

Aus der Klinik für Neurologie

Geschäftsführender Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Auswirkungen eines nicht-medikamentösen
Gewichtsreduktionsprogramms bei
Schlaganfallpatienten auf Post-Stroke
Depression, Lebensqualität und Demenz

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Nicolas Schmitt

aus Gießen

Marburg 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg am: **31.08.2021**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: PD Dr. med. Yaroslav Winter

1. Korreferent: PD Dr. med. Frank Theisen

“Für Anni und meine Familie”

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Schlaganfall	4
1.1.1 Epidemiologie.....	4
1.1.2 Ätiologie der ischämischen Schlaganfälle.....	4
1.1.3 Klinik und Prognose	5
1.1.4 Prognose und Folgen	7
1.1.4.1 Post-Stroke Depression	9
1.1.4.2 Kognitive Einschränkungen und Demenz.....	9
1.1.4.3 Lebensqualität	10
1.1.4.4 Gesundheitsökonomische Bedeutung	11
1.1.5 Primär- und Sekundärprävention.....	12
1.2 Übergewicht und Adipositas.....	13
1.2.1 Epidemiologie.....	13
1.2.2 Definition und Entstehung.....	13
1.2.3 Folgen von Übergewicht und Adipositas	14
1.2.3.1 Allgemeines Risiko und kardiovaskuläres Risiko.....	14
1.2.3.2 Depression.....	14
1.2.3.3 Vaskuläre Demenz	15
1.2.3.4 Lebensqualität	15
1.2.4 Das „Adipositas-Paradoxon“ (The Obesity Paradox)	15
1.2.5 Therapie von Übergewicht und Adipositas	16
1.3 Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf Depression, kognitive Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität	17
2 Hintergrund	22
3 Methoden.....	23
3.1 Fragestellung.....	23
3.2 Aufbau der Studie	23
3.2.1 Ethikvotum	24
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
3.2.3 Screening und Einschlussuntersuchung	25

3.2.4	Randomisierung.....	26
3.2.5	Baseline-Untersuchung.....	26
3.2.6	Therapiegruppe.....	27
3.2.7	Kontrollgruppe	27
3.2.8	Datenerhebung und Auswertung	28
3.3	Untersuchungen und Instrumente	30
3.3.1	Depression	30
3.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	30
3.3.3	Kognitive Einschränkungen	31
3.4	Statistische Methoden	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Studienpopulation: Demographie und anthropometrische Daten zu Studienbeginn	33
4.1.1	Ergebnisse Anthropometrie	34
4.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	36
4.2.1	Ergebnisse EQ-5D und EQ-VAS	36
4.2.2	Ergebnisse SSQol	39
4.3	Depression	42
4.4	Demenz und kognitive Einschränkungen	42
5	Diskussion	44
5.1	Ergebnisse der Studienintervention	44
5.2	Die Studienintervention verhindert effektiv die Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	45
5.3	Auswirkungen der Studienintervention auf die Post-Stroke Depression.....	50
5.4	Gewichtsreduktion verhindert die Entwicklung kognitiver Einschränkungen nach Schlaganfall	55
5.5	Vergleiche mit der Literatur.....	59
5.6	Limitationen.....	61
5.7	Schlussfolgerung.....	61
6	Zusammenfassung.....	63
7	Summary	65
8	Literaturverzeichnis.....	D
9	Anhang	M
9.1	Verzeichnis der akademischen Lehrenden.....	M
9.2	Danksagung	N

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie.....	29
Abbildung 2: Diagramm Entwicklung des BMI über den Studienverlauf.....	36
Abbildung 3: Diagramm Ergebnisse EQ-5D.....	37
Abbildung 4: Diagramm Ergebnisse EQ-VAS.....	38
Abbildung 5: Diagramm Ergebnisse SSQol Gesamtauswertung	39
Abbildung 6: Diagramm Ergebnisse SSQol körperliche Subscores	40
Abbildung 7: Diagramm Ergebnisse SSQol psychosoziale Subscores	41
Abbildung 8: Diagramm Ergebnisse MoCA	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bestandteile der NIH Stroke Scale (NIHSS).....	8
Tabelle 2: Die modifizierte Rankin Skala (mRS).....	24
Tabelle 3: Demographie und Anthropometrie der Studienteilnehmer	34
Tabelle 4: Ergebnisse anthropometrische Parameter.....	35
Tabelle 5: Ergebnisse EQ-5D (Index)	37
Tabelle 6: Ergebnisse EQ-VAS in Prozent von 100 Punkten	38
Tabelle 7: Ergebnisse SS-Qol, Gesamtauswertung	39
Tabelle 8: Ergebnisse SSQol körperliche Subscores.....	40
Tabelle 9: Ergebnisse SSQol psychosoziale Subscores	41
Tabelle 10: Ergebnisse GDS	42
Tabelle 11: Ergebnisse MoCA	43

Abkürzungsverzeichnis

AHA	<i>American Heart Association</i>
BMI.....	Body-Mass-Index
cCT	cranielle Computertomographie, craniale Computertomographie
EQ-5D.....	EuroQol-5-Dimensions
gLQ.....	gesundheitsbezogene Lebensqualität
KHK	koronare Herzerkrankung
MCI.....	Mild Cognitive Impairment
MoCA.....	Montreal Cognitive Assessment
mRS	modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS.....	NIH Stroke Scale
PSCI.....	Post-Stroke Cognitive Impairment
PSD.....	Post-Stroke Depression
rtPA.....	recombinant tissue Plasminogen Activator
SSQoL	Stroke Specific Quality of Life Scale
SVE.....	subkortikale vaskuläre Demenz
TIA	transitorische ischämische Attacke
VCI	Vascular Cognitive Impairment
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall

1.1.1 Epidemiologie

Die World Health Organization nennt Schlaganfälle weltweit als zweithäufigste Todesursache nach der ischämischen Herzerkrankung (WHO - The top 10 causes of death 2018).

Laut den Daten des Statistischen Bundesamtes waren Schlaganfälle im Jahr 2013 unter den 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2014). In den USA werden Schlaganfälle als die dritthäufigste Todesursache genannt (Goldstein et al. 2006). In Deutschland treten jährlich etwa 340 Schlaganfälle pro 100.000 Einwohnern auf. Weltweit sind es etwa 20 Millionen Schlaganfälle pro Jahr (Gleixner et al. 2011). Weiterhin sind sie der führende Grund für erworbene Behinderungen im Erwachsenenalter (Adamson et al. 2004). Etwa 64% der Betroffenen bleiben nach einem Schlaganfall pflegebedürftig (Stiftung Deutsche Schlaganfall Hilfe - Presseinfo: Daten - Zahlen - Fakten zum Schlaganfall 2013).

1.1.2 Ätiologie der ischämischen Schlaganfälle

Man teilt die Erkrankung in hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle ein. Die hämorrhagischen Insulte machen nur etwa 15% aller Schlaganfälle aus. Zu dieser Kategorie gehören intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen sowie sub- und epidurale Hämatome (Rafii und Hillis 2006).

Mit etwa 85% sind ischämische Schlaganfälle mit Abstand am häufigsten. Ischämische Schlaganfälle entstehen durch eine zerebrale Minderdurchblutung und einem darauffolgenden Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen in den entsprechenden Hirnregionen. Infolgedessen kommt es zur Störung des Zellmetabolismus und zur Akkumulation von Natrium und Calcium in den Zellen. Dies ist der Grund für ein entstehendes Zellödem und die Aktivierung von Lipasen und Proteasen, was letztendlich zum Zelltod führt (Rafii und Hillis 2006).

Eine solche Minderperfusion kann durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden: Die häufigsten Gründe sind arteriosklerotische Gefäßstenosen, Thromboembolien oder mikroangiopathische Veränderungen (Gleixner et al. 2011).

Embolische Schlaganfälle machen 20-30% der ischämischen Insulte aus (Gleixner et al. 2011). Sie entstehen aus einem Blutgerinnsel, welches mit dem Blutstrom in die hirnversorgenden Arterien gespült wird und dort ein Gefäß verlegt. Die Entstehung dieser Blutgerinnsel findet zum Beispiel im Herzen statt. Besonders bei Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern, Endokarditis und nach Herzklappenersatz kann es zur Bildung dieser kardiogenen Thromben kommen. Auch Myokardinfarkte sind mit einer Schlaganfallinzidenz von 2-3% assoziiert. 85% der Schlaganfälle ereignen sich im ersten Monat nach dem Herzinfarkt. Andererseits kann es sich auch um eine arterio-arterielle Embolie handeln, bei der sich das Thrombusmaterial an einer rupturierten arteriosklerotischen Gefäßplaque bildet, abreißt und in die zerebralen Blutgefäße gespült wird. (Rafii und Hillis 2006)

Sehr selten kann es zur sogenannten paradoxen Embolie kommen. Hierbei kann ein venöser Thrombus durch ein persistierendes, offenes Foramen Ovale im Vorhofseptum (oder einen anderen Rechts-Links-Shunt) in den arteriellen Schenkel des Kreislaufs gelangen und auf diese Weise einen Schlaganfall auslösen (Rafii und Hillis 2006).

Embolische Schlaganfälle gehen häufig mit einer schlechteren Prognose einher. Es sind oft große Hirnareale betroffen, was zu ausgeprägterer und stärkerer Behinderung führen kann (Rafii und Hillis 2006).

Arteriosklerotische Gefäßstenosen finden sich häufig an Gefäßabzweigungen und in den großen zuführenden Halsgefäßen (A. carotis communis, A. carotis interna). 90% der Stenosen befinden sich im vorderen Stromgebiet. Es kann zur Anhäufung von Plaques und Thromben kommen, die das Gefäß verlegen. Grundlage hierfür sind Risikofaktoren für Arteriosklerose, vor allem die arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes Mellitus, Bewegungsmangel, Nikotinabusus und hoher Alkoholkonsum (Gleixner et al. 2011).

Mikroangiopathische Veränderungen, die oft zu multiplen kleinen Hirninfarkten führen, werden zum Beispiel durch arterielle Hypertonie oder Diabetes Mellitus ausgelöst.

Andere Auslöser für einen Schlaganfall können zum Beispiel Dissektionen der zuführenden Gefäße oder Erkrankungen wie Vaskulitiden sein (Rafii und Hillis 2006; Gleixner et al. 2011).

1.1.3 Klinik und Prognose

Die Symptome eines Schlaganfalles sind sehr vielseitig und hängen mit dem betroffenen anatomischen und funktionellen Hirnareal zusammen. Es kann zu Paresen, Plegien,

sensiblen Ausfällen und komplexen Aphasiesyndromen kommen. Bei Kleinhirnfarkten treten oft Schwindel, Übelkeit, Ataxie und Dysarthrie auf. (Rafii und Hillis 2006; Gleixner et al. 2011)

In einigen Fällen bilden sich die Symptome innerhalb von 24 Stunden komplett zurück. In diesem Fall wird das Krankheitsbild als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet. Diese ist als Warnzeichen zu sehen, da das Risiko für einen Schlaganfall innerhalb eines Monats nach TIA 10% beträgt. (Gleixner et al. 2011)

Schlaganfälle müssen als Notfälle betrachtet und behandelt werden. Die Behandlung sollte in Krankenhäusern mit einer Stroke Unit durchgeführt werden. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird die unverzügliche Diagnostik mittels cranialer Computertomographie (cCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) gefordert. Weiterhin wird die klinische Einteilung des Schweregrades unter Verwendung der „NIH Stroke Scale“ (NIHSS) (siehe Tabelle 1) empfohlen. (Velkamp 2012)

Mithilfe dieser Skala lässt sich das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung abschätzen. Dazu werden in verschiedenen Bereichen der körperlichen und kognitiven Funktionen, abhängig vom Grad der Einschränkung, Punkte vergeben. Je höher die Summe der Punkte, desto stärker ist das funktionelle Defizit des Patienten. (Brott et al. 1989; National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NIH Stroke Scale)

Sollte sich ein Schlaganfall bestätigen, kann innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten der Symptome, unter Abwägung von möglichen Komplikationen und Risiken, eine intravenöse Thrombolyse mit rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator) durchgeführt werden (Velkamp 2012). Bei großem arteriellem Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet und relevantem neurologischen Defizit wird bis zu 6 Stunden nach Beginn der Symptomatik die interventionelle, mechanische Rekanalisation empfohlen. Hierbei soll zusätzlich bei fehlenden Kontraindikationen und bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn die intravenöse Thrombolyse durchgeführt werden. (Ringleb et al. 2015)

1.1.4 Prognose und Folgen

Die Symptome eines Schlaganfalles können sich über Monate und Jahre zurückbilden (Gleixner et al. 2011). Allerdings behalten über ein Drittel der Patienten eine Behinderung zurück (Luengo-Fernandez Ramon et al. 2013). Die „Oxford Vascular Study“ konnte diese gravierenden Auswirkungen von Schlaganfällen zeigen:

„Our results show that at 5 years after stroke, \approx 47% of patients are dead, and more than one third of survivors are left disabled, leaving 70% of patients either dead or disabled 5 years after index stroke.“ (Luengo-Fernandez Ramon et al. 2013)

