		
Cantidad de reacciones incorrectas - nombrar	0		
Tiempos de reacción de todas las partes del test	09:30 ³		

Comentario(s): Rango porcentual (RP) y Valor T (T) son el resultado de la comparación con la muestra 'Muestra representativa de valores normativos'.

¹Diferencia en el tiempo de reacción entre leer-condición de interferencia y leer-línea base

²Diferencia en el tiempo de reacción entre nombrar-condición de interferencia y nombrar-línea base

³Tiempo de ejecución en minutos:segundos

Aclaración de las variables del test:

Tendencia de interferencia - leer (seg.):

Diferencia en el tiempo de reacción entre leer-condición de interferencia y leer-línea base

Tendencia de interferencia - nombrar (seg.):

Diferencia en el tiempo de reacción entre nombrar-condición de interferencia y nombrar-línea base.

Valores diferenciales positivos señalan a una elevada tendencia a la interferencia, mientras que valores diferenciales negativos caracterizan una tendencia a la interferencia disminuida. Una elevada tendencia a la interferencia denota una caída del tiempo personal bajo estrés, es decir una clara reducción de la velocidad del procesamiento de la información. En una tendencia a la interferencia disminuida se recomienda echar una mirada crítica a los valores de la línea base correspondientes.

Un rango percentil bajo puede ser un indicador de un entendimiento deficiente de las instrucciones o de una falta de motivación en esta parte del test.

Una tendencia a la distracción reducida y unos valores de línea base por encima de la media (PR sobre 84) señalan a las personas que sólo bajo estrés llevan a cabo un alto rendimiento.

Mediana de los tiempos de reacción - leer (seg.) {Línea base}:

Esta variable se interpreta como tiempo de lectura.

Mediana de los tiempos de reacción - nombrar (seg){Línea base}:

Esta variable se interpreta como tiempo de nombrar.

Ambas variables se relacionan a menudo con la velocidad del procesamiento de la información es decir el tiempo personal.

Representan entre otras cosas un indicador de cómo de practicada es decir cómo de automatizada está la aptitud correspondiente.

Indicación:

- Puede activar o desactivar las aclaraciones de las variables del test mencionadas arriba en la ficha "Configuración de Detalles" del Vienna Test System.

- Puede encontrar una descripción detallada de las variables del test con indicaciones para la interpretación en el manual digital del test, que puede mostrar e imprimir desde el interfaz de usuario del Vienna Test System.

Información para Pacientes/ Consentimiento Informado Punción Lumbar

Coordinador responsable Universidad Nacional

Profesor Dr. Alejandro Múnera MD PhD.
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia.
Ciudad Universitaria 111321 Bogotá.
Tel. 0057 13165466 Telefax: 0057 13 165466
Email: famunerag@unal.edu.co

Líder y coordinador responsable del proyecto de Investigación en Alemania

Dra. Sandra Rojas Vega MD PhD.
Directora del Departamento de Neurociencias del Movimiento
Universidad Alemana del Deporte, Colonia, Alemania.
Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Colonia.
Tel: +49 221 4982 4270 Telefax: +49 221 4982 764
Email: rojas@dshs-koeln.de

Coordinador del proyecto en Sogamoso

Dr. Alvaro Rico López MD PhD.
Director Fundación FINDEMOS Sogamoso.
Calle 13 A Nr 14-55 Sogamoso.
Tel: +57 3102260497 Telefax: +57 8 7710430 Email:
alvarorico@hotmail.com

Colaboradores

Dr. Fernando Chaparro Alejo
Médico Anestesiólogo
Tel: +57 3002303063

Dr Marco Antonio Paez
Departamento de Patología Clínica
Clínica fundación Santa Fe
Carrera 7 Nr. 117- 15 Bogotá.
Tel +57 1 6030303 Telefax:+57 1 6575714
Email: marcopaez1@gmail.com

Estudio CODEX (Cognición, Diabetes & Ejercicio) Relación entre la condición física cardiovascular y el rendimiento neurocognitivo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

(Exámen del Líquido cefalorraquídeo)

Estimados(as) Participantes:

Muchas gracias por su interés de participar en esta Investigación científica.

Como le hemos explicado en los documentos informativos acerca del estudio, queremos examinar la relación de la condición física cardiopulmonar, el rendimiento neurocognitivo (memoria y aprendizaje) y su relación con marcadores de neurodegeneración en el líquido cefalorraquídeo en personas con diabetes tipo 2.

Los trastornos cognitivos son una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus, cuyos síntomas deterioran de manera importante la calidad de vida de quienes la sufren. En comparación con los no diabéticos, las personas diabéticas tienen el doble de probabilidades de desarrollar trastornos cognitivos y demencia (principalmente demencia degenerativa tipo Alzheimer). Se ha establecido una relación entre el aumento de los niveles de azúcar en sangre y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). Recientemente ha sido demostrado que *pacientes con*

trastornos cognitivos presentan una mayor concentración de biomarcadores de neurodegeneración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (el cual está „bañando“ todo el cerebro y la médula espinal). Tales biomarcadores de neurodegeneración conocidos como: oligómeros de beta amiloide ($A\beta_{1-42}$) y proteína tau fosforilada (pTau), estuvieron aún más aumentados en aquellos pacientes que *adicionalmente tenían Diabetes*. Hoy en día la medición de estos factores de neurodegeneración se realiza de manera *rutinaria* para el diagnóstico diferencial de trastornos cognitivos y EA en Alemania y en muchos centros clínicos en el mundo. Por otro lado, en personas que se encuentran en la fase preliminar de la EA se ha podido demostrar, por estudios de imágenes del cerebro (resonancia magnética), que una buena condición física cardiopulmonar tiene un efecto positivo *directo* sobre las estructuras del cerebro afectadas por la EA. Durante la actividad física se producen sustancias beneficiosas para el cerebro (neurotróficas) que inducen el nacimiento de nuevas células nerviosas (neurogénesis) y que además aumentan los contactos (sinaptogénesis) entre ellas. Por otro lado la actividad física facilita la generación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) en el cerebro y mejora la circulación y con esto la oxigenación del tejido cerebral. Es concebible que también existen relaciones similares de la condición cardiopulmonar con la Diabetes y que entre mejor sea la condición física mayor será la concentración de sustancias neurotróficas y menor será la concentración de biomarcadores de neurodegeneración en el LCR. Sin embargo, en la actualidad no se sabe qué impacto tienen la inactividad/actividad física en el cerebro de las personas con diabetes. Por lo tanto la meta de este estudio es caracterizar esos posibles cambios en el LCR, lo cual ayudará a entender mejor el efecto de la diabetes en la estructura y funcionamiento del cerebro y el papel del ejercicio en su prevención y tratamiento. Los conocimientos aquí generados ayudarán a desarrollar terapias individualizadas para prevenir/contrarrestar el deterioro cerebral en los diabéticos.

El siguiente texto tiene por objeto explicar los objetivos y métodos empleados para examinar el líquido cefalorraquídeo en el marco de este estudio. Además, Usted recibirá una charla informativa por parte del médico del proyecto, para aclarar dudas. Por favor, no dude en preguntar acerca de todos los puntos que no le queden claros.

Que se necesita para examinar los biomarcadores de neurodegeneración?

Para examinar la concentración de biomarcadores de neurodegeneración se necesita una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo (2ml).

Cual es el procedimiento para obtener líquido cefalorraquídeo?

La toma de LCR se realiza por medio de una punción Lumbar (PL), este es un método bien probado en el día a día clínico y científico. El procedimiento es realizado por un médico especializado en Anestesiología, bajo estrictas condiciones de esterilidad en salas de cirugía (como las que se realizan para una anestesia raquídea). La PL generalmente es bien tolerada, solo en extremadamente raras ocasiones se presentan complicaciones (ver más adelante).

La PL dura aproximadamente 3 minutos, pero los preparativos pueden durar unos 30 minutos y se realiza en salas de cirugía. Durante el procedimiento se le pide al paciente que permanezca sentado o se acueste de costado con la cabeza inclinada hacia adelante y la espalda curvada para que los espacios entre las vértebras se hagan más amplios. A continuación el médico desinfecta la región baja de la espalda para garantizar esterilidad de la zona. El médico usa guantes estériles durante todo

el procedimiento para minimizar el riesgo de infección. La aguja de punción lumbar es muy fina y tiene en el centro un hueco dentro del cual hay otro tipo de aguja fina o estilete que actúa a modo de tapón. Una vez se ha introducido la aguja espinal en el espacio lumbar (vea la Figura 1a y 1b) entre las vértebras 3 y 4, se retira el estilete con cuidado, lo que permite que el líquido cefalorraquídeo fluya y penetre en los tubos de recolección. Luego se retira la aguja y se coloca una compresa esteril sobre el área de punción. La muestra extraída equivalente a 2-5 ml es enviada al laboratorio para su análisis. Después del procedimiento el paciente debe permanecer en reposo acostado durante 1 hora. Se recomienda además que beba abundantes líquidos. Si se presenta dolor de cabeza suele remitir con el reposo, analgésicos y líquidos. Ante la eventualidad de una punción fallida se repetirá la punción lumbar.

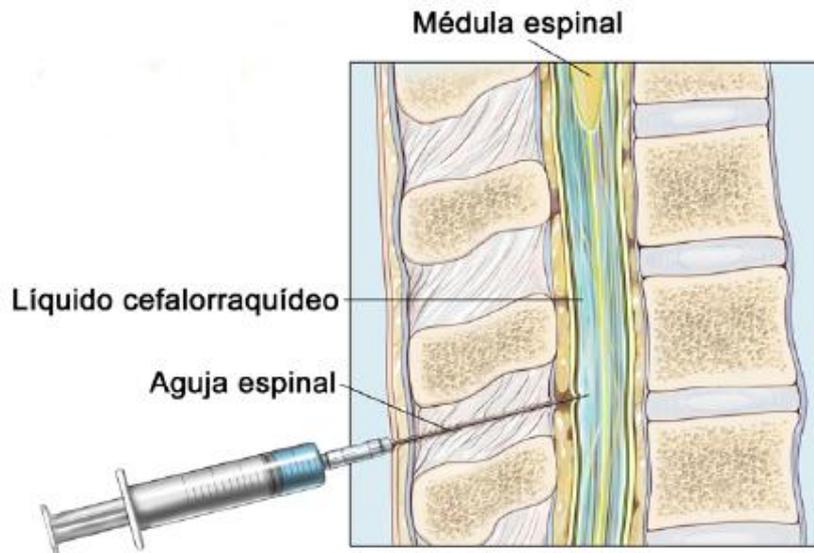


Fig 1a
Figura 1a. Punción lumbar



Fig 1b

Figura 1b. Toma de Líquido cefalorraquídeo por medio de punción Lumbar (Tomado de: <https://srxa.files.wordpress.com/2010/08/lumbar-puncture.jpg>)

El líquido recolectado se someterá a análisis usando métodos convencionales de laboratorio (para conteo de células, medición de concentración de azúcar, etc) y adicionalmente métodos de laboratorio de alta tecnología para conocer la concentración de factores de neurodegeneración/neurotróficos que afectan la estructura y función del cerebro.

Pueden presentarse complicaciones?

Como en todo procedimiento médico siempre existe el riesgo de que se presente alguna complicación, sin embargo realizándolo en las condiciones adecuadas la posibilidad de complicaciones es mínima.

El dolor de cabeza tras una PL es una posible complicación que se puede tratar con analgésicos y con líquidos endovenosos. En raras ocasiones requiere paracetamol.

Una infección introducida por la aguja al penetrar la piel es una complicación muy rara. La probabilidad de infecciones tras una PL se puede considerar como mínima debido a las condiciones de esterilidad del material utilizado, de las condiciones asepticas de las salas de cirugía en donde se realiza y de la ejecución del procedimiento por personal médico especializado.

Asimismo se consideran excepcionales las complicaciones por hemorragias o por colección de fluidos por debajo de las capas que envuelven la médula espinal. Las lesiones neurológicas se pueden considerar extremadamente infrecuentes ya que la punción se realiza mucho más abajo del nivel en que ella termina.

Los signos vitales serán monitoreados permanentemente durante el procedimiento y se visualizarán en el monitor de control. En caso de que se superen las normas de seguridad clínica, la medición se cancela automáticamente por parte del examinador. Si durante la medición el sujeto se siente incómodo, puede pedir al anestesiólogo que se interrumpa el procedimiento en cualquier momento, lo cual sucederá inmediatamente.

RECOMENDACIONES IMPORTANTES

Por favor tenga en cuenta:

ANTES DEL PROCEDIMIENTO

Tenga en cuenta que si Usted sigue las siguientes recomendaciones, se podrán evitar al máximo posibles complicaciones. En caso que su médico no haya dispuesto lo contrario, por favor tenga en cuenta:

- No debe comer durante las últimas 6 horas antes de la punción lumbar. Antes de este tiempo puede comer una comida suave.
- Cuatro horas antes del procedimiento no debe ingerir líquidos. Previamente a esas 4 últimas horas puede consumir 1 a 2 vasos de líquidos claros sin partes sólidas dentro de estos (p ej aromáticas, agua sin gas etc) no consuma leche ni alcohol.
- **FUMAR:** no debe fumar en las últimas 6 horas antes del inicio del procedimiento.

Por favor informe al médico examinador en caso que no haya seguido estas recomendaciones.

MEDICAMENTOS: por favor informe al médico examinador acerca de medicamentos que tenga que tomar de manera permanente. Principalmente informe si Usted toma o se inyecta medicamentos que eventualmente deben de discontinuarse antes del procedimiento, sobretodo anticoagulantes orales (p ej Cumadin, Plavix, Heparina, etc)

Protesis dentales extraíbles, gafas, lentes de contacto, joyas, aretes, y piercings deben ser removidos y en dado caso entregados a un acompañante adulto. Por favor no use cosméticos (crema faciales, maquillaje, esmalte de uñas etc)

DESPUES DEL PROCEDIMIENTO

Informe inmediatamente al personal médico si presenta problemas respiratorios o cardiocirculatorios, alteraciones de la conciencia, fiebre, fuerte dolor de cabeza o espalda, dolor en el pecho, rigidez de la nuca, mareo, vómito, dificultad súbita para mover las piernas.

Por favor traiga un acompañante adulto para que lo lleve a su casa después del procedimiento. Asegurese de tener una persona acompañante en casa por el tiempo que ha sido recomendado por el médico examinador. Usted debe planear descansar por unas horas. Esto para prevenir el escape de líquido alrededor del sitio de la punción. En caso que su médico no haya recomendado lo contrario, Usted puede conducir carro o bicicleta ó movilizarse a pie **después** de 24 horas del procedimiento.

Preguntas acerca de la Información

En la cita informativa Usted debe preguntar acerca de todas las cosas que le parezcan importantes o que no haya entendido bien. Aquí Usted tiene un espacio para escribir sus preguntas: _____

Preguntas Importantes

9) Le han hecho transfusiones sanguíneas? no si
En caso afirmativo, se presentaron complicaciones? cuales: _____

10) Sufre de alguna de las siguientes enfermedades:

Enfermedades del corazón (infarto, angina de pecho, soplos, miocarditis, arritmias, insuficiencia cardiaca)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enf del **sistema circulatorio** o vasos sanguíneos (Trombosis, Derrames cerebrales, presión arterial alta o baja, embolia)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades de las vías respiratorias/pulmones (Tuberculosis, neumonía, asma, enfisema, bronquitis crónica, apnea del sueño)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades de la sangre/tendencia a sangrados fuertes (hemorragias nasales o bucales frecuentes, tendencia a formar moretones, sangrados persistentes tras operaciones, alteraciones de la coagulación, familiares con tendencia a presentar sangrados)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades del Hígado o de las vías Biliares (Hepatitis, hígado graso, cirrosis, calculos biliares)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades de los Riñones o vías urinarias (Nefritis, calculos renales, diálisis)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades del Sistema Digestivo (agrieras, reflujo esofágico, vomito frecuente, gastritis, enfermedades del Colon)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades del metabolismo (Diabetes, Gota)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades de la Tiroides (Hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades de los Ojos (Glaucoma, Cataratas) no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades del Sistema nervioso (tumores, epilepsia, dolor cronico, migraña, parálisis) no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades siquicas (p ej Depresión, trastorno bipolar) no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Alergias (a medicamentos, comidas, latex, desinfectantes, yodo, polvo, polen, pelo de animales)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Enfermedades del sistema Osteomuscular (Hernias discales, enf. articulares, problemas de las vertebras)? no si
En caso afirmativo, cuales: _____

Otras enfermedades (enf autoinmunes, Meningitis, tumores, intoxicaciones, vertigo) no si
En caso afirmativo, cuales: _____

11) Ha tenido **accidentes graves**? no si
en caso afirmativo, cuales: _____

12) **Fuma**? no si
en caso afirmativo, que cantidad por día: _____

13) **Consume Alcohol** con regularidad? no si
En caso afirmativo, que y cuanto por día: _____

14) Pregunta adicional para mujeres en edad fértil
Existe la probabilidad que Usted este embarazada? no si

Anotaciones del médico examinador:

Departamento de Neurociencias del Movimiento
Universidad Alemana del Deporte
Am Sportpark Müngersdorf 6
50933 Colonia (Alemania)
(Directora: Dra. Sandra Rojas Vega)

FINDEMOS

Fundación para la Investigación en Diabetes, Endocrinología, Metabolismo, Obesidad y Salud
Calle 13 A Nr 14-55 Sogamoso
(Director: Dr. Alvaro Rico Lopez)

Consentimiento Informado Punción Lumbar

Nombre: _____

CC: _____

Fecha de Nacimiento: _____

El original queda en el centro de investigación. Una copia del consentimiento informado será entregada al voluntario.

Yo, _____

declaro que he recibido la información acerca del estudio:

**Estudio CODEX (Cognición, Diabetes & Ejercicio)
Relación entre la condición física cardiovascular y el rendimiento
neurocognitivo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2**

He sido informado que a personas que toman anticoagulantes o sufren de trastornos de coagulación no se les podrá realizar toma de líquido cefalorraquídeo por medio de punción lumbar. Asimismo declaro que he informado al personal médico acerca de mis enfermedades crónicas o agudas.

si no

- Yo sufro de hemorragias
- Yo tomo anticoagulantes orales
- Yo sufro de trombosis
- Yo sufro de alergias a anestésicos
- Yo podría estar embarazada
- Yo soy enfermo del corazón
- Yo soy enfermo de los pulmones

si no

- Yo soy enfermo de asma
- Yo sufro de epilepsia
- Yo soy enfermo del hígado y/o riñones
- Yo tengo enfermedades del sistema nervioso
-
- Me siento suficientemente bien informado acerca del estudio de investigación y doy mi consentimiento para llevarlo a cabo
- Se que puedo retirame en cualquier momento del estudio sin da razones para ello
- En caso de retirarme del estudio deben ser eliminados los datos de mis exámenes

Declaro que estoy de acuerdo y consiento con mi firma el procedimiento:

Ciudad y fecha

Firma del paciente

Ciudad y fecha

Firma del médico examinador

Nombre del médico en letra imprenta

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
BA 10032018	Test Kit	BA	2018-03-24 11:38:02	4-Parameter Logistic Regression

= Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

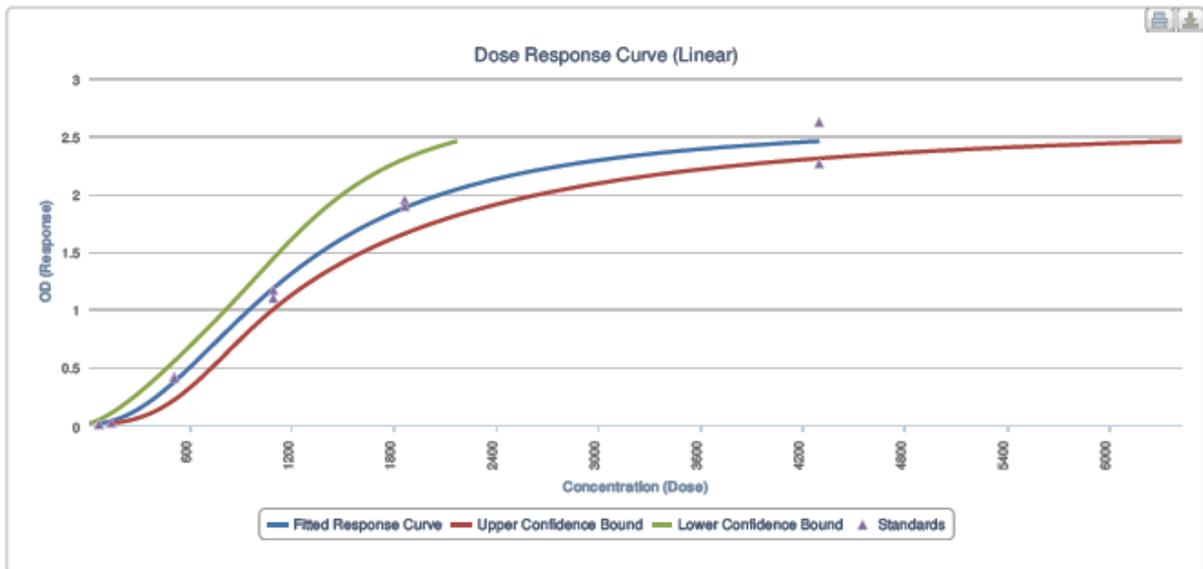
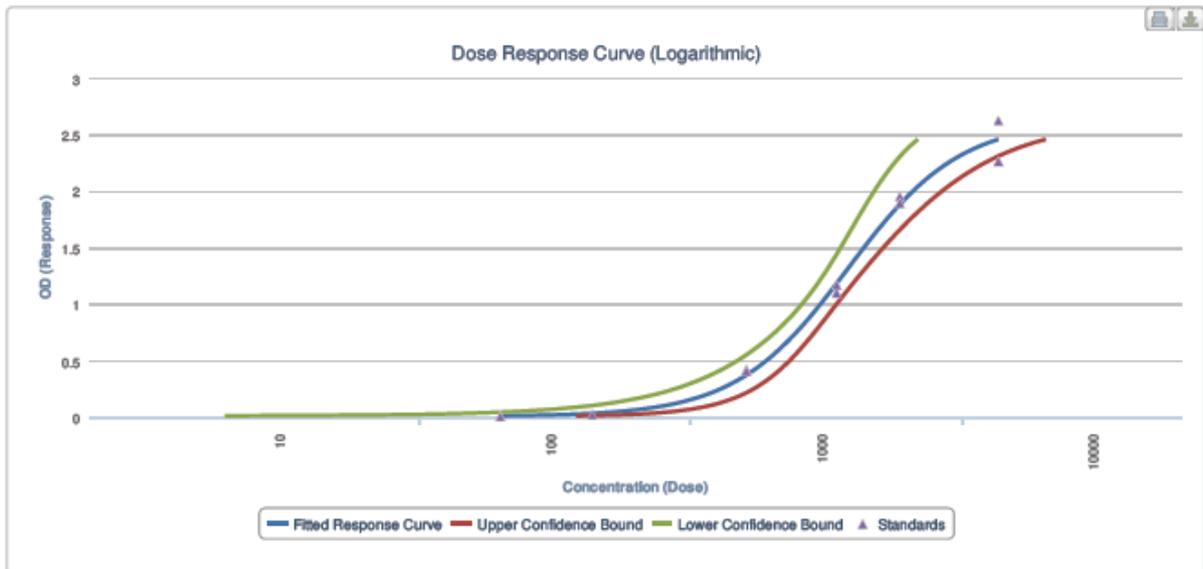
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
2.6250673	-2.1049622	1197.3852501	0.0107478