Die Mortalität innerhalb von 30 Tagen beträgt etwa 24% (Gleixner et al. 2011). Eine Studie mit 274 Schlaganfallpatienten in Pflegeheimen konnte zeigen, dass etwa die Hälfte der Betroffenen unter moderaten bis schweren kognitiven Beschwerden litten. Etwa 90% der Patienten waren bei einfachen Aktivitäten und im Alltag schwer eingeschränkt und auf Hilfe angewiesen. Weiterhin litten 52,6% der Patienten unter depressiver Symptomatik. (van Almenkerk et al. 2012)

Tabelle 1: Bestandteile der NIH Stroke Scale (NIHSS)

NIH Stroke Scale (Punkte in Klammern)	
Bewusstsein	(0) wach (1) benommen (2) somnolent
Orientierung (Frage nach Monat und Alter)	(0) beide Fragen richtig beantwortet (1) eine Frage richtig beantwortet (2) keine Frage richtig beantwortet
Befolgen von 2 Aufforderungen (Augen öffnen/schließen, Hand öffnen/schließen)	(0) beide Aufforderungen richtig befolgt (1) eine Aufforderung richtig befolgt (2) keine Aufforderung richtig befolgt
Okulomotorik	(0) normal (1) partielle Blickparese (2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese
Gesichtsfeld	(0) normal (1) partielle Hemianopsie (2) komplette Hemianopsie (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit)
Motorik der Arme	(li) (re) (0) (0) kein Absinken, länger als 10 Sekunden halten (1) (1) Absinken (2) (2) aktives Anheben gegen Schwerkraft (3) (3) kein aktives Anheben möglich (4) (4) keine Bewegung
Motorik der Beine	(li) (re) (0) (0) kein Absinken, länger als 5 Sekunden halten (1) (1) Absinken (2) (2) aktives Anheben gegen Schwerkraft (3) (3) kein aktives Anheben möglich (4) (4) keine Bewegung
Extremitätenataxie	(0) fehlend (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden
Sensibilität	(0) normal, kein Sensibilitätsverlust (1) leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust (2) schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
Sprache	(0) normal, keine Aphasie (1) leichte bis mittelschwere Aphasie (2) schwere Aphasie (3) stumm, globale Aphasie
Dysarthrie	(0) normal, keine Dysarthrie (1) leichte Dysarthrie, spricht einige Worte verwaschen (2) schwer, anarthrisch, unverständliche Sprache
Neglect	(0) keine Abnormalität (1) visuelle, auditive, taktile oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung (3) schwere halbseitige Unaufmerksamkeit, z.B. Nichterkennen der eigenen Hand

1.1.4.1 Post-Stroke Depression

Die sogenannte „*Post-Stroke Depression*“ (PSD) ist eine der wichtigsten Folgen von Schlaganfällen: So sind laut Hackett und Pickles etwa 31% der Schlaganfallpatienten betroffen (Hackett und Pickles 2014). Dies untermauert die Daten eines etwa 10 Jahre älteren Reviews von Hackett et al. welches eine Häufigkeit von 33% für die PSD beschrieb (Hackett et al. 2005). Damit ist die PSD die häufigste psychiatrische Komplikation von Schlaganfällen (Villa et al. 2018). Auch bei leichten Schlaganfällen ist das Auftreten einer PSD häufig (Altieri et al. 2012). Villa et al. beschreiben die Post-Stroke Depression als unterdiagnostiziert und untertherapiert (Villa et al. 2018).

Die PSD hat weitreichende Auswirkungen auf den Rehabilitationsverlauf der Betroffenen, denn sie geht mit einer erhöhten Mortalität, einer erhöhten Rate an kognitiven Einschränkungen, körperlichen Behinderungen und einer schlechteren Lebensqualität einher (Ayerbe et al. 2013). Weiterhin konnte in der INTERSTROKE-Studie gezeigt werden, dass eine Depression das Risiko für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen erhöht (O'Donnell et al. 2010). Nach dem amerikanischen Klassifikationssystem DSM-IV kann man die Depression einteilen in eine „Major Depression“ (schwere Depression) bei der mindestens 5 Symptome für zwei Wochen oder länger bestehen müssen und in eine „Minor Depression“ (weniger schwere Depression), für deren Diagnose nur zwei bis vier der Symptome vorliegen müssen (Robinson und Spalletta 2010; Gleixner et al. 2011). Zu den Symptomen einer Depression zählen zum Beispiel die depressive Verstimmung, Interessenverlust, Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe oder Hemmung, Wertlosigkeitsgefühle, Schuldgefühle, Energieverlust und Suizidgedanken (Gleixner et al. 2011). Etwa 21,7% der Schlaganfallpatienten erleiden eine „Major Depression“ und weitere 19,5% erleiden eine „Minor Depression“ (Robinson und Spalletta 2010). Als Therapie der PSD werden Antidepressiva, vor allem SSRIs (selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren), empfohlen (Villa et al. 2018). Es konnte gezeigt werden, dass eine antidepressive Therapie das körperliche und kognitive Outcome verbessert und zu einer Senkung der Mortalität führen kann (Robinson und Spalletta 2010).

1.1.4.2 Kognitive Einschränkungen und Demenz

Eine weitere häufige Folge von Schlaganfällen sind Einschränkungen der kognitiven Funktionen, sogenanntes „*Vascular Cognitive Impairment*“ (VCI). Im Zusammenhang

mit einem Schlaganfall wird dies auch als „*Post-Stroke Cognitive Impairment*“ (PSCI) bezeichnet. PSCI tritt auch bei Patienten mit niedrigem Schweregrad des Schlaganfalls (niedriger NIHSS Score) auf und wird daher oft nicht erkannt. Die Symptome reichen von leichten Einschränkungen bis zur voll ausgeprägten Demenz. (Farooq und Gorelick 2013)

In einer Kohortenstudie mit 233 Schlaganfallpatienten konnten Kauranan et al. zeigen, dass etwa 41% der Patienten mit einem NIHSS Score von 0 und alle Patienten mit einem NIHSS Score ≥ 4 kognitive Defizite hatten (Kauranan et al. 2014). Schlaganfälle verdoppeln das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, und sind ein Risikofaktor für kognitive Einschränkungen. (Leys et al. 2005; Jin et al. 2006)

Nach einem Erst-Schlaganfall entwickeln etwa 10% der Patienten eine Demenz. Nach Rezidiv-Schlaganfällen leiden über ein Drittel der Betroffenen an einer Demenz. (Pendlebury und Rothwell 2009)

Auch 10 Jahre nach einem Schlaganfall konnten Delavaran et al. in einer Follow-up Studie PSCI bei bis zu 61% der Patienten nachweisen (Delavaran et al. 2017).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten, die von Einschränkungen der kognitiven Funktionen oder Demenz betroffen sind, ein höheres Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden als Personen ohne Demenz (Zhu et al. 2000). Weiterhin führt die Demenz nach Schlaganfällen zu einer zwei- bis dreifach erhöhten Mortalität der Patienten (Desmond et al. 2002) und das kognitive Defizit ist ein stärkerer Prädiktor für die Aufnahme in ein Pflegeheim als die durch den Schlaganfall erworbenen körperlichen Einschränkungen (Pasquini et al. 2007).

1.1.4.3 Lebensqualität

Neben den körperlichen und motorischen Einschränkungen bringen Schlaganfälle eine Reihe von Beschwerden mit sich, welche durch die Routine-Werkzeuge nicht erfasst werden können (Haacke et al. 2006).

Dies sind häufig Einschränkungen der Lebensqualität und der sogenannten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Beide sind schwierig zu messen, da es sich um die subjektive individuelle Wahrnehmung eines Patienten handelt. Nichtsdestotrotz finden diese Werte mehr und mehr Akzeptanz in der Wissenschaft als Maße des Outcomes von Erkrankungen oder Behandlungen. (Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days 2000) Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gLQ) wird

definiert als die Seiten der Lebensqualität, die von der körperlichen oder geistigen Gesundheit bezogen auf eine Erkrankung beeinflusst werden. Hierunter fallen unter anderem die Wahrnehmung der eigenen Gesundheit, der sozialen Unterstützung und der Stellung in der Gesellschaft. (Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days 2000; Leach et al. 2011)

Mittels der Daten der großen „Oxford Vascular Study“ konnten Luengo-Fernandez et al. zeigen, dass Betroffene von Schlaganfällen und sogar von TIAs unter Einschränkungen der gLQ leiden. Auch 5 Jahre nach dem Ereignis hatten die Patienten mit Schlaganfall oder TIA eine signifikant schlechtere Lebensqualität als die gesunden Personen der Kontrollgruppe. Das Ausmaß der Verminderung der Lebensqualität ist unter anderem abhängig vom Schweregrad des Schlaganfalls. Zur Datenerhebung wurde der für Schlaganfallpatienten validierte EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (EQ-5D) benutzt. (Luengo-Fernandez R. et al. 2013)

Die Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewinnt in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung, da zum Beispiel bei onkologischen Erkrankungen, der koronaren Herzerkrankung oder auch der terminalen Niereninsuffizienz deutliche Zusammenhänge mit harten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität nachgewiesen wurden. Eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität kann als Prädiktor für das Überleben dieser Patienten herangezogen werden. (Rumsfeld 1999; Sitlinger und Zafar 2018; Pei et al. 2019) In Bezug auf Schlaganfallpatienten wurde dieses Thema bisher wenig untersucht. Eine Studie von Naess et al. zeigt jedoch auch eine Verbindung von verringerter gLQ und erhöhter Langzeitmortalität bei jungen Patienten mit ischämischen Schlaganfällen. (Naess und Nyland 2013)

1.1.4.4 Gesundheitsökonomische Bedeutung

Schlaganfälle haben eine besondere gesundheitsökonomische und volkswirtschaftliche Bedeutung. Die statistischen Kosten, die in Deutschland pro Schlaganfallpatient lebenslang entstehen, betragen etwa 43.000 Euro (Stiftung Deutsche Schlaganfall Hilfe - Presseinfo: Daten - Zahlen - Fakten zum Schlaganfall 2013). Es wird geschätzt, dass die jährlichen Langzeitkosten einen volkswirtschaftlichen Schaden von etwa 3 Milliarden Euro verursachen. Darin sind jedoch nicht die Kosten für die Akut- und Rehabilitationsbehandlung enthalten (Winter et al. 2008b)

1.1.5 Primär- und Sekundärprävention

Zur Primärprävention der Schlaganfallerkrankung wird die Behandlung, beziehungsweise die Kontrolle der Risikofaktoren empfohlen. Dazu zählen unter anderem die obengenannten Arteriosklerose-Risikofaktoren, Herzrhythmusstörungen wie das Vorhofflimmern (VHF) und mechanische Herzklappen. Hierbei kommen Antihypertensiva, Lipidsenker, Antiarrhythmika und orale Antikoagulanzen zum Einsatz. (Endres et al. 2015)

Um das vaskuläre Risiko zu senken, sollte regelmäßig Ausdauersport im aeroben Bereich getrieben werden. Hier wird Sport moderater Intensität für 20 – 60 Minuten an mindestens 3 Tagen pro Woche empfohlen. (Gallanagh et al. 2011; Billinger et al. 2014; Rütten und Pfeifer 2016)

Die kanadische Leitlinie für die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls empfiehlt eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Patienten, um einen normalen Body-Mass-Index (BMI) zu erreichen (Wein et al. 2018). Übergewicht, Adipositas und abdominelles Fettverteilungsmuster sind schon seit langem als Faktoren in der Entstehung der koronaren Herzerkrankung (KHK) bestätigt (Wilson et al. 2002; Kopelman 2007). Einige epidemiologische Studien konnten auch eine Assoziation von Übergewicht, Adipositas und abdominellem Fettverteilungsmuster mit dem Risiko für Schlaganfälle feststellen. Erklärend hierfür können durch das Übergewicht ausgelöste oder begleitende Risikofaktoren wie Bluthochdruck und gestörte Glukosetoleranz herangezogen werden. (Isozumi 2004)

Allerdings konnten andere Studien ebenfalls zeigen, dass Übergewicht, Adipositas und abdominelles Fettverteilungsmuster unabhängige Risikofaktoren für Schlaganfälle darstellen (Kurth et al. 2002; Winter et al. 2008a).

Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) von 2012 gebe es nicht genügend Evidenz für den positiven Nutzen einer Gewichtsreduktion in der Primär- oder Sekundärprävention von Schlaganfällen um eine Empfehlung aussprechen zu können. Nach einem Schlaganfall oder einer TIA soll entsprechend der Leitlinie zur Verhinderung von Rezidiven eine Sekundärprävention erfolgen. Diese enthält wie auch die Primärprävention eine strenge Behandlung und Kontrolle von Risikofaktoren. (DEGAM Leitlinie Nr. 8 - Schlaganfall 2012)

1.2 Übergewicht und Adipositas

1.2.1 Epidemiologie

Übergewicht und Adipositas nehmen in Europa endemische Ausmaße an (Antonanzas und Rodríguez 2010). In Deutschland waren im Jahr 2017 laut Daten des Statistischen Bundesamtes 53% der Erwachsenen übergewichtig. Der Anteil der Patienten mit Adipositas betrug etwa 16%. (Pressemitteilung Nr. 14 vom 2. April 2019 2019) Die Anzahl der adipösen Menschen hat sich seit 1980 mehr als verdoppelt (Fock und Khoo 2013).