R² value: 0.9923183



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U63	A3	1.186	1.186	1087.556	925.993 - 1249.119
Unknown	U64	B3	1.297	1.297	1179.325	995.321 - 1363.328
Unknown	U65	C3	1.142	1.142	1052.847	898.32 - 1207.374
Unknown	U66	D3	1.41	1.41	1280.423	1065.965 - 1494.882
Unknown	U67	E3	1.353	1.353	1228.328	1030.253 - 1426.403
Unknown	U68	F3	1.35	1.35	1225.651	1028.379 - 1422.922
Unknown	U70	G3	1.458	1.458	1326.259	1096.277 - 1556.24
Unknown	U73	H3	1.366	1.366	1240.002	1038.378 - 1441.626
Unknown	U74	A4	1.021	1.021	961.266	821.193 - 1101.34
Unknown	U75	B4	0.92	0.92	888.205	755.368 - 1021.042
Unknown	U76	C4	0.72	0.72	748.82	620.731 - 876.91
Unknown	U80	D4	1.428	1.428	1297.388	1077.3 - 1517.476
Unknown	U81	E4	1.438	1.438	1306.927	1083.613 - 1530.241
Unknown	U83	F4	0.765	0.765	779.833	651.525 - 908.14
Unknown	U84	G4	1.263	1.263	1150.511	974.126 - 1326.896
Unknown	U85	H4	1.513	1.513	1381.285	1131.421 - 1631.149
Unknown	U88	A5	0.946	0.946	906.777	772.45 - 1041.104
Unknown	U89	B5	1.374	1.374	1247.245	1043.384 - 1451.107
Unknown	U93	C5	1.152	1.152	1060.662	904.623 - 1216.7
Unknown	U97	D5	1.151	1.151	1059.878	903.993 - 1215.764
Unknown	U98	E5	1.451	1.451	1319.454	1091.839 - 1547.068
Unknown	U99	F5	1.299	1.299	1181.041	996.568 - 1365.514
Unknown	U101	G5	0.99	0.99	938.565	801.14 - 1075.99
Unknown	U102	H5	1.041	1.041	976.061	834.063 - 1118.059
Unknown	U103	A6	0.833	0.833	826.98	697.506 - 956.454
Unknown	U106	B6	1.527	1.527	1395.761	1140.456 - 1651.066
Unknown	U107	C6	1.43	1.43	1299.289	1078.562 - 1520.017
Unknown	U108	D6	1.254	1.254	1142.994	968.513 - 1317.474
Unknown	U109	E6	1.238	1.238	1129.738	958.527 - 1300.948
Unknown	U110	F6	1.137	1.137	1048.955	895.164 - 1202.746
Unknown	U111	G6	1.262	1.262	1149.673	973.502 - 1325.844
Unknown	U112	H6	1.444	1.444	1312.691	1087.407 - 1537.975
Unknown	U1111	E2,F2	1.267,1.202	1.235	1127.13	956.342 - 1297.37
Unknown	U2222	G2,H2	0.082,0.112	0.097	239.746	125.293 - 355.912
Standard	S1	A1,B1	2.265,2.625	2.445	4292.7	N/A
Standard	S2	C1,D1	1.895,1.953	1.924	1858.8	N/A
Standard	S3	E1,F1	1.171,1.102	1.137	1087.1	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.411,0.421	0.416	505.3	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.025,0.025	0.025	136.3	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.009,0.012	0.011	62.5	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
----------	------------	------------------	--------------	----------------------

» Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

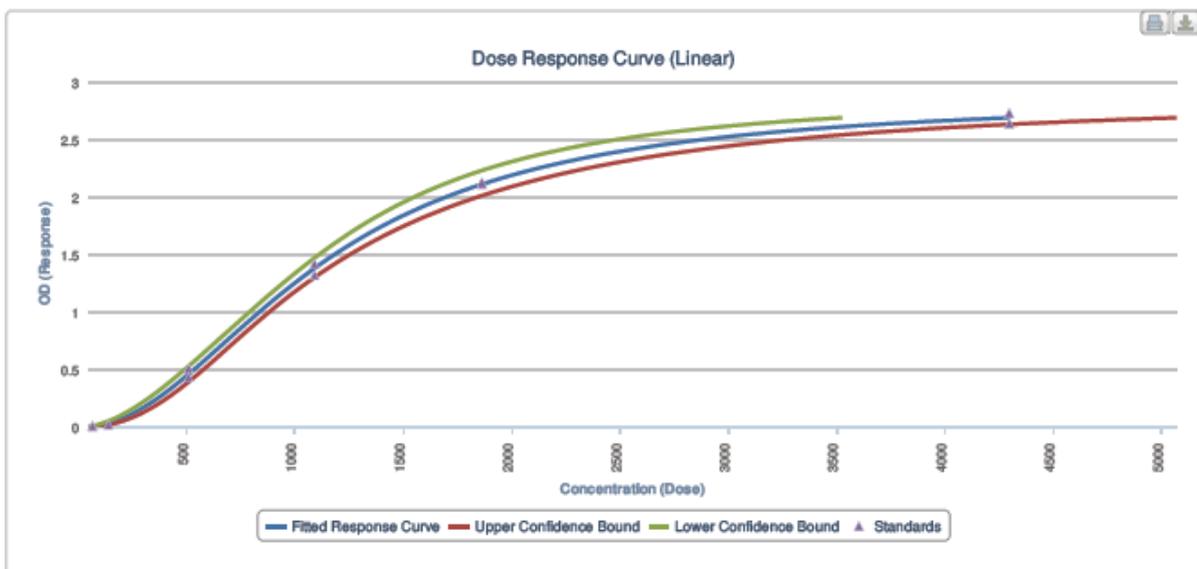
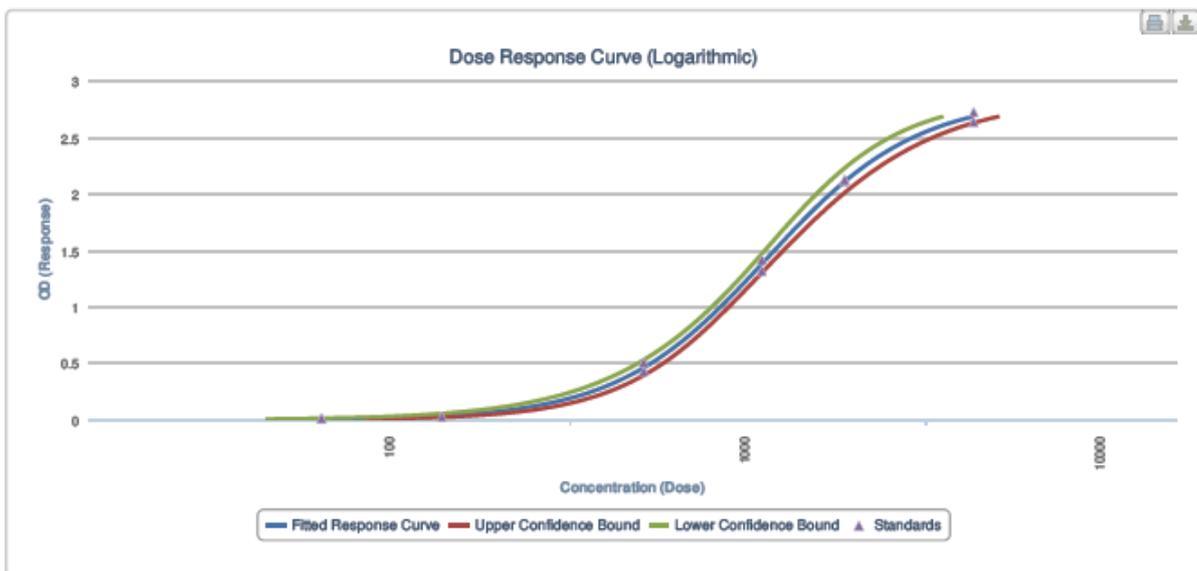
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
2.85471937	-2.05941904	1122.17579923	-0.00478655

R² value: 0.9990194



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U113	A3,C6	2.231,2.194	2.213	2048.886	1835.183 - 2261.165
Unknown	U114	B3,D6	1.177,1.236	1.207	966.428	914.317 - 1018.259
Unknown	U115	C3,E6	1.026,1.056	1.041	858.932	812.517 - 905.301
Unknown	U116	D3,F6	1.582,1.606	1.594	1259.439	1178.824 - 1339.946
Unknown	U118	E3,G6	1.033,0.871	0.952	804.178	759.066 - 848.312
Unknown	U122	F3,H6	1.622,1.75	1.686	1344.441	1251.099 - 1434.039
Unknown	U124	G3	1.811	1.811	1468.359	1358.656 - 1578.062
Unknown	U125	H3	2.219	2.219	2061.244	1845.641 - 2276.846
Unknown	U126	A4	2.128	2.128	1892.805	1710.015 - 2075.595
Unknown	U129	B4	2.013	2.013	1715.683	1565.25 - 1866.116
Unknown	U131	C4	2.095	2.095	1838.453	1665.841 - 2011.064
Unknown	U132	D4	1.935	1.935	1612.259	1479.555 - 1744.962
Unknown	U133	E4	2.307	2.307	2258.051	2001.911 - 2514.191
Unknown	U134	F4	2.021	2.021	1726.973	1574.55 - 1879.395
Unknown	U135	G4	1.977	1.977	1666.514	1524.625 - 1808.403
Unknown	U138	H4	2.202	2.202	2027.43	1818.561 - 2236.299
Unknown	U140	A5	1.823	1.823	1481.358	1369.665 - 1593.05
Unknown	U142	B5	1.954	1.954	1636.411	1499.651 - 1773.171
Unknown	U143	C5	2.159	2.159	1946.893	1753.77 - 2140.016
Unknown	U146	D5	1.939	1.939	1617.291	1483.747 - 1750.836
Unknown	U152	E5	2.268	2.268	2165.911	1929.027 - 2402.795
Unknown	U157	F5	2.069	2.069	1797.747	1632.617 - 1962.877
Unknown	U158	G5	1.846	1.846	1506.785	1391.147 - 1622.423
Unknown	U159	H5	2.161	2.161	1950.492	1756.674 - 2144.309
Unknown	U160	A6	1.753	1.753	1407.931	1307.228 - 1508.635
Unknown	U161	B6	2.117	2.117	1874.335	1695.027 - 2053.643
Unknown	U1111	E2,F2	1.729,1.786	1.758	1412.923	1311.118 - 1513.852
Unknown	U2222	G2,H2	0.11,0.113	0.112	241.819	203.659 - 279.988
Standard	S1	A1,B1	2.725,2.638	2.682	4292.7	N/A
Standard	S2	C1,D1	2.126,2.11	2.118	1858.8	N/A
Standard	S3	E1,F1	1.318,1.414	1.366	1087.1	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.43,0.507	0.469	505.3	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.022,0.022	0.022	136.3	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.01,0.006	0.008	62.5	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
BA 24022018	Test Kit	BA	2018-03-24 10:53:58	4-Parameter Logistic Regression

= Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{1/b}$

Where:

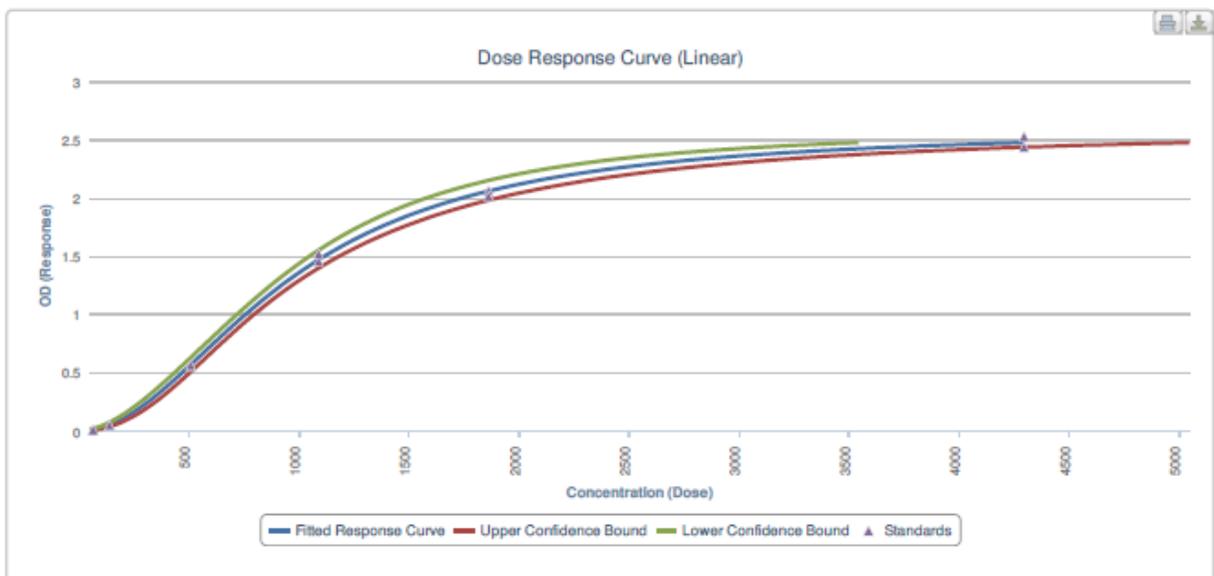
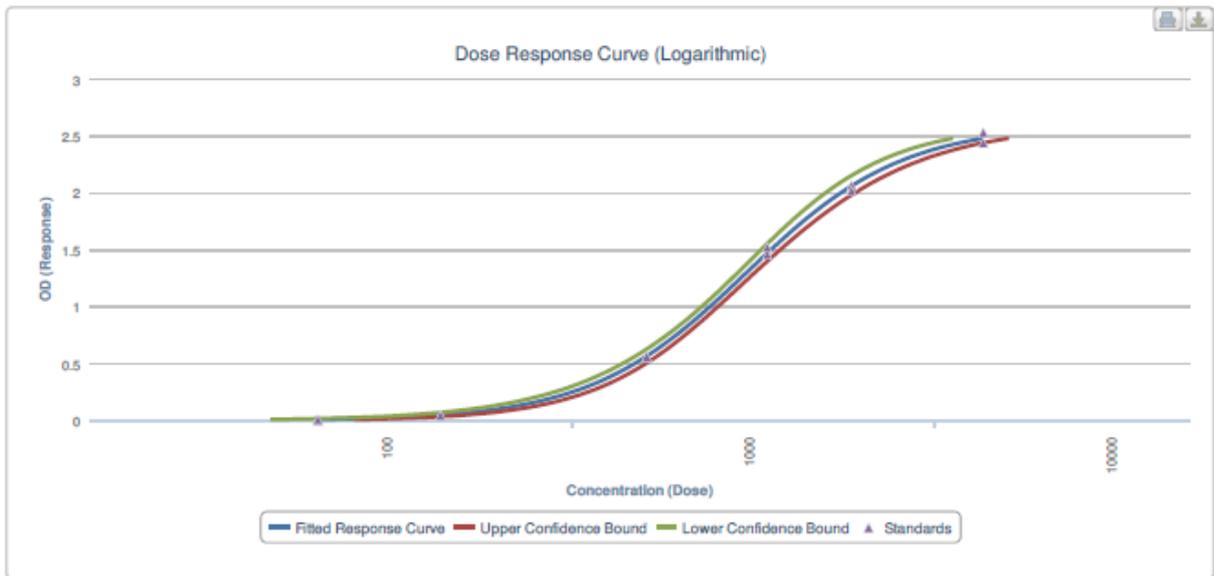
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
2.596305195	-2.011449321	952.661472741	-0.001528903

R² value: 0.9991927



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U2	A3	1.335	1.335	980.497	926.8 - 1034.193
Unknown	U3	B3	1.552	1.552	1160.63	1087.537 - 1233.722
Unknown	U5	C3	1.839	1.839	1481.415	1363.196 - 1599.635
Unknown	U6	D3	1.945	1.945	1641.812	1497.412 - 1786.213
Unknown	U7	E3	1.895	1.895	1562.195	1431.044 - 1693.346
Unknown	U8	F3	1.706	1.706	1316.886	1223.2 - 1410.573
Unknown	U10	G3	1.666	1.666	1273.331	1185.678 - 1360.983
Unknown	U13	H3	1.76	1.76	1379.686	1276.944 - 1482.428
Unknown	U16	A4	1.683	1.683	1291.556	1201.404 - 1381.708
Unknown	U21	B4	1.667	1.667	1274.392	1186.595 - 1362.189
Unknown	U27	C4	1.607	1.607	1213.073	1133.406 - 1292.741
Unknown	U28	D4	1.546	1.546	1155.104	1082.683 - 1227.526
Unknown	U30	E4	1.708	1.708	1319.127	1225.124 - 1413.129
Unknown	U35	F4	1.48	1.48	1096.61	1031.02 - 1162.201
Unknown	U37	G4	1.95	1.95	1650.218	1504.391 - 1796.045
Unknown	U39	H4	1.946	1.946	1643.487	1498.803 - 1788.171
Unknown	U40	A5	1.939	1.939	1631.838	1489.123 - 1774.553
Unknown	U42	B5	1.863	1.863	1515.051	1391.513 - 1638.59
Unknown	U43	C5	1.979	1.979	1700.742	1546.236 - 1855.247
Unknown	U44	D5	1.724	1.724	1337.28	1240.697 - 1433.863
Unknown	U45	E5	1.729	1.729	1343.038	1245.629 - 1440.446
Unknown	U46	F5	1.921	1.921	1602.625	1464.805 - 1740.444
Unknown	U48	G5	1.72	1.72	1332.703	1236.774 - 1428.632
Unknown	U49	H5	1.914	1.914	1591.541	1455.562 - 1727.519
Unknown	U50	A6	1.647	1.647	1253.435	1168.467 - 1338.403
Unknown	U53	B6	1.856	1.856	1505.095	1383.141 - 1627.049
Unknown	U54	C6	1.047	1.047	784.59	744.653 - 824.527
Unknown	U55	D6	1.807	1.807	1438.646	1327.049 - 1550.244
Unknown	U56	E6	1.916	1.916	1594.692	1458.191 - 1731.193
Unknown	U58	F6	1.824	1.824	1461.084	1346.033 - 1576.135
Unknown	U60	G6	1.878	1.878	1536.808	1409.779 - 1663.838
Unknown	U61	H6	1.196	1.196	881.381	835.748 - 927.013
Unknown	U1111	E2,F2	1.707,1.663	1.685	1294.082	1203.275 - 1384.179
Unknown	U2222	G2,H2	0.125,0.128	0.127	218.732	188.315 - 249.156
Standard	S1	A1,B1	2.44,2.529	2.485	4292.7	N/A
Standard	S2	C1,D1	2.016,2.061	2.039	1858.8	N/A
Standard	S3	E1,F1	1.519,1.456	1.488	1087.1	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.563,0.551	0.557	505.3	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.049,0.043	0.046	136.3	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.008,0.001	0.005	62.5	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
HT 10032018	Test Kit	HT	2018-03-25 02:06:12	4-Parameter Logistic Regression

» Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/e)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