1.2.2 Definition und Entstehung

Übergewicht und Adipositas werden anhand des sogenannten Body-Mass-Index (BMI) definiert. Dieser Index berechnet sich aus dem Quotienten Körpergewicht (in Kilogramm) geteilt durch das Quadrat der Körpergröße (in Meter).

$$BMI = \text{Körpergewicht}[\text{kg}] / (\text{Körpergröße}[\text{m}]^2)$$

Übergewicht wird definiert als ein BMI von 25,0 – 29,9. Bei einem BMI von > 30 spricht man von Adipositas. (Antonanzas und Rodríguez 2010; Pressemitteilung Nr. 14 vom 2. April 2019 2019) Als Gründe für die hohe Anzahl an übergewichtigen und adipösen Menschen werden Veränderungen in der Ernährung wie zum Beispiel der steigende Konsum von Nahrungsmitteln mit sehr hoher Energiedichte angegeben. Ebenfalls spielt bei dieser Entwicklung die immer weiter verbreitete körperlicher Inaktivität eine Rolle. Die Aufnahme und der Verbrauch von Energie gleichen sich oft nicht aus. Der Lebensstil vieler Menschen ist von sitzenden Tätigkeiten geprägt und daher fällt es oft schwer, den täglich empfohlenen Energieverbrauch durch Bewegung sicherzustellen. Es wird empfohlen wöchentlich 150-250 Minuten moderates, aerobes Training durchzuführen, um ein gesundes Körpergewicht zu halten. (Fock und Khoo 2013; Rütten und Pfeifer 2016) Die Empfehlungen der Autoren unterscheiden sich jedoch stark voneinander. Laut Haslam et al. und Erlichman et al. sollten pro Tag mindestens 10.000 Schritte oder entsprechend 60-90 Minuten schnell gehend verbracht werden, um das Gewicht zu halten. (Erlichman et al. 2002; Haslam und James 2005) Um eine Gewichtsabnahme zu

unterstützen, sollen sogar 15.000 Schritte pro Tag gegangen werden (Haslam und James 2005).

Bewegungsmangel und exzessive Nahrungsaufnahme sind die häufigsten Gründe für Übergewicht (Fock und Khoo 2013). Obwohl sie seltener auftreten, müssen auch andere Gründe für Übergewicht und Adipositas in Betracht gezogen werden. Zum Beispiel können Erkrankungen wie Morbus Cushing, Hypothyreose oder das polyzystische Ovarialsyndrom mit einer Gewichtszunahme einhergehen. Auch psychiatrische Leiden wie Depressionen oder Binge-Eating-Störungen können zu Übergewicht und Adipositas führen. Ähnliches gilt für viele Medikamente, welche als unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Gewichtszunahme bedingen können. Zu diesen Medikamenten gehören unter anderem Antidepressiva, Neuroleptika, Antiepileptika sowie Beta-Rezeptorenblocker und Steroide. (Fock und Khoo 2013)

1.2.3 Folgen von Übergewicht und Adipositas

1.2.3.1 Allgemeines Risiko und kardiovaskuläres Risiko

Übergewicht und Adipositas erhöhen das gesundheitliche Risiko, indem sie die Entstehung von weiteren Krankheiten, zum Beispiel respiratorische Erkrankungen und einige Krebsarten, beeinflussen. Allerdings zählen zu dieser Gruppe auch Krankheiten wie der Diabetes Mellitus Typ 2 und die arterielle Hypertonie, die ihrerseits das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. (Haslam und James 2005)

Übergewicht und Adipositas sind jedoch ebenso eigenständige Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung und den Schlaganfall (Isozumi 2004; Kopelman 2007; Winter et al. 2008a).

1.2.3.2 Depression

Weiterhin sind Übergewicht und Adipositas in verschiedenen Studien als Auslöser depressiver Symptomatik und klinisch manifester Depression identifiziert worden. Das Risiko, eine Depression zu entwickeln, ist bei adipösen Patienten um 55% erhöht. Gleichzeitig konnte ein reziprokes Verhalten dieser beiden Parameter festgestellt werden. So kann eine Depression auch ein Prädiktor für eine Gewichtszunahme sein und einer sich entwickelnden Adipositas zu Grunde liegen. In einer Meta-Analyse zeigten Luppino

et al., dass depressive Personen ein um 58% erhöhtes Risiko hatten, adipös zu werden. (Luppino et al. 2010)

1.2.3.3 Vaskuläre Demenz

Die „Leukoaraiosis and Disability Study“ konnte nachweisen, dass Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE) und der vaskulären Demenz ist (Jokinen et al. 2009).

Die Assoziation zwischen Adipositas und Demenz bestätigte sich auch in einer Meta-Analyse von Beydoun et al (Beydoun et al. 2008).

Adipöse Menschen haben ein um 80% höheres Risiko für das Auftreten von Alzheimer-Demenz und ein signifikant erhöhtes Risiko für die vaskuläre Demenz. Die Studie zeigt einen U-förmigen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Auftreten von Demenz, mit erhöhtem Risiko für unter- und übergewichtige Patienten. (Beydoun et al. 2008)

1.2.3.4 Lebensqualität

Im Vergleich mit normalgewichtigen Personen (BMI zwischen 18,5 und 25) haben übergewichtige und adipöse Personen eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Mit jeder Einheit des BMI-Anstiegs bestand in einer Querschnitt-Studie von Kearns et al. eine Assoziation mit einer um 6% höheren Wahrscheinlichkeit, ein Problem in einer der fünf Dimensionen des EQ-5D-Tests anzugeben. Der Test misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die fünf Parameter Mobilität, die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Ängstlichkeit/Niedergeschlagenheit. (Kearns et al. 2013)

1.2.4 Das „Adipositas-Paradoxon“ (The Obesity Paradox)

In der Literatur wird häufig das „Adipositas-Paradoxon“ beschrieben. Zwar ist die Existenz dieses paradoxen Zusammenhanges umstritten, es soll jedoch aufgrund möglicher Auswirkungen auf Ergebnisse dieser Studie nicht unerwähnt bleiben.

Das „Adipositas-Paradoxon“ beschreibt ein Phänomen, welches bereits in vielen Studien beobachtet wurde und erstmals von Fleischmann et al. beschrieben wurde (Fleischmann et al. 1999). Trotz aller bekannten negativen Auswirkungen von Übergewicht und

Adipositas auf verschiedenste Bereiche der Gesundheit beobachtet man, vor allem bei älteren Patienten, häufig protektive Effekte des Übergewichts. So scheint Adipositas mit einer niedrigeren Mortalität insgesamt sowie mit einer geringeren Mortalität im Rahmen verschiedener Erkrankungen, unter anderem bei Schlaganfällen und Herzinfarkten, einherzugehen (Goel et al. 2014).

Ob dieses Paradoxon wirklich existiert oder lediglich aufgrund von Fehlinterpretationen existierender Daten entstand, ist durchaus umstritten. Laut Braun et al. basierten die entsprechenden Daten oft auf retrospektiven Beobachtungsstudien oder epidemiologischen Datenerhebungen, welche keine Schlüsse auf kausale Zusammenhänge zuließen und anfällig für Confounding-Fehler seien (Braun et al. 2015). Nichtsdestotrotz könnten auch metabolische Veränderungen, welche im Rahmen von Adipositas auftreten, protektive Effekte, zum Beispiel für die Gehirnfunktion haben (Braun et al. 2015).

1.2.5 Therapie von Übergewicht und Adipositas

Als Standardtherapie bei Übergewicht und Adipositas gilt eine Lebensstil-Intervention, welche aus einer kalorienarmen Diät, körperlicher Betätigung und Verhaltenstherapie besteht. Die Kalorienaufnahme sollte um 500-1000 kcal pro Tag reduziert werden, um einen Gewichtsverlust von etwa 0,5 kg pro Woche zu ermöglichen. (Fock und Khoo 2013)

Zusätzlich wird in der Adipositas-Leitlinie der American Heart Association (AHA) von 2013 aerobe körperliche Aktivität (zum Beispiel schnelles Gehen) von mindestens 150 Minuten pro Woche empfohlen (Jensen et al. 2014). Jedoch unterscheiden sich die Angaben einiger anderer Autoren von der Leitlinie: So empfehlen Fock et al. eine wöchentliche Aktivität von mindestens 200-300 Minuten, um Gewicht zu verlieren, und Erlichman et al. geben eine Zeit von 60-90 Minuten schnellem Gehen pro Tag an, um das Körpergewicht nur zu halten. (Erlichman et al. 2002; Fock und Khoo 2013)

Die AHA-Leitlinie empfiehlt weiterhin die psychologische Unterstützung der Patienten durch Verhaltenstherapie, die auf Selbstbeobachtung der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichtes, der körperlichen Aktivität sowie auf Verhaltensänderung ausgelegt ist (Jensen et al. 2014).

1.3 Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf Depression, kognitive Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Fragestellung, ob eine beabsichtigte Gewichtsreduktion positive Auswirkungen auf die Symptome und Ausprägung einer Depression haben kann, wurde in einigen Studien bereits untersucht. In einer älteren Publikation von 1957 wird von Patienten berichtet, welche im Zusammenhang mit Versuchen der Gewichtsreduktion vermehrt depressive Symptomatik und schlechte Stimmung erfuhren (Stunkard 1957).

Neuere Daten scheinen diesen Zusammenhang zu widerlegen.

Dixon et al. zeigten einen starken Zusammenhang zwischen Adipositas und Depressionen. In ihrer Studie wiesen sie eine signifikante Abnahme der depressiven Symptome nach Gewichtsreduktion durch bariatrische Operationen nach. Dieser Effekt blieb auch in den Follow-up Untersuchungen bis zu vier Jahre nach der Operation erhalten (Dixon et al. 2003). In einer Meta-Analyse von Fabricatore et al. beschreiben die Autoren eine signifikante Reduktion depressiver Symptomatik durch nahezu alle nicht-pharmakologischen Gewichtsreduktionsprogramme, wobei Programme, die auf eine Modifikation des Lebensstils ausgelegt waren, die besten Ergebnisse hinsichtlich depressiver Symptomatik erzielten (Fabricatore et al. 2011).

Smith et al. schlossen in ihre Studie 133 Patienten mit Übergewicht und Adipositas sowie arterieller Hypertonie ein und zeigten, dass durch ein Gewichtsreduktionsprogramm eine deutliche Reduktion depressiver Symptomatik erfolgte, vor allem bei den Patienten welche bereits zu Beginn der Studie depressiv waren (Smith et al. 2007).

Die groß angelegte „Look AHEAD“ Studie, welche 5145 übergewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einschloss und im Rahmen einer randomisierten Untersuchung entweder einer intensiven Lebensstilintervention zur Gewichtsreduktion oder regelhafter Diabetes-Beratung unterzog, zeigte eine signifikante Reduktion in der Inzidenz der Depression in der Therapiegruppe (The Look AHEAD Research Group 2014).

Hingegen konnten Napoli et al. in ihrer Studie mit verschiedenen Programmen zur Gewichtsreduktion keine Veränderungen in der depressiven Symptomatik nachweisen. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass bereits bei Beginn der Studie sehr niedrige Scores in der Untersuchung der depressiven Symptomatik erreicht wurden und die Aussagekraft daher eingeschränkt sei. (Napoli et al. 2014)

In vielen Studien kann ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Patienten und gesteigerter gesundheitsbezogener Lebensqualität gezeigt werden.

Eine 2017 erschienene Meta-Analyse von Kolotkin et al. gibt einen guten Überblick über die Literatur zu diesem Thema. Es ließen sich deutliche und statistisch signifikante Verbesserungen der gLQ nach einer Gewichtsreduktion nachweisen. Am deutlichsten sind diese Veränderungen nach bariatrischen Operationen zu sehen, aber auch nach nicht-operativ bedingter Gewichtsreduktion zeigen sich Verbesserungen der gLQ, wenn auch nicht im gleichen Umfang. (Kolotkin und Andersen 2017) Diese Zusammenhänge wurden bei verschiedenen Patientenpopulationen aufgezeigt, jedoch mangelt es an Daten zu Schlaganfallpatienten.

Fanning et al. untersuchten in der randomisierten, kontrollierten CLIP-II Studie ältere, übergewichtige und adipöse Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder mit metabolischem Syndrom, welche sich verschiedenen Gewichtsreduktionsprogrammen unterzogen. Verglichen wurden eine niedrigkalorische Ernährung mit Kombinationen aus niedrigkalorischer Ernährung und entweder aerobem Ausdauertraining oder Krafttraining. Die Autoren dokumentierten eine bessere Gewichtsabnahme und eine ausgeprägtere Steigerung der gLQ in den Gruppen mit den kombinierten Verfahren. (Fanning et al. 2018)

In einer 2018 publizierten randomisiert kontrollierten Studie von Pearl et al. wurden deutliche Verbesserungen der gLQ bei adipösen Patienten festgestellt, die ein Gewichtsreduktionsprogramm basierend auf niedrigkalorischer Ernährung absolviert hatten (Pearl et al. 2018).

Auch in der „Look AHEAD“ Studie zeigte sich eine Steigerung der gLQ bei Patienten der Interventionsgruppe und weiterhin scheint die Gewichtsreduktion die altersbedingte Abnahme der gLQ mildern (The Look AHEAD Research Group 2014).

In einer von Payne et al. veröffentlichten Studie konnten bessere Werte für Lebensqualität und Depression durch eine Gewichtsreduktion mit proteinreicher Ernährung erreicht werden. Die Studienpopulation waren mindestens 60-jährige, adipöse Patienten mit vorbestehenden funktionellen Einschränkungen. (Payne et al. 2018)

Napoli et al. publizierten 2014 eine Studie, welche die Auswirkungen von 4 verschiedenen Protokollen zur Gewichtsreduktion (Kontrollgruppe, Diätgruppe, Sportgruppe, Gruppe mit Sport und Diät) auf gLQ, Kognition und Depression bei adipösen älteren Patienten verglich. Auch in dieser Studie wurden signifikante positive

Auswirkungen der Gewichtsreduktion auf die gLQ festgestellt und es wurde gezeigt, dass in dieser Hinsicht ein Sportprogramm oder eine Kombination einer reinen Diät überlegen ist. (Napoli et al. 2014)

Plow et al. untersuchten in einer kleinen Studie die Auswirkungen von zwei verschiedenen Programmen zur Gewichtsreduktion auf Patienten mit neurologischen Erkrankungen. Es wurden Patienten mit einem ärztlich diagnostizierten Schlaganfall oder multipler Sklerose eingeschlossen. Die untersuchten Interventionen waren jeweils auf eine angeleitete Umstellung der Ernährung ausgerichtet. Sie zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Gewichtsreduktion zwischen beiden Interventionen, jedoch verloren die Studienteilnehmer insgesamt an Gewicht in statistisch signifikantem Ausmaß. Die Ergebnisse der Studie belegen eine deutlich verbesserte körperliche Aktivität, reduzierte Depression und Angst sowie gesteigertes Selbstvertrauen bei den Patienten. (Plow et al. 2020)

Bezüglich der Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf bestehende kognitive Einschränkungen oder das Risiko, diese zu entwickeln, ist die Datenlage widersprüchlich. Insgesamt scheint, wie bereits beschrieben, ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und Adipositas und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer vaskulären Demenz zu bestehen (Beydoun et al. 2008; Jokinen et al. 2009). Die Frage, ob eine Gewichtsreduktion protektive Einflüsse auf die Entstehung von kognitiven Einschränkungen und Demenz hat, beziehungsweise bestehende Einschränkungen reduziert werden können, ist nicht abschließend beantwortet.

Nam et al. zeigen in einer großen Kohortenstudie in Süd-Korea einen Zusammenhang zwischen niedrigem BMI bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhten Risiko, eine Demenz zu entwickeln. Auch Veränderungen des BMI nach oben oder nach unten korrelierten laut den Autoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Demenz. Im Falle der Studienkohorte lag der BMI mit dem niedrigsten Demenzrisiko im Bereich des Übergewichts. (Nam et al. 2019)

Diese Zusammenhänge wurden in dem 2015 von Ngandu et al. publizierten FINGER-Trial aus Finnland in Form einer randomisierten, kontrollierten Studie genauer untersucht. Für die Studie wurden 1260 ältere Patienten mit Demenzrisiko eingeschlossen. Untersucht wurden die Effekte einer multifaktoriellen Intervention, bestehend aus Diät, körperlicher Aktivität, kognitivem Training und Monitoring des vaskulären Risikos im Vergleich mit genereller Gesundheitsberatung. Die Autoren

beobachteten einen ausgeprägten, statistisch signifikanten positiven Effekt der Studienintervention auf die Gesamtkognition sowie die kognitiven Domänen Bearbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis und Exekution. Die Autoren geben an, dass die Studienintervention signifikante positive Auswirkungen auf den BMI gehabt habe, liefern jedoch hierfür in der Publikation keine Zahlen. (Ngandu et al. 2015)

Ein 2017 publizierter Review-Artikel von Veronese et al. beschreibt ebenfalls signifikante Verbesserungen in verschiedenen kognitiven Domänen durch Gewichtsabnahme bei übergewichtigen und adipösen Patienten (Veronese et al. 2017).

Horie et al. zeigen in ihrer Studie Verbesserungen in der Kognition durch Gewichtsreduktion bei über 60-jährigen, übergewichtigen und adipösen Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen („*Mild Cognitive Impairment*“) (Horie et al. 2016).

In der bereits beschriebenen Studie von Napoli et al. wird ebenfalls eine Verbesserung in verschiedenen Tests der Kognition durch eine Gewichtsreduktion erreicht. Körperliche Aktivität sowie Kombinationen aus körperlicher Aktivität und Diät scheinen einer rein diätischen Gewichtsreduktion überlegen zu sein (Napoli et al. 2014).

Im Gegensatz dazu steht die Untersuchung von Espeland et al., welche mit den Daten der „Look AHEAD“ Studie arbeitet. Die Daten zeigen keine Veränderung in der Prävalenz der kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die sich über 10 Jahre einer intensiven Lebensstilmodifikation mit deutlicher Gewichtsabnahme unterzogen. (Espeland et al. 2017)

Matz et al. publizierten 2015 die Ergebnisse einer Studie bezüglich der Auswirkungen einer Lebensstilintervention auf das kognitive Outcome von Schlaganfallpatienten. 202 Patienten, die einen Schlaganfall vor 3 Monaten erlitten hatten, nahmen für die sogenannte ASPIS-Studie entweder an einer multifaktoriellen Lebensstilintervention oder der Standardversorgung für Schlaganfallpatienten teil. Die Intervention bestand aus gesunder Ernährung, Blutdruckeinstellung, Lipid- und Blutzuckerkontrolle, körperlicher Aktivität und kognitivem Training über 24 Monate. (Matz et al. 2015) In einer anderen Publikation der gleichen Arbeitsgruppe wurden keine signifikanten Veränderungen des BMI in der Interventionsgruppe der ASPIS-Studie von Matz et al. beobachtet (Teuschl et al. 2017). In der Auswertung der Studie konnte kein signifikanter Effekt der Lebensstilveränderung auf die Kognition festgestellt werden, jedoch beschreiben die Autoren, dass eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten seltener in der Interventionsgruppe beobachtet wurde (Matz et al. 2015).

Insgesamt mangelt es an Daten bezüglich der Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf Schlaganfallpatienten.

Es besteht ganz offensichtlich ein Bedarf nach weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen in Bezug auf die hier vorgestellte Thematik.

2 Hintergrund

Die Auswirkungen von Schlaganfällen können für den einzelnen Patienten und seine Familie sowie für die gesamte Gesellschaft schwerwiegend sein. Der Verlauf der Erkrankung ist oft extrem belastend für die Betroffenen und ihre Angehörigen. Umso wichtiger ist es, die zahlreichen Komplikationen und Folgen des Schlaganfalls zu beachten und möglicherweise zu verhindern. Die Literatur zeigt, dass Depression, kognitive Einschränkungen und verminderte Lebensqualität sowohl durch Schlaganfälle, als auch durch Adipositas und Übergewicht bedingt werden (siehe Kapitel 1.1.4 und 1.2.3). (Hackett et al. 2005; Jin et al. 2006; Jokinen et al. 2009; Luppino et al. 2010; Kearns et al. 2013; Luengo-Fernandez R. et al. 2013)

Daher ist eine effektive Primärprävention zerebrovaskulärer Erkrankungen sinnvoll, um das Auftreten von Schlaganfällen zu verhindern. Somit vermeidet man zum einen die schwerwiegenden körperlichen Folgen, die ein Schlaganfall mit sich bringen kann, als auch die sekundären neuropsychiatrischen und neuropsychologischen Folgen, die zum einen für den Patienten persönlich belastend sind und zum anderen die Mortalität der Betroffenen weiter erhöhen können (Desmond et al. 2002; Ayerbe et al. 2013). Nicht zuletzt sind die volkswirtschaftlichen Auswirkungen von Schlaganfällen enorm (Winter et al. 2008b). Aus gesundheitsökonomischer Sicht sollte es von großer Wichtigkeit sein, an einer Reduktion dieser Kosten zu arbeiten.

Adipositas und Übergewicht können, ähnlich wie ein Schlaganfall, zu Depression, Demenz und verminderter Lebensqualität führen. Daher ist es gut vorstellbar, dass eine Gewichtsreduktion ein möglicher präventiver Faktor für das Auftreten dieser Schlaganfallfolgen sein kann.

Die existierende Datenlage bezüglich der positiven Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf Symptome einer Depression, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und auf die Kognition ist bereits vielversprechend. (Dixon et al. 2003; Fabricatore et al. 2011; The Look AHEAD Research Group 2014; Horie et al. 2016; Kolotkin und Andersen 2017; Veronese et al. 2017; Pearl et al. 2018)

Es stellt sich daher die Frage, ob eine nicht-medikamentöse Gewichtsreduktion nach einem Schlaganfall, parallel zu der von den Leitlinien empfohlenen Sekundärprävention, sinnvoll ist, um das Risiko für das Auftreten neuropsychiatrischer und neuropsychologischer Schlaganfallfolgen zu senken und die Abnahme der Lebensqualität zu verhindern oder um bestehende Einschränkungen zu verbessern.

3 Methoden

3.1 Fragestellung

In der hier vorgestellten Studie soll untersucht werden, wie sich ein zusätzlich zur leitliniengerechten Sekundärprävention durchgeführtes, nicht-medikamentöses Gewichtsreduktionsprogramm bei übergewichtigen und adipösen Schlaganfallpatienten auf die Outcome-Punkte Post-Stroke Depression, kognitive Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt.

3.2 Aufbau der Studie

Es wurde eine randomisierte, einfach-verblindete, kontrollierte Parallelgruppenstudie in den neurologischen Kliniken des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Marburg und am Standort Gießen durchgeführt. 200 übergewichtige Patienten nach leichtem Schlaganfall oder TIA wurden eingeschlossen und durch Randomisierung der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Interventionsgruppe nahm an einem etablierten Gewichtsreduktionsprogramm des Adipositas-Zentrums Gießen teil, während die Kontrollgruppe lediglich an einer Informationsveranstaltung zum Thema Ernährung und Diätmöglichkeiten teilnahm.

Screening und Rekrutierung der Patienten fanden während des klinischen Aufenthaltes in der akuten Phase statt. Etwa fünf Monate nach dem Schlaganfall wurden die rekrutierten Patienten durch Randomisierung einer der beiden Gruppen zugeteilt und zur Erhebung der Ausgangsdaten vor Beginn des Programms eingeladen. Die Gruppen starteten ihr jeweiliges Programm etwa sechs Monate nach dem Schlaganfall. Durch diesen zeitlichen Abstand sollte verhindert werden, dass mögliche durch die Fastenphase bedingte Elektrolytverschiebungen zu einer Verschlechterung der Symptomatik in der Akut- und Subakutphase führen. Zur Erhebung der Daten wurden die Patienten beider Gruppen jeweils 12 und 18 Monate nach dem Schlaganfall zur Follow-up Untersuchung eingeladen (siehe Abbildung 1).

Die Studie wurde unter dem Namen SCENARIO-Studie durchgeführt und sollte als Pilotstudie dienen um die Machbarkeit eines solchen Konzeptes zu überprüfen. In dieser Dissertation wird die Auswertung der sekundären Endpunkte der SCENARIO-Studie betrachtet.

Tabelle 2: Die modifizierte Rankin Skala (mRS)

Die modifizierte Rankin Skala (mRS)	
Wert	Funktion
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung: kann trotz gewisser Symptome Alltagstätigkeiten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung: kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung: benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung: benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Behinderung: bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe
6	Tod infolge des Schlaganfalls

3.2.1 Ethikvotum

Für die Durchführung der Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg mit dem Aktenzeichen „100/11“ vor.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten sollten zwischen 20 und 70 Jahre alt sein und einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten haben.

Weiterhin galten als Einschlusskriterien ein BMI > 25 und ein Bauchumfang von ≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen. Zusätzlich sollten die funktionellen Einschränkungen nicht zu stark sein, damit eine problemlose Teilnahme an dem Gewichtsreduktionsprogramm möglich war. Als Kriterien galten hier Werte von ≤ 3 in der modifizierten Rankin Skala (mRS) und ein Score von ≤ 7 in NIHSS (van Swieten et al. 1988; Quinn et al. 2008).