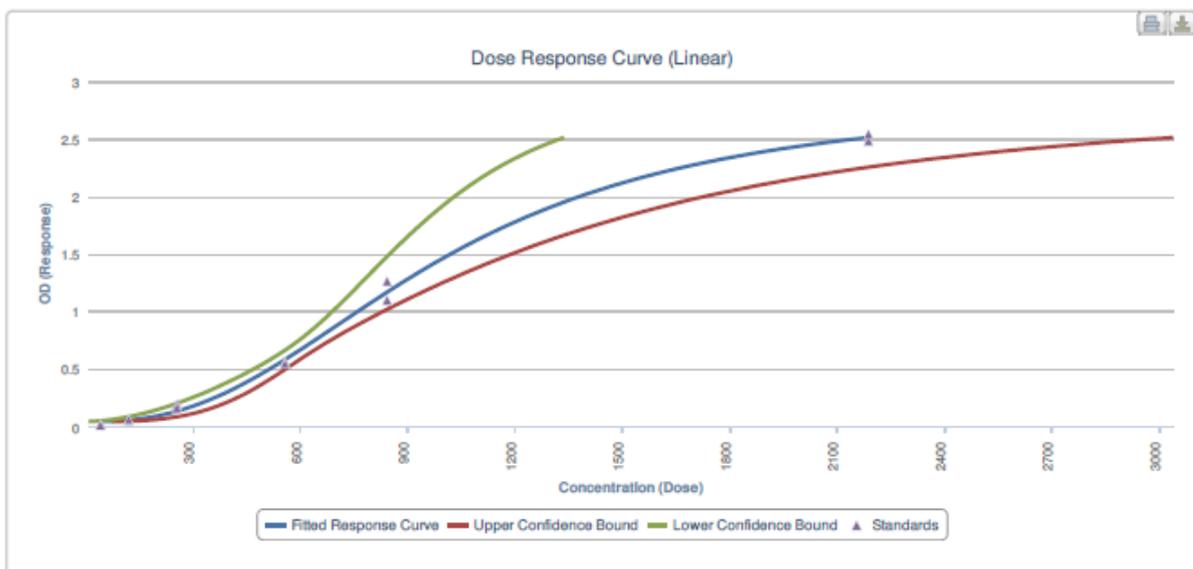
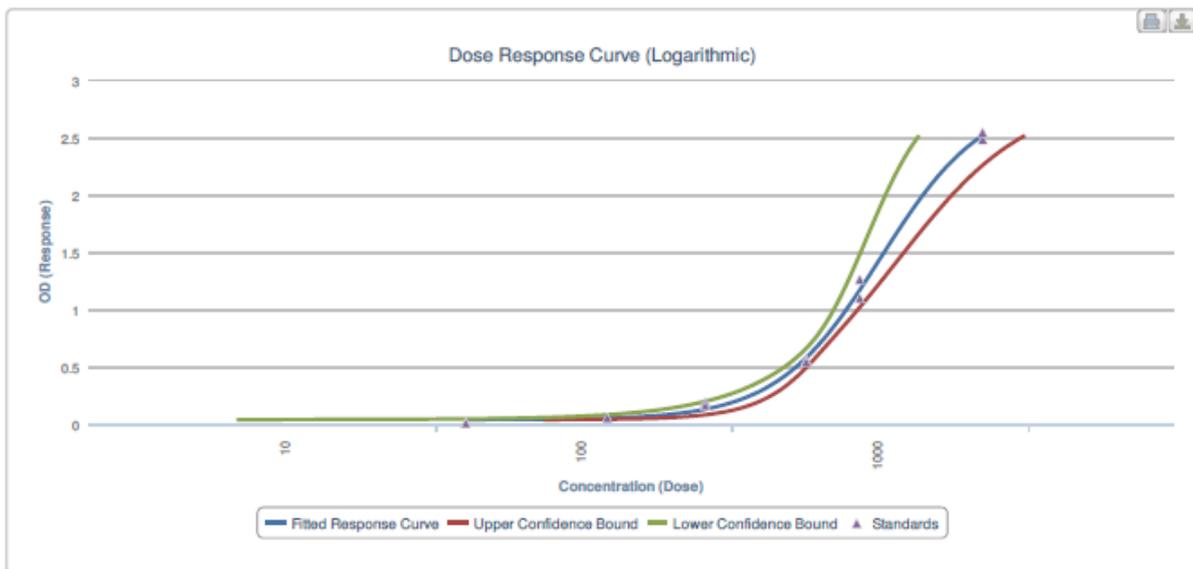
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
2.85681683	-2.4921013	988.80354179	0.04124285

R² value: 0.9975442



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U63	A3	0.172	0.172	294.081	225.808 - 362.353
Unknown	U64	B3	0.595	0.595	562.186	521.162 - 603.21
Unknown	U65	C3	0.196	0.196	315.79	248.938 - 382.642
Unknown	U66	D3	0.287	0.287	385.531	325.436 - 445.626
Unknown	U67	E3	0.171	0.171	293.132	224.807 - 361.458
Unknown	U68	F3	0.218	0.218	334.202	268.839 - 399.565
Unknown	U70	G3	0.361	0.361	433.533	379.353 - 487.712
Unknown	U73	H3	0.589	0.589	559.139	517.996 - 600.282
Unknown	U74	A4	0.125	0.125	244.242	174.338 - 314.145
Unknown	U75	B4	0.235	0.235	347.647	283.517 - 411.776
Unknown	U76	C4	0.085	0.085	187.128	118.866 - 255.391
Unknown	U80	D4	0.28	0.28	380.671	320.018 - 441.323
Unknown	U81	E4	0.25	0.25	359.031	296.034 - 422.028
Unknown	U83	F4	0.034	0.034	0	No data
Unknown	U84	G4	0.125	0.125	244.242	174.338 - 314.145
Unknown	U85	H4	0.224	0.224	339.018	274.083 - 403.953
Unknown	U88	A5	0.078	0.078	174.31	107.052 - 241.567
Unknown	U89	B5	0.228	0.228	342.185	277.54 - 406.829
Unknown	U93	C5	0.262	0.262	367.855	305.785 - 429.924
Unknown	U97	D5	0.128	0.128	247.824	177.952 - 317.696
Unknown	U98	E5	0.434	0.434	476.464	427.745 - 525.182
Unknown	U99	F5	0.218	0.218	334.202	268.839 - 399.565
Unknown	U101	G5	0.119	0.119	236.856	166.932 - 306.779
Unknown	U102	H5	0.069	0.069	155.531	90.246 - 220.816
Unknown	U103	A6	0.056	0.056	120.478	60.725 - 180.231
Unknown	U106	B6	0.77	0.77	648.291	602.897 - 693.685
Unknown	U107	C6	0.208	0.208	325.987	259.93 - 392.045
Unknown	U108	D6	0.173	0.173	295.025	226.807 - 363.244
Unknown	U109	E6	0.383	0.383	446.848	394.38 - 499.317
Unknown	U110	F6	0.126	0.126	245.444	175.549 - 315.338
Unknown	U111	G6	0.773	0.773	649.736	604.135 - 695.336
Unknown	U112	H6	0.371	0.371	439.631	386.234 - 493.027
Unknown	U1111	E2,F2	0.909,0.982	0.946	732.31	668.974 - 795.601
Unknown	U2222	G2,H2	0.112,0.093	0.103	214.114	145.128 - 284.311
Standard	S1	A1,B1	2.543,2.483	2.513	2186.1	N/A
Standard	S2	C1,D1	1.263,1.1	1.182	841	N/A
Standard	S3	E1,F1	0.544,0.563	0.554	555.1	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.162,0.191	0.177	253.3	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.06,0.053	0.057	118.3	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.011,0.016	0.014	39.4	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
HT 18032018	HT	HT	2018-03-25 02:25:18	4-Parameter Logistic Regression

» Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

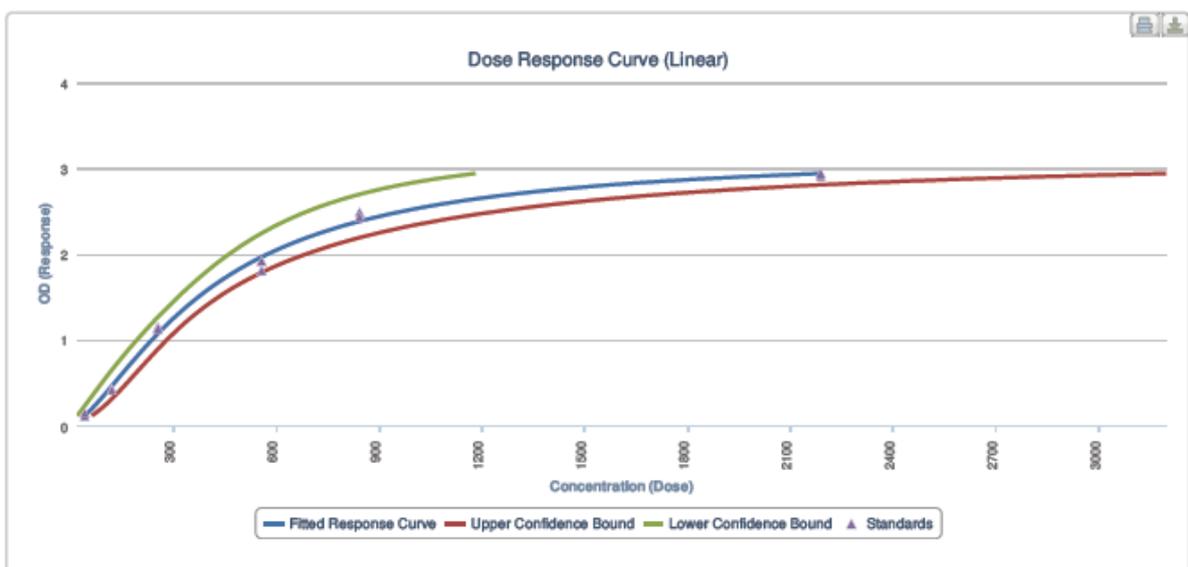
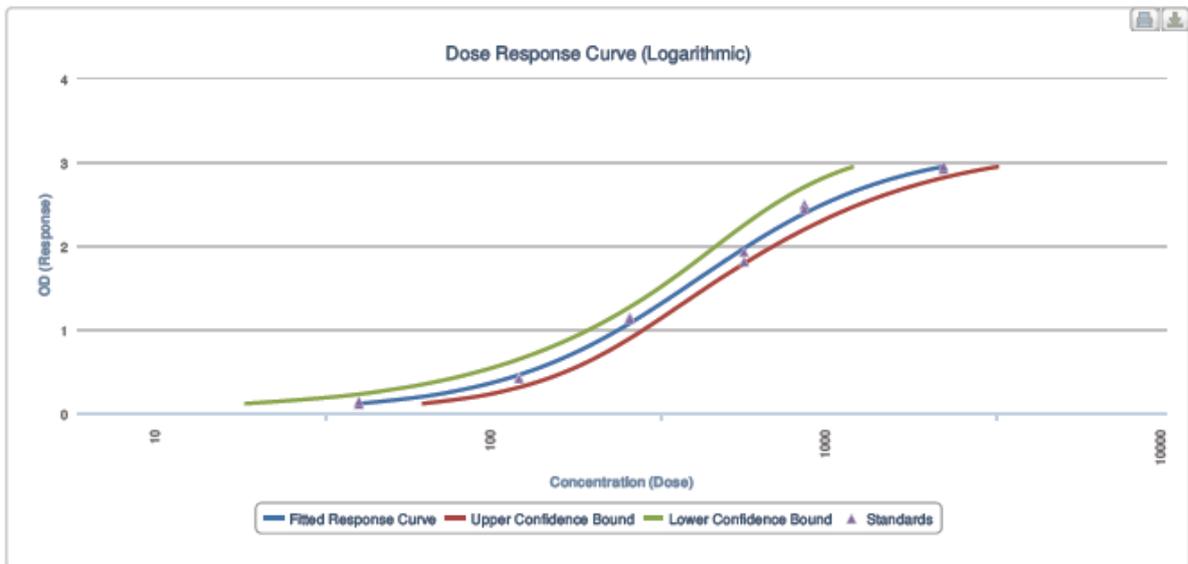
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
3.1812387	-1.48254068	403.49447366	0.01921055