Nicht an der Studie teilnehmen durften Patienten mit primär hämorrhagischen Schlaganfällen oder Insulten, die durch Dissektionen oder Gerinnungsstörungen ausgelöst wurden. Eine sekundäre Einblutung eines ischämischen Infarktareals galt nicht

als Ausschlusskriterium. Weitere Kriterien oder Zustände, die zum Ausschluss führten, waren:

- Aphasie oder schwere Dysarthrie
- Bewusstseinsstörungen
- Gewichtsveränderungen in den letzten 3 Monaten, die durch Medikamente ausgelöst wurden
- Beginn oder Absetzen von Appetit beeinflussender Medikation in den letzten 3 Monaten
- Zustand nach bariatrischen Eingriffen
- Zustand nach schwerer Ketoazidose durch Diabetes Mellitus
- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Schwere Begleiterkrankungen z.B.
 - Schweres Asthma bronchiale
 - Fortgeschrittene Niereninsuffizienz
 - Herzschrittmacher
 - Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
- Kognitive Einschränkungen (MMSE < 20)
- Depression oder depressive Symptomatik (BDI > 18)
- nichteinwilligungsfähige Patienten
- Rezidiv-Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Zeit zwischen Screening und Beginn des Programms
- Aktuelle Teilnahme an anderer klinischer Studie

3.2.3 Screening und Einschlussuntersuchung

Während des Rekrutierungszeitraums wurden alle Patienten, die in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Marburg mit ischämischem Schlaganfall oder TIA aufgenommen wurden, hinsichtlich der Möglichkeit einer Studienteilnahme untersucht. Bei Eignung zur Teilnahme wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt und bei Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Daraufhin wurden von den teilnehmenden Patienten folgende Daten erhoben: NIHSS, mRS, Barthel-Index, anthropometrische Daten, Laborwerte, Blutdruck und EKG.

Für die Teilnahme an der Studie wurden 200 Patienten gescreent. Die Dropout-Quote im Zeitraum zwischen Screening und der Randomisierung betrug erwartungsgemäß 43% (n=86). Als Dropouts galten alle Patienten, die die Einschlusskriterien für die Teilnahme zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht erfüllten oder die in den Ausschlusskriterien beschriebenen Zustände entwickelten. Hierbei handelte es sich zum Beispiel um Schlaganfall-Rezidive, Komplikationen, Umzug des Patienten nach weit außerhalb des Einzugsgebietes der Studienzentren oder die Rücknahme des Einverständnisses für die Studienteilnahme zum Zeitpunkt der Randomisierung.

3.2.4 Randomisierung

Die Studie ist eine randomisierte Parallelgruppenstudie. Die Randomisierung der Patienten wurde etwa 3-4 Wochen vor Beginn des Adipositasprogramms durchgeführt. Es wurden eine Therapiegruppe und eine Kontrollgruppe gebildet, welchen jeweils 57 Patienten zugeteilt wurden. Den Patienten wurde bei der Rekrutierung eine fortlaufende Identifikationsnummer zugeteilt, die im Verlauf zur Dokumentation und Zuordnung der Daten diente. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (<65 oder ≥ 65 Jahre) und nach Geschlecht der Patienten. Die Daten wurden an das Kooperationszentrum für klinische Studien in Marburg zur Randomisierung übermittelt. Die Ergebnisse erhielten wir per Fax.

3.2.5 Baseline-Untersuchung

Im Anschluss an die Randomisierung wurden die Patienten zur Baseline-Datenerhebung untersucht. Die gesammelten Daten wurden in speziellen Studienbögen dokumentiert und zur Identifikation mit einer den Patienten zugeteilten Identifikationsnummer versehen. Die Baseline-Untersuchung umfasste eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Einteilung des Schlaganfalltyps nach den TOAST-Kriterien (Adams et al. 1993). Weiterhin wurden die Patienten auf das Vorliegen von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für vaskuläre Erkrankungen untersucht. Es erfolgte eine Bestimmung der anthropometrischen Daten der Patienten. Dazu zählen: Körpergröße, Gewicht, BMI, Bauchumfang, Hüftumfang. Es wurde zusätzlich eine Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild, Lipidprofil und Elektrolytstatus durchgeführt.

3.2.6 Therapiegruppe

Die Patienten, die durch Randomisierung der Therapiegruppe zugeteilt wurden, nahmen am sogenannten „Adipositasprogramm“ des universitären Adipositas-Zentrums Gießen teil. Das Gewichtsreduktionsprogramm ist nach der Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft aufgebaut und dauert 15 Wochen (Hauner et al. 2014). Wir entschieden uns für eine Formuladiät, basierend auf dem OPTIFAST®-II Kurzprogramm (OPTIFAST 16 Kurzprogramm 2020). Innerhalb dieses Zeitraumes wurden 3 Phasen durchlaufen. Diese teilten sich wie folgt auf:

1. **6 Wochen:** Modifizierte Fastenphase mit der OPTIFAST®-Formuladiät (800 kcal/Tag) zur schnellen initialen Gewichtsabnahme
2. **5 Wochen:** Umstellung auf konventionelle Lebensmittel in einer kalorienreduzierten Mischkost
3. **4 Wochen:** Stabilisierungsphase zur Festigung der neuen Ernährungsweise und des erlernten Verhaltens (OPTIFAST 16 Kurzprogramm 2020)

Während der gesamten Zeit wurden die Patienten der Therapiegruppe von einem interdisziplinären Team aus Ärzten, Psychologen sowie Diätassistenten betreut. Die Patienten nahmen wöchentlich an Gruppentreffen teil und hatten die Möglichkeit bei Bedarf Einzelgespräche mit den Programmbetreuern zu erhalten.

Weiterhin erhielten die Patienten Physiotherapie mit einem Fokus auf aerobes Ausdauertraining ab der zweiten Interventionsphase.

3.2.7 Kontrollgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten anstelle der Intervention eine Informationsveranstaltung. Diese wurde in Gruppen von bis zu sechs Personen durchgeführt. Während der einstündigen Informationsveranstaltung wurden ihnen Informationen zur gesunden Ernährung vermittelt. Die Patienten erhielten Informationsbroschüren und eine Beratung bezüglich verschiedener möglicher Diätformen.

3.2.8 Datenerhebung und Auswertung

Die Durchführung der Therapie und Kontrolltherapie wurde durch das obengenannte multiprofessionelle Team und einen Studienarzt, dem sogenannten „treating physician“ durchgeführt. Für die Erhebung der Endpunkte und der Daten war ein zweiter Studienarzt („evaluating physician“) zuständig. Diese Rollen waren für die gesamte Studiendauer fest zugeteilt und konnten nicht gewechselt werden. Die Baseline-Untersuchung sowie die Durchführung der Follow-up Untersuchungen wurden von einem hinsichtlich der Behandlungsgruppe verblindeten Arzt durchgeführt. Um diese Verblindung sicherzustellen und zu bewahren, wurden verschiedene Vorkehrungen getroffen: Für den Prüfarzt war der Kontakt zu den Patienten auf den Untersuchungszeitraum begrenzt. Ebenso war der Zugriff auf die gespeicherten Daten der anderen Untersuchungen nicht möglich, damit keine Rückschlüsse auf den Verlauf der Gewichtsabnahme der Patienten ermöglicht wurden. Weiterhin war es dem Prüfarzt nicht erlaubt, sich bei den Patienten nach Veränderung des Körpergewichtes zu erkundigen. Die Follow-Up Termine wurden durch eine Studienschwester vergeben, welche an der Datenerhebung nicht beteiligt war. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte während der Akutbehandlung des Schlaganfalls. Die eingeschlossenen Patienten wurden 6 Monate nach dem Schlaganfall zur Baseline-Untersuchung eingeladen. Im Anschluss daran erfolgte die Randomisierung in die Studiengruppen. Im weiteren Verlauf der Studie führten wir zwei Follow-up Untersuchungen, jeweils 12 und 18 Monate nach dem Schlaganfall durch (Siehe Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie).

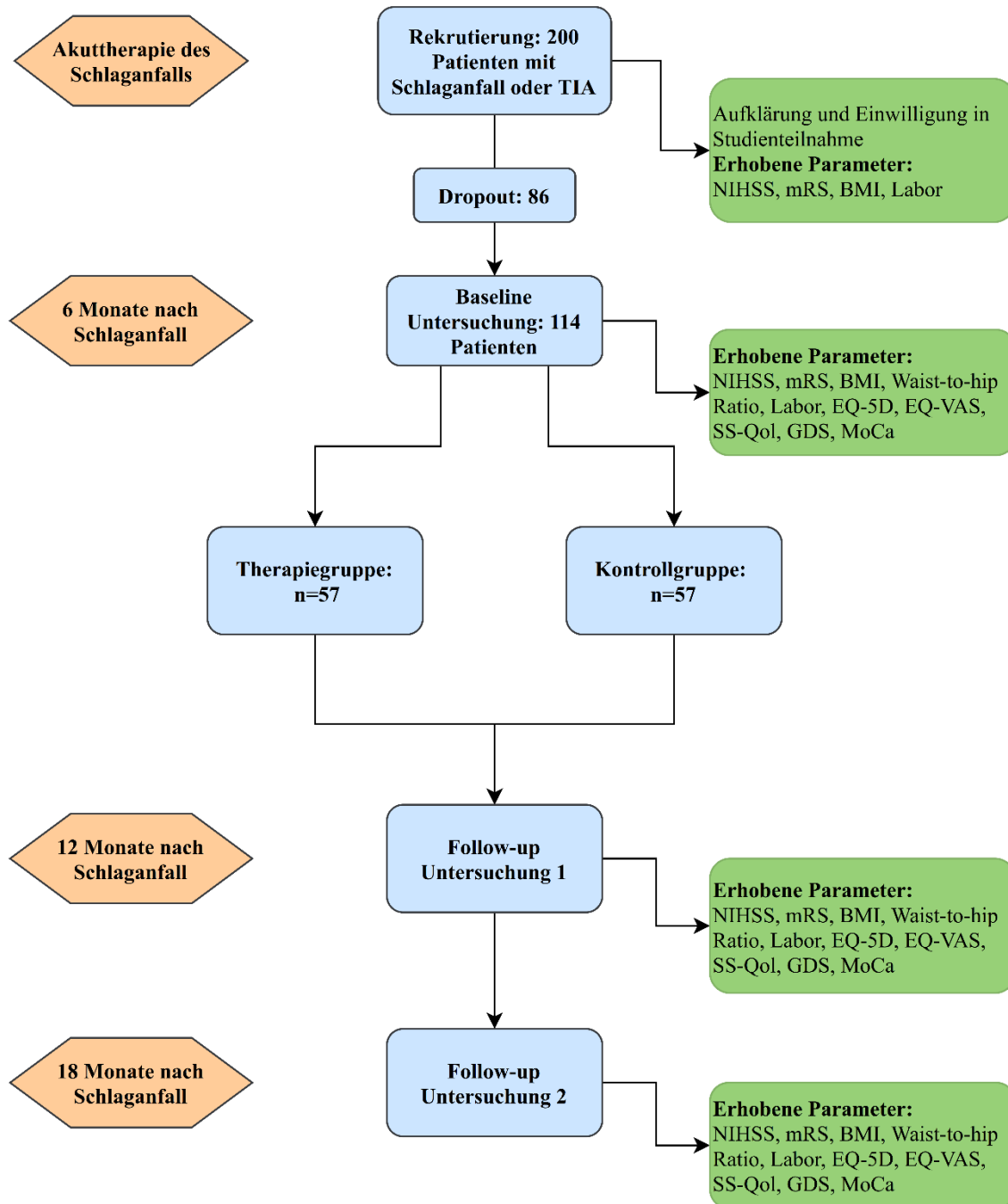


Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie

3.3 Untersuchungen und Instrumente

3.3.1 Depression

Um das Vorliegen depressiver Symptomatik zu erkennen, verwendeten wir die Geriatric Depression Scale. Dieser von Yesavage et al. erstellte Fragebogen wurde entwickelt, um typische Symptome einer Depression bei älteren Patienten zu detektieren. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen, welche jeweils mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden müssen. Insgesamt lassen sich 0 bis 30 Punkte erreichen. (Yesavage et al. 1982) Brink et al. schlagen vor, 0-10 Punkte als „normal“ zu werten und bei 10 oder mehr Punkten vom Vorliegen einer Depression auszugehen (Brink et al. 1982). Die Geriatric Depression Scale wurde mehrfach auch für die Verwendung bei Schlaganfallpatienten zur Detektion einer Post-Stroke Depression validiert (Williams et al. 2005; Sivrioglu et al. 2009).

3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer wurden mehrere Fragebögen verwendet. Mit der Stroke Specific Quality of Life Scale (SSQoL) verwendeten wir einen umfangreichen Fragebogen mit 49 Fragen zu 12 verschiedenen Domänen der Lebensqualität (Energie, Rolle in der Familie, Sprache, Mobilität, Stimmung, Persönlichkeit, Selbstversorgung, Sozialleben, Denkvermögen, Motorik der oberen Extremität, Sehvermögen, Arbeitsleben und Produktivität).

Der Fragebogen wurde speziell für die Verwendung bei Schlaganfallpatienten erstellt. Das bedeutet, dass der Test bestimmte Probleme, welche typischerweise im Zusammenhang mit Schlaganfällen auftreten (z.B. Motorik der Extremitäten, Sprachstörungen) mit in die Beurteilung einbezieht. Andere Instrumente zur Messung der gLQ betrachten diese Probleme zum Teil nicht.

Der Test ist in deutscher Sprache verfügbar und wurde auch in der übersetzten Variante validiert. (Williams et al. 1999; Ewert und Stucki 2007)

Der Test kann getrennt nach den körperlichen und psychosozialen Domänen ausgewertet werden und liefert zuverlässige Ergebnisse (Post et al. 2011).

In der Auswertung wurden die Mittelwerte der Ergebnisse in den einzelnen Domänen ermittelt und zusammenfassend ein Mittelwert für den gesamten Test gebildet, indem die Ergebnisse durch die Anzahl der Domänen (12) dividiert wurden. Dies ermöglicht eine bessere Darstellbarkeit.

Weiterhin verwendeten wir den EuroQol 5-Dimensionen (EQ-5D) Test. Hier werden 5 Dimensionen der gLQ (Mobilität, Selbstständigkeit, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression) untersucht. Der Patient kann diese Dimensionen in einem 3-Punkte-System danach bewerten, ob und in welchem Ausmaß Probleme vorliegen oder nicht. Außerdem enthält der Test eine visuelle Analogskala (EQ-VAS). Hier wird der Patient gebeten, seinen Gesundheitszustand auf einer 20 cm langen vertikalen Skala zu bewerten. Die Skala reicht von 0 Punkte (0 cm), entsprechend dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, bis 100 Punkte (20 cm), entsprechend dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand. (Rabin und Charro 2001)

Auch dieser Test ist in deutscher Sprache verfügbar und wird als valide für die Verwendung im Rahmen des Schlaganfalls und der Rehabilitation nach Schlaganfall eingeschätzt (Hunger et al. 2012).

3.3.3 Kognitive Einschränkungen

Um kognitive Einschränkungen der Patienten zu erfassen, verwendeten wir den Montreal Cognitive Assessment Fragebogen (MoCA). Dieses Screening-Werkzeug wurde speziell entwickelt, um auch milde Ausprägungen der kognitiven Einschränkungen („Mild Cognitive Impairment“ – MCI) zu erfassen.

Der Test dauert ungefähr 10 Minuten und es lassen sich 30 Punkte erreichen. Getestet werden unter anderem die visuell-räumliche Ausführung, das Kurzzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration. (Nasreddine et al. 2005)

Im Gegensatz zum häufig verwendeten MMSE Test zeigte der MoCA eine höhere Sensitivität bezüglich eines Mild Cognitive Impairment. So konnten mit MoCA kognitive Einschränkungen bei Patienten erkannt werden, die im MMSE Normalwerte erreichten. Die Autoren schlagen vor, dass ein Ergebnis von < 26 Punkten verdächtig für das Vorliegen einer kognitiven Einschränkung ist. Testergebnisse ≥ 26 sollen als Normalbefund gewertet werden. (Nasreddine et al. 2005; Delavaran et al. 2017)

Der MoCA Test liefert valide Ergebnisse bei Schlaganfallpatienten und wird für Verwendung in dieser Gruppe empfohlen (Zietemann et al. 2018; Wu et al. 2019).

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS durchgeführt. Von allen Tests wurden die arithmetischen Mittelwerte errechnet. Es erfolgte eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test. Im Falle von normalverteilten Ergebnissen wurde mittels T-Test auf das Vorliegen von statistischer Signifikanz geprüft. Bei nicht normalverteilten Ergebnissen wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Als signifikant gelten Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation: Demographie und anthropometrische Daten zu Studienbeginn

Insgesamt wurden 200 Patienten für die Studie gescreent und rekrutiert. 86 Patienten verließen die Studie (Dropouts). Die Gründe hierfür waren Wegzug aus der Region, Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Rücknahme der Einwilligung in die Studienteilnahme.

Die Per-Protokoll-Analyse wurde mit allen an der Studie teilnehmenden Patienten (n=114) durchgeführt. Die 114 Patienten wurden zu gleichen Teilen in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert, so dass jede Gruppe 57 Patienten enthielt.

Die ersten anthropometrischen Daten wurden bereits während des initialen Krankenhausaufenthaltes beziehungsweise zum Zeitpunkt der Rekrutierung erhoben. Die Baseline-Daten enthalten erneut die anthropometrischen Parameter und die Ausgangswerte der einzelnen Instrumente. Diese wurden 6 Monate nach stattgehabtem Schlaganfall und vor Beginn des Studienprogramms erhoben.

Die Darstellung der Daten erfolgt als Durchschnittswert (arithmetischer Mittelwert) mit Angabe der Standardabweichung.

Bezüglich des Geschlechts und des Alters waren die Gruppen homogen mit jeweils 19 weiblichen und 38 männlichen Patienten sowie einem mittleren Alter von 60,07 Jahren in der Kontrollgruppe und 60,46 Jahren in der Interventionsgruppe.

Auch bezüglich der anthropometrischen Daten waren die Gruppen sehr ähnlich. Zu Studienbeginn zeigten die Teilnehmer der Therapiegruppe einen mittleren BMI [kg/m²] von 31,47 und eine mittlere Waist-to-hip Ratio von 0,99. In der Kontrollgruppe waren die Ausgangswerte sehr ähnlich mit einem mittleren BMI von 31,03 und Waist-to-hip Ratio von ebenfalls 0,99.

Tabelle 3: Demographie und Anthropometrie der Studienteilnehmer

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	p-Werte
Geschlecht, weiblich, n (%)	19 (33,3%)	19 (33,3%)	0,9
Alter, Jahre	60,46±11,86	60,07±10,79	0,86
BMI, kg/m²	31,47±4,83	31,03±4,06	0,63
Bauchumfang, m	106,88±18,23	106,72±13,85	0,55
Hüftumfang, m	109,26±12,75	109,31±9,33	0,58
Waist-to-hip Ratio	0,99±0,20	0,99±0,15	0,46
NIHSS bei Krankenhausaufnahme	3,98±2,77	3,84±2,95	0,79
NIHSS bei Entlassung aus Akuttherapie	2,00±1,9	1,89±1,96	0,77

Bei Krankenhausaufnahme lag die durchschnittliche NIHSS Punktzahl für die Therapiegruppe bei 3,98 und für die Kontrollgruppe bei 3,84. Diese Werte entsprechen leichten Schlaganfällen und sind sehr ähnlich für beide Studiengruppen. Bei der Entlassung aus der Akuttherapie zeigten die Patienten beider Gruppen eine leichte Besserung der Symptomatik, dargestellt in einer etwas niedrigeren NIHSS Punktzahl von durchschnittlich 2,0 für die Therapie- und 1,89 für die Kontrollgruppe.

4.1.1 Ergebnisse Anthropometrie

Bei Betrachtung der anthropometrischen Daten sieht man in beiden Gruppen einen leichten Anstieg des BMI vom Rekrutierungszeitraum, also während der stationären Akutbehandlung des Schlaganfalls bis zum Studienbeginn, 6 Monate später. Nach Randomisierung in die zwei Studiengruppen zeigt sich eine deutliche Reduktion des BMI in der Therapiegruppe im Zeitraum von Studienbeginn bis zur ersten Follow-up Untersuchung, 12 Monate nach Schlaganfall. Der BMI fällt von 31,68 zu Studienbeginn auf 27,8 zum Zeitpunkt der ersten Follow-up Untersuchung. Bis zur zweiten Follow-up Untersuchung steigt der BMI in der Therapiegruppe wieder leicht an auf durchschnittlich 28,17. Die Gewichtsabnahme in der Therapiegruppe führt zu einem um etwa 11,08% reduzierten BMI zum Zeitpunkt der 18 Monate Follow-up Untersuchung. Damit

verändert sich die BMI abhängige WHO-Klassifizierung der Patienten von „adipös“ zu „übergewichtig“.

In der Kontrollgruppe hingegen zeigt sich ein kontinuierlicher BMI Anstieg über den gesamten Verlauf der Studie von 31,25 zu Beginn der Studie über 31,97 auf 34,21 nach 12 und 18 Monaten. Dies entspricht einer BMI-Zunahme von 9,47%.

Tabelle 4: Ergebnisse anthropometrische Parameter

BMI [kg/m²]			
	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	31,25±4,24	31,97±5,09	34,21±6,79
Therapiegruppe (n=57)	31,68±3,84	27,80±3,69	28,17±3,80
p-Werte	0,53	<0,01	<0,01

Bauchumfang [cm]			
	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	107,44±14,03	110,80±16,15	112,10±14,20
Therapiegruppe (n=57)	107,84±12,02	101,51±13,74	102,35±14,40
p-Werte	0,65	<0,01	<0,01

Hüftumfang [cm]			
	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	109,86±11,22	112,11±13,90	111,17±12,41
Therapiegruppe (n=57)	109,07±10,72	107,55±9,20	108,46±9,60
p-Werte	0,68	0,49	0,16

Waist-to-hip Ratio			
	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	0,99±0,17	0,99±0,10	1,01±0,11
Therapiegruppe (n=57)	1,00±0,14	0,94±0,10	0,94±0,10
p-Werte	0,56	0,02	<0,01

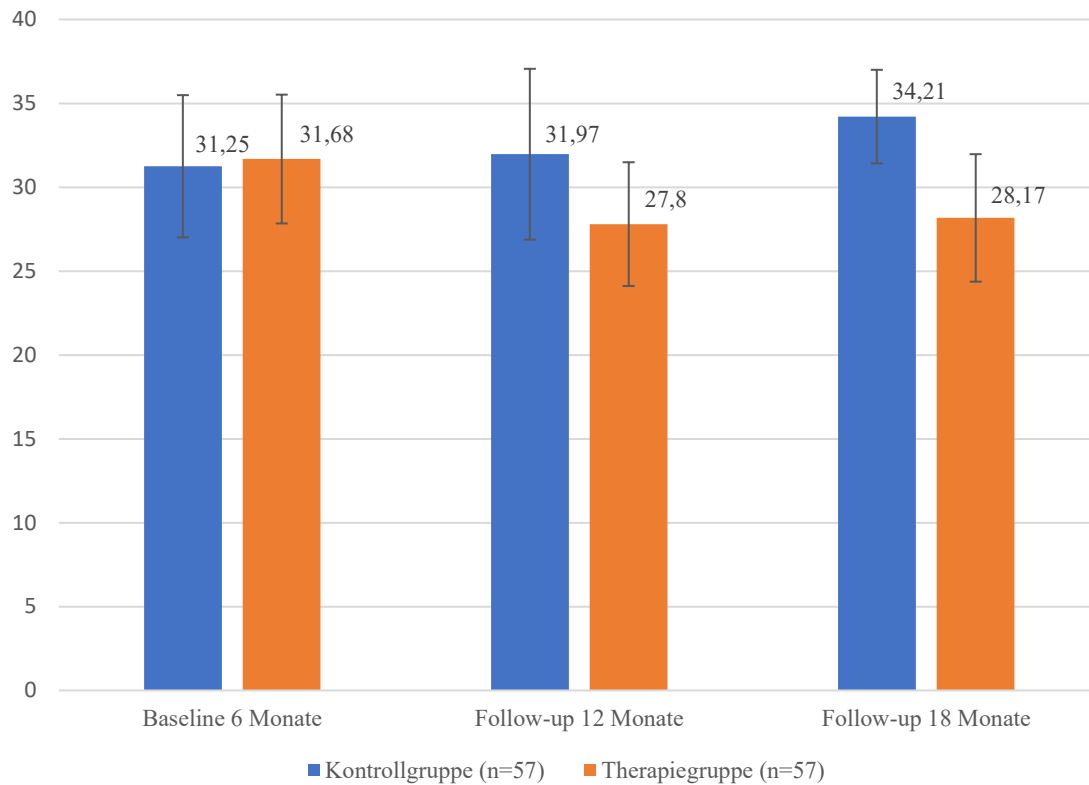


Abbildung 2: Diagramm Entwicklung des BMI über den Studienverlauf

4.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.1 Ergebnisse EQ-5D und EQ-VAS

Der EQ-5D Test zeigte in der ersten Untersuchung ein nahezu gleiches Ergebnis in beiden Studienarmen. In der Baseline-Testung, 6 Monate nach stattgehabtem Schlaganfall und vor Beginn der Studienintervention, erreichten die Teilnehmer der Placebogruppe $0,68 \pm 0,19$ und die Teilnehmer der Interventionsgruppe $0,68 \pm 0,18$. Im Verlauf der Studie waren statistisch signifikante Unterschiede in den Gruppen zu erkennen. Die Patienten der Interventionsgruppe erreichten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl nach 12 als auch nach 18 Monaten ($0,69 \pm 0,21$ und $0,71 \pm 0,18$) im Gegensatz zur Kontrollgruppe ($0,62 \pm 0,22$ und $0,61 \pm 0,23$). Im Verlauf kann man einen abnehmenden Trend der gLQ um durchschnittlich 10,29% in der Kontrollgruppe erkennen. Für die Interventionsgruppe ergab sich im Verlauf der Studie eine um durchschnittlich 4,41% steigende gLQ.