R² value: 0.9956151



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U113	A3,C6	1.136,1.241	1.189	281.823	234.451 - 328.795
Unknown	U114	B3,D6	1.364,1.317	1.341	322.687	270.969 - 374.301
Unknown	U115	C3,E6	0.947,0.872	0.91	214.558	172.063 - 256.935
Unknown	U116	D3,F6	0.473,0.484	0.479	122.081	85.746 - 158.417
Unknown	U118	E3,G6	0.244,0.234	0.239	70.124	41.035 - 99.216
Unknown	U122	F3,H6	0.926,0.91	0.918	216.428	173.88 - 258.969
Unknown	U124	G3	0.408	0.408	107.223	72.474 - 141.973
Unknown	U125	H3	1.516	1.516	375.489	315.637 - 435.34
Unknown	U126	A4	0.732	0.732	175.489	135.221 - 215.756
Unknown	U129	B4	0.774	0.774	184.539	143.756 - 225.322
Unknown	U131	C4	1.351	1.351	325.616	273.562 - 377.67
Unknown	U132	D4	0.391	0.391	103.61	69.295 - 137.926
Unknown	U133	E4	1.53	1.53	380.012	319.33 - 440.694
Unknown	U134	F4	2.147	2.147	656.401	514.322 - 798.48
Unknown	U135	G4	0.496	0.496	125.75	89.066 - 162.433
Unknown	U138	H4	0.716	0.716	172.064	131.998 - 212.131
Unknown	U140	A5	0.476	0.476	121.557	85.273 - 157.841
Unknown	U142	B5	0.389	0.389	103.184	68.921 - 137.447
Unknown	U143	C5	0.875	0.875	206.744	164.739 - 248.748
Unknown	U146	D5	0.534	0.534	133.704	96.318 - 171.091
Unknown	U152	E5	1.255	1.255	299.098	250.196 - 348
Unknown	U157	F5	0.561	0.561	139.355	101.507 - 177.203
Unknown	U158	G5	0.536	0.536	134.123	96.701 - 171.545
Unknown	U159	H5	0.718	0.718	172.492	132.4 - 212.583
Unknown	U160	A6	0.405	0.405	106.587	71.912 - 141.262
Unknown	U161	B6	1.628	1.628	413.173	345.8 - 480.545
Unknown	U1111	E2,F2	2.465,2.414	2.44	896.68	652.195 - 1139.693
Unknown	U2222	G2,H2	0.563,0.528	0.546	136.112	98.524 - 173.698
Standard	S1	A1,B1	2.946,2.91	2.928	2186.1	N/A
Standard	S2	C1,D1	2.437,2.491	2.464	841	N/A
Standard	S3	E1,F1	1.809,1.923	1.866	555.1	N/A
Standard	S4	G1,H1	1.133,1.149	1.141	253.3	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.412,0.427	0.42	118.3	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.145,0.112	0.129	39.4	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
HT 25022018	Test Kit	HT	2018-03-25 01:55:27	4-Parameter Logistic Regression

= Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

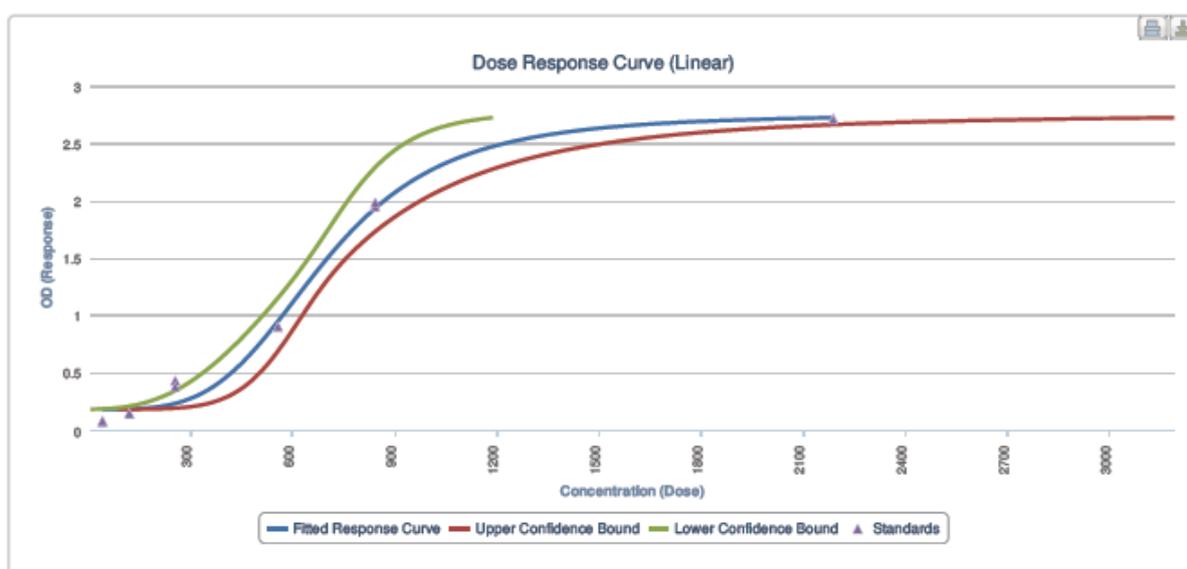
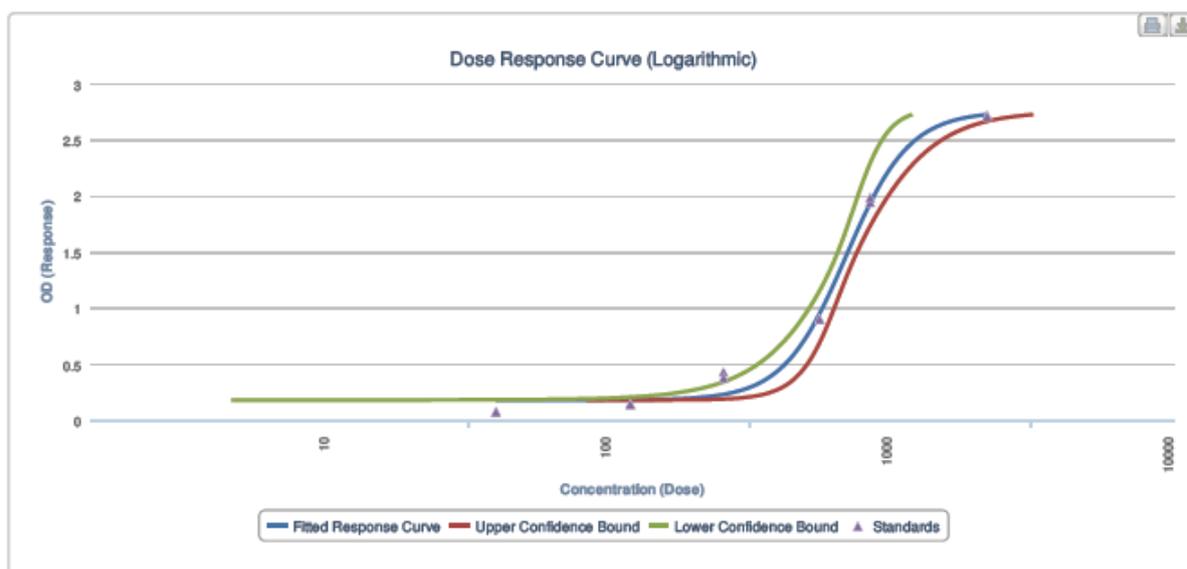
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
2.7532489	-3.8969618	691.4449253	0.1818771

R² value: 0.9918642



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U2	A3	0.486	0.486	412.932	328.61 - 497.253
Unknown	U3	B3	0.235	0.235	256.878	159.472 - 354.283
Unknown	U5	C3	0.391	0.391	371.165	281.128 - 461.202
Unknown	U6	D3	0.774	0.774	507.307	439.081 - 575.534
Unknown	U7	E3	0.657	0.657	472.43	397.966 - 546.894
Unknown	U8	F3	0.697	0.697	484.722	412.443 - 557
Unknown	U10	G3	0.498	0.498	417.621	334.014 - 501.228
Unknown	U13	H3	0.441	0.441	394.314	307.292 - 481.336
Unknown	U16	A4	0.349	0.349	348.833	256.299 - 441.367
Unknown	U21	B4	0.642	0.642	467.7	392.403 - 542.997
Unknown	U27	C4	0.304	0.304	320.325	225.275 - 415.374
Unknown	U28	D4	0.249	0.249	273.159	175.881 - 370.438
Unknown	U30	E4	0.354	0.354	351.67	259.429 - 443.91
Unknown	U35	F4	0.212	0.212	221.558	125.193 - 317.924
Unknown	U37	G4	0.827	0.827	522.216	456.642 - 587.789
Unknown	U39	H4	0.515	0.515	424.095	341.495 - 506.695
Unknown	U40	A5	0.77	0.77	506.163	437.732 - 574.595
Unknown	U42	B5	0.443	0.443	395.181	308.279 - 482.082
Unknown	U43	C5	0.846	0.846	527.46	462.807 - 592.113
Unknown	U44	D5	0.371	0.371	360.931	269.696 - 452.165
Unknown	U45	E5	0.551	0.551	437.226	356.739 - 517.713
Unknown	U46	F5	0.859	0.859	531.021	466.988 - 595.055
Unknown	U48	G5	0.808	0.808	516.921	450.41 - 583.432
Unknown	U49	H5	0.553	0.553	437.935	357.564 - 518.306
Unknown	U50	A6	0.342	0.342	344.767	251.826 - 437.707
Unknown	U53	B6	0.498	0.498	417.621	334.014 - 501.228
Unknown	U54	C6	0.656	0.656	472.117	397.597 - 546.636
Unknown	U55	D6	0.388	0.388	369.671	279.453 - 459.888
Unknown	U56	E6	0.713	0.713	489.522	418.103 - 560.941
Unknown	U58	F6	0.69	0.69	482.602	409.945 - 555.259
Unknown	U60	G6	0.684	0.684	480.775	407.792 - 553.758
Unknown	U61	H6	0.261	0.261	285.287	188.328 - 382.245
Unknown	U1111	E2,F2	1.252,1.267	1.26	635.87	584.383 - 687.354
Unknown	U2222	G2,H2	0.214,0.21	0.212	221.466	125.193 - 317.924
Standard	S1	A1,B1	2.709,2.72	2.715	2186.1	N/A
Standard	S2	C1,D1	1.985,1.946	1.966	841	N/A
Standard	S3	E1,F1	0.904,0.901	0.903	555.1	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.378,0.433	0.406	253.3	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.148,0.14	0.144	118.3	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.08,0.071	0.076	39.4	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
PH T 10032018	PH T	PH T	2018-03-25 02:55:01	4-Parameter Logistic Regression

» Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

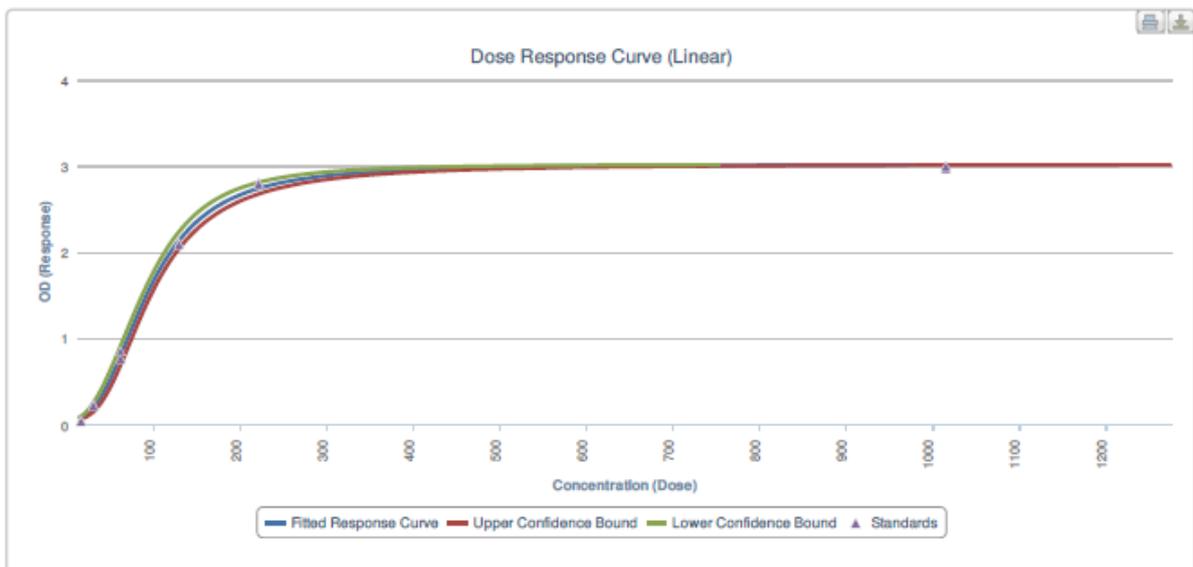
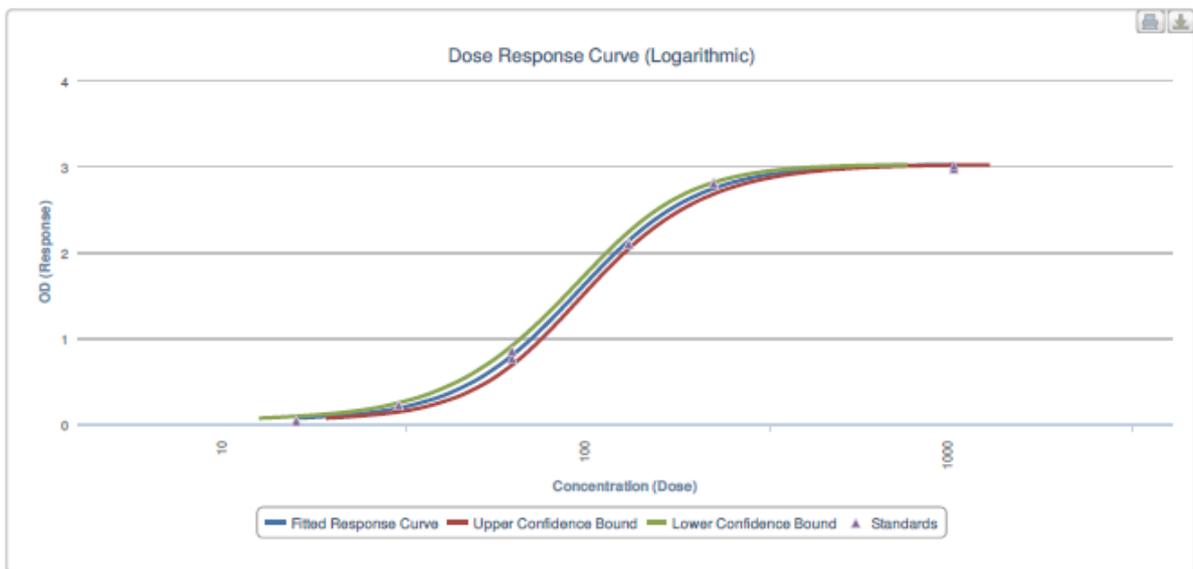
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
3.02301468	-2.60678163	92.77985133	0.04222856

R² value: 0.9987745



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U63	A3	0.183	0.183	29.303	25.068 - 33.538
Unknown	U64	B3	0.616	0.616	53.526	48.86 - 58.192
Unknown	U65	C3	0.314	0.314	38.404	33.882 - 42.925
Unknown	U66	D3	0.531	0.531	49.667	45.012 - 54.322
Unknown	U67	E3	0.487	0.487	47.581	42.938 - 52.224
Unknown	U68	F3	0.361	0.361	41.102	36.531 - 45.673
Unknown	U70	G3	0.589	0.589	52.321	47.657 - 56.984
Unknown	U73	H3	0.917	0.917	66.234	61.572 - 70.895
Unknown	U74	A4	0.154	0.154	26.717	22.605 - 30.828
Unknown	U75	B4	0.398	0.398	43.101	38.502 - 47.701
Unknown	U76	C4	0.128	0.128	24.053	20.093 - 28.013
Unknown	U80	D4	0.586	0.586	52.186	47.522 - 56.849
Unknown	U81	E4	0.513	0.513	48.822	44.172 - 53.473
Unknown	U83	F4	0.047	0.047	7.857	5.638 - 10.076
Unknown	U84	G4	0.209	0.209	31.382	27.063 - 35.701
Unknown	U85	H4	0.44	0.44	45.266	40.642 - 49.89
Unknown	U88	A5	0.101	0.101	20.732	17.001 - 24.464
Unknown	U89	B5	0.237	0.237	33.435	29.045 - 37.826
Unknown	U93	C5	0.279	0.279	36.246	31.775 - 40.718
Unknown	U97	D5	0.249	0.249	34.268	29.851 - 38.684
Unknown	U98	E5	0.789	0.789	60.939	56.273 - 65.604
Unknown	U99	F5	0.433	0.433	44.912	40.291 - 49.532
Unknown	U101	G5	0.258	0.258	34.876	30.441 - 39.31
Unknown	U102	H5	0.147	0.147	26.038	21.962 - 30.113
Unknown	U103	A6	0.051	0.051	9.929	7.373 - 12.486
Unknown	U106	B6	0.537	0.537	49.946	45.29 - 54.602
Unknown	U107	C6	0.32	0.32	38.76	34.231 - 43.288
Unknown	U108	D6	0.343	0.343	40.092	35.538 - 44.646
Unknown	U109	E6	0.766	0.766	59.975	55.309 - 64.642
Unknown	U110	F6	0.271	0.271	35.732	31.274 - 40.19
Unknown	U111	G6	0.968	0.968	68.329	63.666 - 72.992
Unknown	U112	H6	0.632	0.632	54.232	49.565 - 58.899
Unknown	U1111	E2,F2	2.623,2.515	2.569	179.978	164.452 - 194.029
Unknown	U2222	G2,H2	0.379,0.339	0.359	40.976	36.422 - 45.56
Standard	S1	A1,B1	3.002,2.969	2.986	1015	N/A
Standard	S2	C1,D1	2.794,2.808	2.801	220.8	N/A
Standard	S3	E1,F1	2.092,2.103	2.098	128.8	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.85,0.763	0.807	61.4	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.219,0.23	0.225	29.9	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.035,0.041	0.038	15.6	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
PH T 18032018	PH T	PH T	2018-03-25 03:03:57	4-Parameter Logistic Regression

» Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

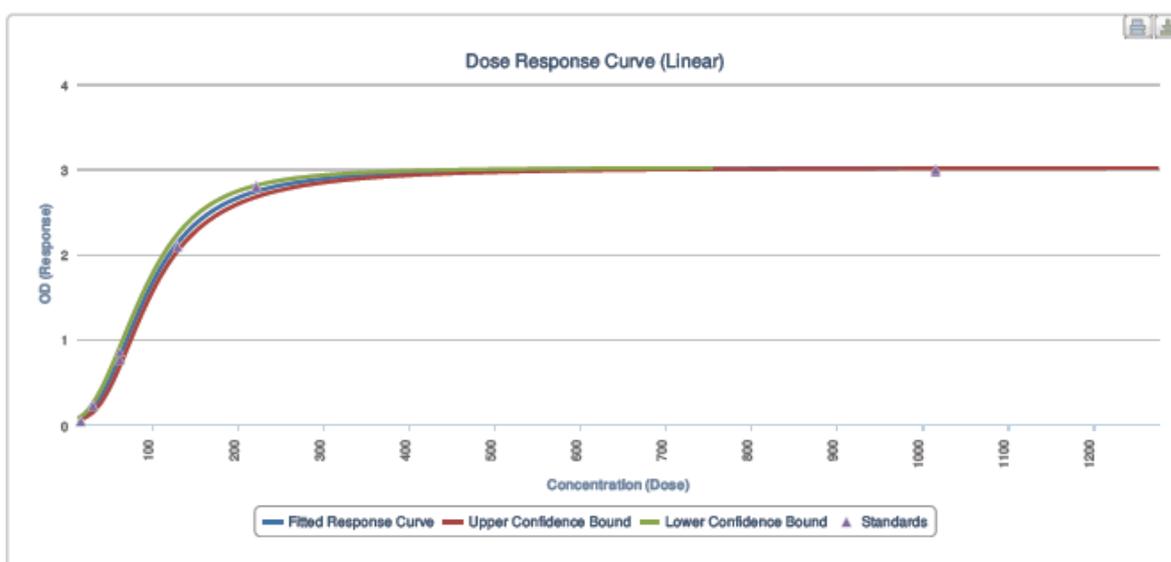
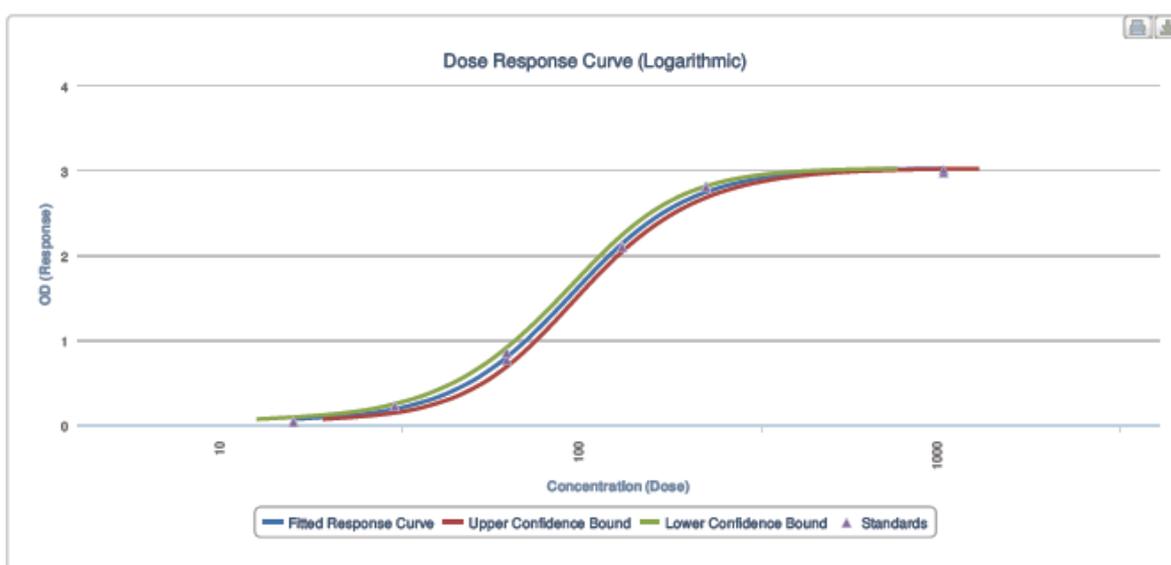
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
3.02301468	-2.60678163	92.77985133	0.04222856

R² value: 0.9987745



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U113	A3,C6	0.183,0.32	0.252	34.032	30.016 - 38.859
Unknown	U114	B3,D6	0.616,0.343	0.48	46.809	42.578 - 51.859
Unknown	U115	C3,E6	0.314,0.766	0.54	49.19	45.429 - 54.742
Unknown	U116	D3,F6	0.531,0.271	0.401	42.7	38.658 - 47.861
Unknown	U118	E3,G6	0.487,0.968	0.728	57.955	53.684 - 63.018
Unknown	U122	F3,H6	0.361,0.632	0.497	47.667	43.392 - 52.683
Unknown	U124	G3	0.589	0.589	52.321	47.657 - 56.984
Unknown	U125	H3	0.917	0.917	66.234	61.572 - 70.895
Unknown	U126	A4	0.154	0.154	26.717	22.605 - 30.828
Unknown	U129	B4	0.398	0.398	43.101	38.502 - 47.701
Unknown	U131	C4	0.128	0.128	24.053	20.093 - 28.013
Unknown	U132	D4	0.586	0.586	52.186	47.522 - 56.849
Unknown	U133	E4	0.513	0.513	48.822	44.172 - 53.473
Unknown	U134	F4	0.047	0.047	7.857	5.638 - 10.076
Unknown	U135	G4	0.209	0.209	31.382	27.063 - 35.701
Unknown	U138	H4	0.44	0.44	45.266	40.642 - 49.89
Unknown	U140	A5	0.101	0.101	20.732	17.001 - 24.464
Unknown	U142	B5	0.237	0.237	33.435	29.045 - 37.826
Unknown	U143	C5	0.279	0.279	36.246	31.775 - 40.718
Unknown	U146	D5	0.249	0.249	34.268	29.851 - 38.684
Unknown	U152	E5	0.789	0.789	60.939	56.273 - 65.604
Unknown	U157	F5	0.433	0.433	44.912	40.291 - 49.532
Unknown	U158	G5	0.258	0.258	34.876	30.441 - 39.31
Unknown	U159	H5	0.147	0.147	26.038	21.962 - 30.113
Unknown	U160	A6	0.051	0.051	9.929	7.373 - 12.486
Unknown	U161	B6	0.537	0.537	49.946	45.29 - 54.602
Unknown	U1111	E2,F2	2.623,2.515	2.569	179.978	164.452 - 194.029
Unknown	U2222	G2,H2	0.379,0.339	0.359	40.976	36.422 - 45.56
Standard	S1	A1,B1	3.002,2.969	2.986	1015	N/A
Standard	S2	C1,D1	2.794,2.808	2.801	220.8	N/A
Standard	S3	E1,F1	2.092,2.103	2.098	128.8	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.85,0.763	0.807	61.4	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.219,0.23	0.225	29.9	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.035,0.041	0.038	15.6	N/A

Assay ID	Kit Target	Kit Product Code	Created Date	Regression Algorithm
PH T 25022018	PH T	PH T	2018-03-25 02:38:52	4-Parameter Logistic Regression

- Find out more about the formulas (<http://elisaanalysis.com/knowledge-base/elisa-software-4-parameter-logistic-4pl-nonlinear-regression>)

Regression Formula: $y = d + \frac{a-d}{1+(x/c)^b}$

Inverse Formula: $x = c \left(\frac{a-d}{y-d} - 1 \right)^{\frac{1}{b}}$

Where:

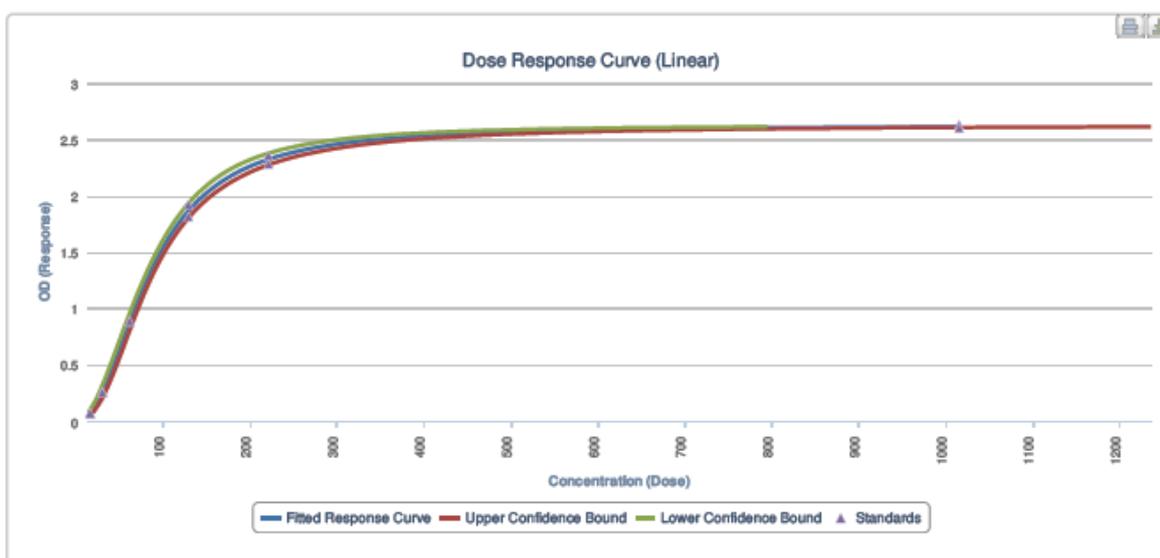
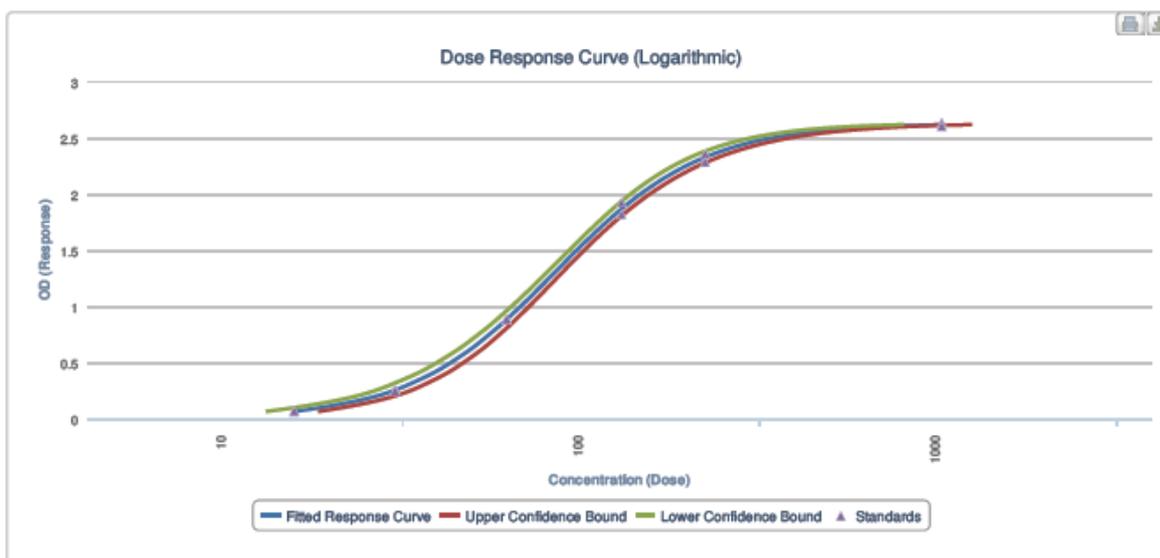
y = Response Value eg. OD

x = Dose Value eg. Concentration

and the constants/parameters are as follows:

a	b	c	d
2.628588638	-2.118187047	84.318925054	-0.004193112

R² value: 0.9992522



Well Category	Well	Well Position	Well Optical Density	Mean Optical Density	Mean Concentration	Confidence Interval
Unknown	U2	A3	0.409	0.409	38.127	34.546 - 41.708
Unknown	U3	B3	0.218	0.218	27.36	24.069 - 30.651
Unknown	U5	C3	0.407	0.407	38.024	34.444 - 41.603
Unknown	U6	D3	0.608	0.608	47.984	44.287 - 51.681
Unknown	U7	E3	0.756	0.756	55.092	51.353 - 58.831
Unknown	U8	F3	0.74	0.74	54.323	50.588 - 58.058
Unknown	U10	G3	0.621	0.621	48.61	44.909 - 52.312
Unknown	U13	H3	0.474	0.474	41.427	37.796 - 45.058
Unknown	U16	A4	0.316	0.316	33.154	29.679 - 36.629
Unknown	U21	B4	0.633	0.633	49.188	45.482 - 52.893
Unknown	U27	C4	0.271	0.271	30.587	27.184 - 33.99
Unknown	U28	D4	0.28	0.28	31.111	27.692 - 34.53
Unknown	U30	E4	0.4	0.4	37.661	34.088 - 41.234
Unknown	U35	F4	0.189	0.189	25.468	22.254 - 28.681
Unknown	U37	G4	0.792	0.792	56.827	53.08 - 60.575
Unknown	U39	H4	0.593	0.593	47.26	43.569 - 50.952
Unknown	U40	A5	0.812	0.812	57.795	54.042 - 61.547
Unknown	U42	B5	0.42	0.42	38.694	35.103 - 42.284
Unknown	U43	C5	0.833	0.833	58.814	55.056 - 62.571
Unknown	U44	D5	0.409	0.409	38.127	34.546 - 41.708
Unknown	U45	E5	0.641	0.641	49.572	45.864 - 53.28
Unknown	U46	F5	0.899	0.899	62.046	58.27 - 65.822
Unknown	U48	G5	0.823	0.823	58.328	54.573 - 62.083
Unknown	U49	H5	0.552	0.552	45.271	41.597 - 48.946
Unknown	U50	A6	0.262	0.262	30.056	26.67 - 33.442
Unknown	U53	B6	0.482	0.482	41.826	38.19 - 45.463
Unknown	U54	C6	0.619	0.619	48.514	44.813 - 52.215
Unknown	U55	D6	0.466	0.466	41.026	37.401 - 44.652
Unknown	U56	E6	0.819	0.819	58.134	54.38 - 61.888
Unknown	U58	F6	0.744	0.744	54.515	50.779 - 58.251
Unknown	U60	G6	0.716	0.716	53.171	49.442 - 56.9
Unknown	U61	H6	0.274	0.274	30.762	27.354 - 34.17
Unknown	U1111	E2	2.249	2.249	195.474	179.661 - 211.287
Unknown	U1112	F2	2.214	2.214	186.121	171.71 - 200.532
Unknown	U2222	G2	0.565	0.565	45.904	42.224 - 49.584
Unknown	U2223	H2	0.483	0.483	41.876	38.239 - 45.513
Standard	S1	A1,B1	2.604,2.631	2.618	1015	N/A
Standard	S2	C1,D1	2.284,2.356	2.32	220.8	N/A
Standard	S3	E1,F1	1.923,1.817	1.87	128.8	N/A
Standard	S4	G1,H1	0.89,0.881	0.886	61.4	N/A
Standard	S5	A2,B2	0.255,0.259	0.257	29.9	N/A
Standard	S6	C2,D2	0.074,0.065	0.07	15.6	N/A