Tabelle 5: Ergebnisse EQ-5D (Index)

	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	0,68±0,19	0,62±0,22	0,61±0,23
Therapiegruppe (n=57)	0,68±0,18	0,69±0,21	0,71±0,18
p-Werte	0,91	0,04	0,03

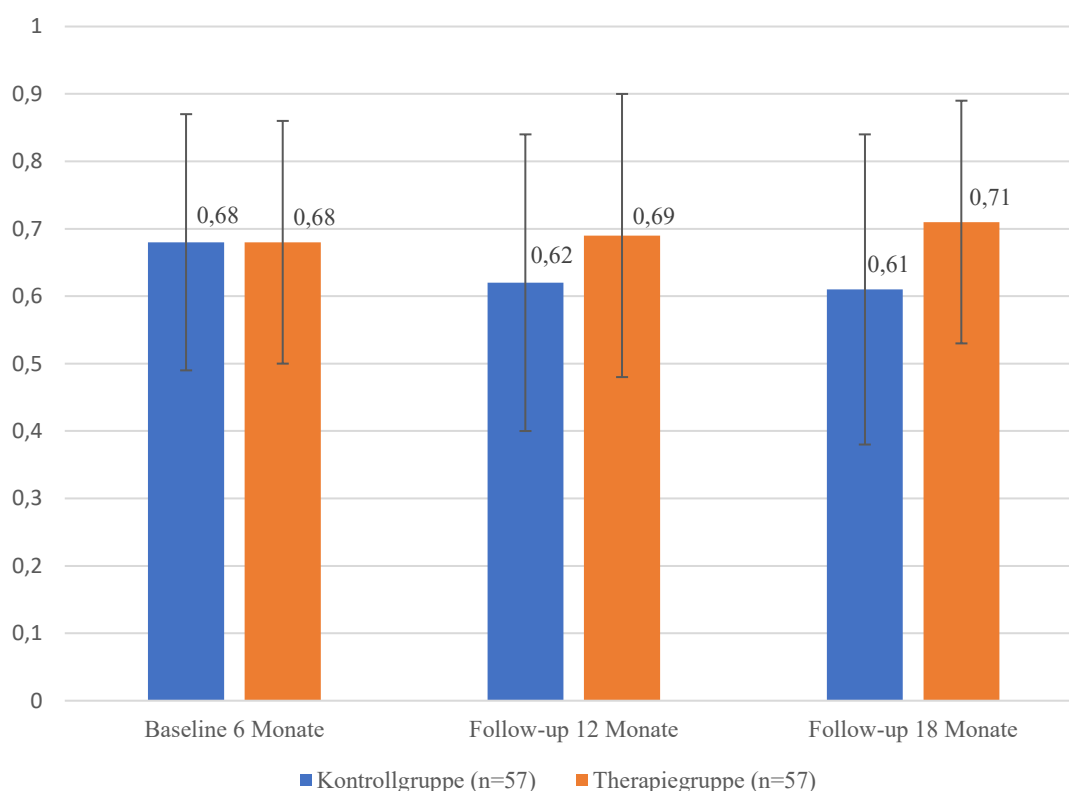


Abbildung 3: Diagramm Ergebnisse EQ-5D

Der zum EQ-5D Test gehörende EQ-VAS Test zeigt Ergebnisse, die im Einklang mit den obengenannten Ergebnissen stehen. Die Ausgangswerte beider Studiengruppen waren vergleichbar, mit $65,64 \pm 16,38$ in der Kontrollgruppe und $65,41 \pm 20,41$ in der Therapiegruppe. Auch hier gab es signifikante Unterschiede zwischen beiden Studienarmen. In der 12-Monate Follow-up Untersuchung schätzten die Patienten der Kontrollgruppe ihren Gesundheitszustand durchschnittlich bei 60,65 ein, hingegen gaben die Patienten der Therapiegruppe hier 66,73 an ($p=0,04$). Zum Zeitpunkt des zweiten Follow-up nach 18 Monaten war dieser Unterschied noch stärker mit durchschnittlich 60,28 in der Placebogruppe und 67,40 in der Therapiegruppe ($p=0,02$). Hier schätzten die

Patienten der Therapiegruppe ihren Gesundheitszustand nach 18 Monaten etwa 3% besser ein als zu Beginn der Intervention. In der Kontrollgruppe wurde der Gesundheitszustand nach 18 Monaten im Schnitt 8,2% niedriger bewertet als zu Beginn der Intervention, 6 Monate nach dem Schlaganfall.

Tabelle 6: Ergebnisse EQ-VAS in Prozent von 100 Punkten

	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	65,64±16,83	60,65±19,32	60,28±18,43
Therapiegruppe (n=57)	65,41±20,41	66,73±17,56	67,40±19,01
p-Werte	0,82	0,04	0,02

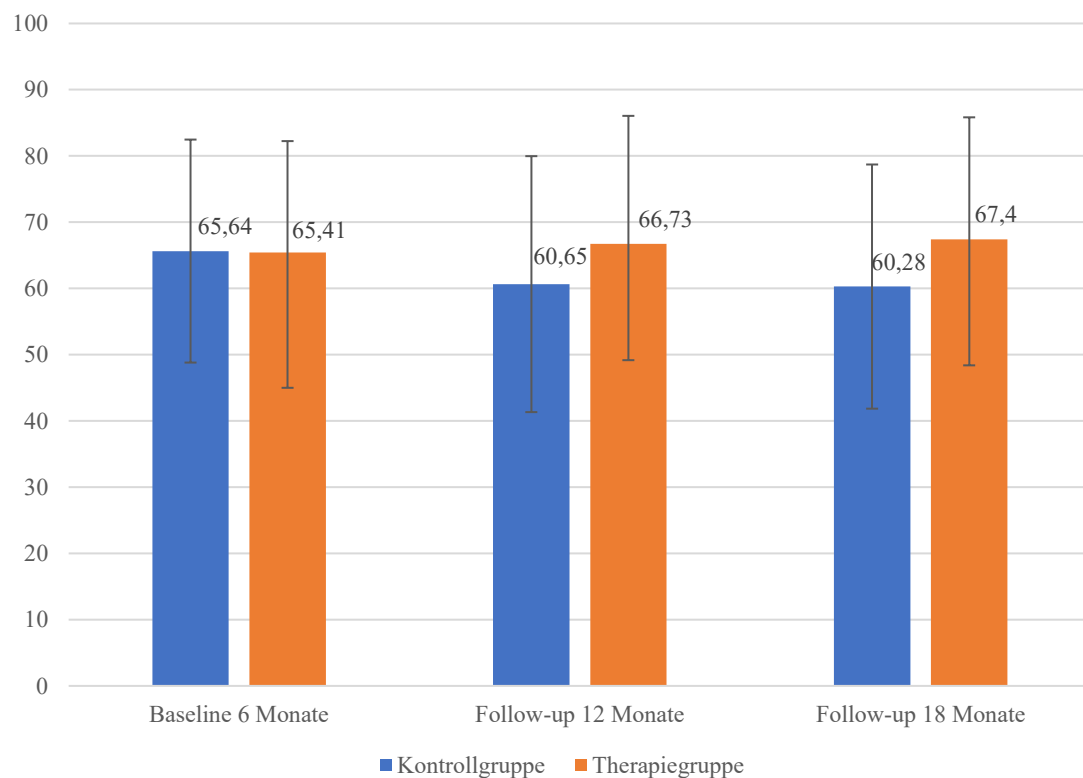


Abbildung 4: Diagramm Ergebnisse EQ-VAS

4.2.2 Ergebnisse SSQol

Das SSQol-Instrument misst die gLQ speziell in Bezug auf die Folgen eines Schlaganfalls. Die Ausgangswerte beider Studienarme unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander, mit durchschnittlich 3,84 in der Kontrollgruppe und 3,83 in der Therapiegruppe. Die Patienten der Interventionsgruppe erreichten höhere Werte der gLQ nach 12 und 18 Monaten mit 3,29 ($p=0,03$) und 4,03 ($p=0,01$) im Vergleich mit der Placebogruppe mit entsprechend 2,97 und 2,72.

Die gLQ der Therapiegruppe steigt im Verlauf der Studie um 5,2% zum Ausgangswert an. In der Kontrollgruppe sinkt die gemessene gLQ um 29,17% ab.

Tabelle 7: Ergebnisse SS-Qol, Gesamtauswertung

	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	3,84±0,78	2,97±0,98	2,72±0,86
Therapiegruppe (n=57)	3,83±0,81	3,92±0,94	4,03±0,84
p-Werte	0,79	0,03	0,01

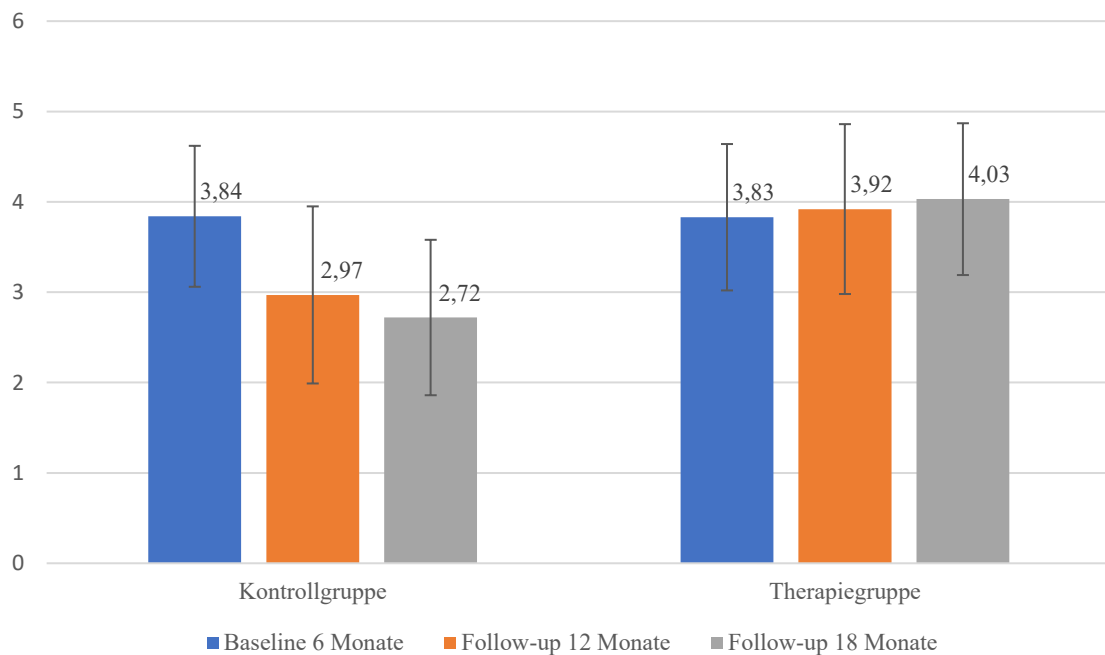


Abbildung 5: Diagramm Ergebnisse SSQol Gesamtauswertung

Betrachtet man die Ergebnisse des SSQol-Tests getrennt nach den körperlichen und den psychosozialen Domänen, ergibt sich ein ähnliches Bild.

In der Kontrollgruppe zeigt sich in den körperlichen Domänen ein deutlicher Abfall der gemessenen Punktzahl von 2,16 auf 1,67. Dies entspricht einer Reduktion um 22,69% vom Ausgangswert. In der Therapiegruppe stieg der Wert um 7,8% von 2,18 auf 2,35 ($p=0,03$) an. Die körperlichen Domänen im SSQol-Test betreffen die Motorik der oberen Extremität, das Sehvermögen, die Sprache, die Mobilität, die Selbstfürsorge und die berufliche Arbeit.

Tabelle 8: Ergebnisse SSQol körperliche Subscores

	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	2,16±0,39	1,80±0,48	0,67±0,45
Therapiegruppe (n=57)	2,18±0,38	2,32±0,49	2,35±0,38
p-Werte	0,85	0,04	0,03

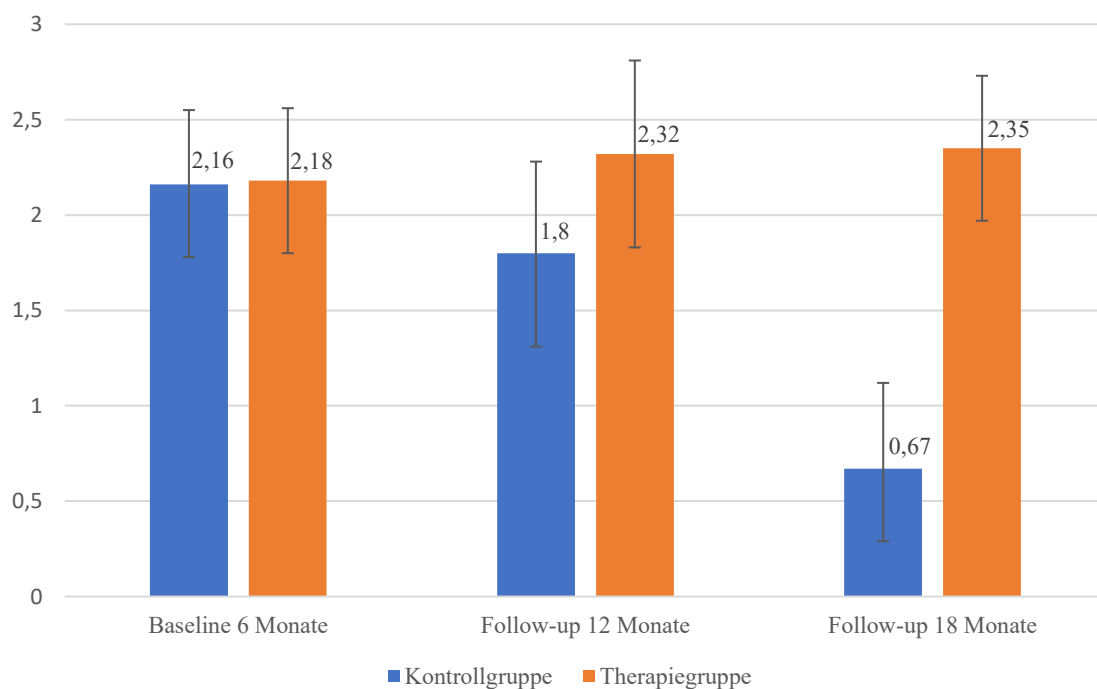


Abbildung 6: Diagramm Ergebnisse SSQol körperliche Subscores

Auch bezüglich des psychosozialen Anteils des SSQol-Tests, welcher die Domänen Denkvermögen, Familienrolle, soziale Rolle, Persönlichkeit, Stimmung und Energie betrachtet, sind signifikante Unterschiede nachweisbar.

So zeigen die Patienten in der Kontrollgruppe im Durchschnitt Baseline-Werte von 1,68 und im Verlauf Werte von 1,17 und 1,05 nach 12 und 18 Monaten. Im Vergleich dazu steigen die Werte in der Interventionsgruppe von 1,65 zur Baseline auf 1,60 ($p=0,04$) nach 12 und 1,68 ($p= 0,02$) nach 18 Monaten. Dies entspricht einem Anstieg um 1,8% in der Therapiegruppe und einem Abfall um 37,5% in der Kontrollgruppe.

Tabelle 9: Ergebnisse SSQol psychosoziale Subscores

	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	1,68±0,46	1,17±0,57	1,05±0,49
Therapiegruppe (n=57)	1,65±0,48	1,60±0,50	1,68±0,51
p-Werte	0,81	0,01	0,02

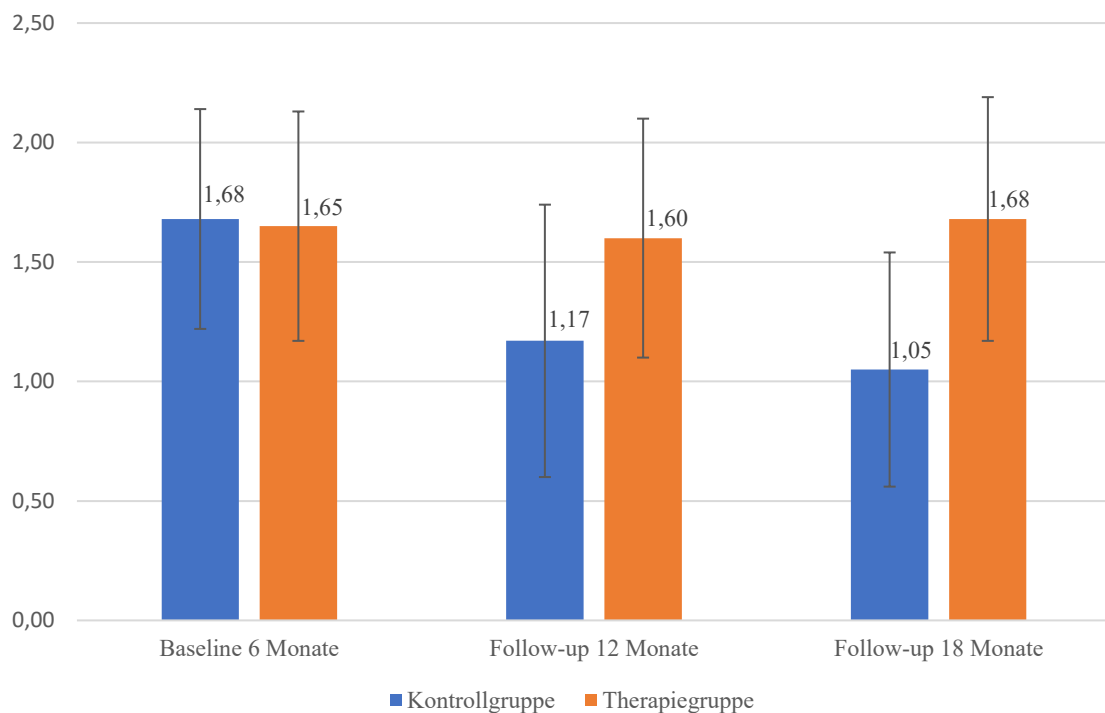


Abbildung 7: Diagramm Ergebnisse SSQol psychosoziale Subscores

4.3 Depression

Die Ergebnisse der Geriatric Depression Scale (GDS) zeigen deutliche, jedoch nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen. In der ersten Untersuchung, 6 Monate nach dem Schlaganfall, unterscheiden sich die Werte nicht maßgeblich, mit einer Punktzahl von 9,29 und 9,31 entsprechend in der Kontrollgruppe und der Therapiegruppe ($p=0,78$).

Im Verlauf der Studie zeigt sich ein Anstieg der Punktzahl für die Patienten in der Kontrollgruppe auf 10,97 nach 12 Monaten und ein leichter Abfall der Punktzahl nach 18 Monaten auf 10,85.

In der Therapiegruppe fällt der Wert leicht ab auf 8,52 ($p=0,07$) und 8,41 ($p=0,08$) nach 12 und 18 Monaten.

Die Fehlerbereiche für diese Ergebnisse sind weit gestreut, so dass sich keine statistische Signifikanz ergibt.

Tabelle 10: Ergebnisse GDS

	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	9,29±6,67	10,97±8,72	10,85±8,38
Therapiegruppe (n=57)	9,31±7,33	8,52±7,22	8,41±9,30
p-Werte	0,78	0,07	0,08

4.4 Demenz und kognitive Einschränkungen

Das Vorliegen von kognitiven Einschränkungen wurde mittels des MoCA-Tests untersucht. Die Ergebnisse zeigen über den Studienverlauf eine sinkende Punktzahl für die Patienten der Kontrollgruppe von 28,15 über 25,65 nach 12 Monaten auf 24,58 nach 18 Monaten. Auch in der Therapiegruppe zeigte sich eine leicht sinkende Punktzahl bis zur letzten Follow-up Untersuchung. Der Score von 28,18 zur Baseline fällt auf 27,88 nach 12 Monaten und 27,72 nach 18 Monaten. Hierbei liegt zum Zeitpunkt der 18 Monate Follow-up Untersuchung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p=0,04$).

Bei der Auswertung des MoCA Tests kann bei einer Punktzahl <26 vom Vorliegen einer kognitiven Einschränkung ausgegangen werden. Dieser Wert wurde in der

Kontrollgruppe bereits ab der 12 Monate Follow-up Untersuchung unterschritten. In der Therapiegruppe bleiben die Werte im Bereich eines Normalbefundes.

In der Kontrollgruppe fiel die Punktzahl im Studienverlauf um 12,68% ab, in der Therapiegruppe sank die Punktzahl um nur 1,63%.

Tabelle 11: Ergebnisse MoCA

	Baseline 6 Monate	Follow-up 12 Monate	Follow-up 18 Monate
Kontrollgruppe (n=57)	28,15±3,16	25,65±3,41	24,58±3,21
Therapiegruppe (n=57)	28,18±1,65	27,88±1,72	27,72±2,10
p-Werte	0,94	0,23	0,04

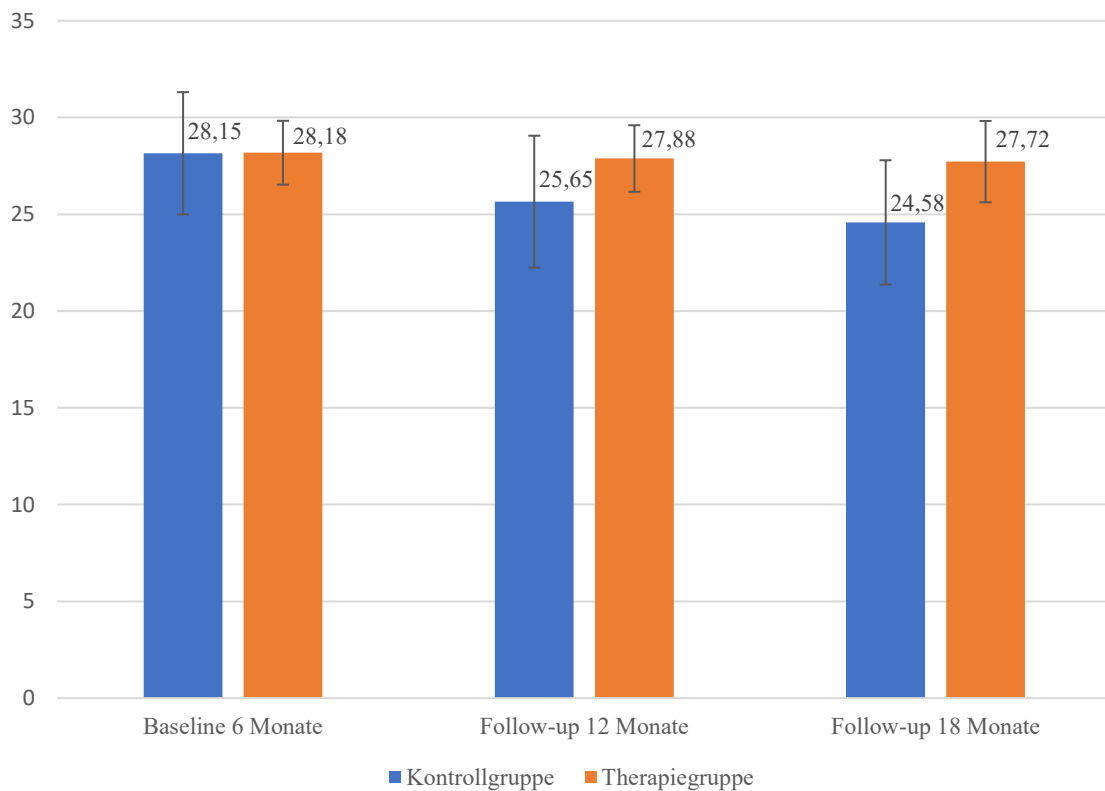


Abbildung 8: Diagramm Ergebnisse MoCA

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse der Studienintervention

Die Ergebnisse der Studienintervention sind deutlich: Die Patienten der Therapiegruppe konnten ihren BMI im Durchschnitt um 11,08% reduzieren, wohingegen in der Kontrollgruppe eine Zunahme des BMI um durchschnittlich 9,47% zu verzeichnen war. Die Auswirkungen der Gewichtsreduktion zeigen sich am deutlichsten in der Veränderung des Bauchumfangs und dementsprechend auch in der Waist-to-Hip-Ratio. Der Hüftumfang veränderte sich im Rahmen der Therapie erwartungsgemäß nur geringfügig und nicht statistisch signifikant.

Dies zeigt den Unterschied in der Effektivität des Optifast®-Programms, im Vergleich mit der einstündigen Informationsveranstaltung über gesunde Ernährung, die als Placebo diente. Der starke Effekt der Intervention und der gute Randomisierungserfolg mit sehr ähnlichen Ausgangswerten beider Studiengruppen liefern eine gute Grundlage, um Unterschiede der untersuchten Parameter in den beiden Gruppen nachweisen zu können. Als Grund für die steigenden BMI-Werte in der Kontrollgruppe kann eine reduzierte Mobilität in Folge des Schlaganfalls angenommen werden. Auch in der Therapiegruppe kann man einen erneuten Anstieg des BMI nach Ende der Studienintervention erkennen. Dieser Anstieg fiel jedoch relativ gering aus und entspricht den Erwartungen der Gewichtsentwicklung nach Ende einer niedrigkalorischen Formuladiät. Grund hierfür ist ein als JoJo-Effekt oder „Weight-Cycling“ bekanntes Phänomen (Elfhag und Rossner 2005; Sawamoto et al. 2017). Hierbei kommt es nach Durchführung von Programmen zur Gewichtsreduktion zu einer erneuten Gewichtszunahme. Bei der Rückkehr zu einer regulären Ernährung nach einer niedrig-kalorischen Diät ist es für die Patienten herausfordernd, dem großen Angebot an Nahrung mit hoher Energiedichte zu widerstehen. Hinzu kommt eine Anpassung des Metabolismus an eine niedrige Kalorienzufuhr, um negative Effekte des Hungerns zu begrenzen. Dies führt nach Beendigung des Gewichtsreduktionsprogramms häufig zu einer ungewollten Zunahme des Körpergewichts. (Wadden et al. 2004) Erfreulicherweise war dieser Effekt in unserer Studie nicht sehr ausgeprägt, so dass sowohl signifikante Veränderungen des BMI, als auch klinisch relevante Studienergebnisse erzielt werden konnten.

In der Kontrollgruppe zeigt sich ein stetiger Anstieg des BMI über den Studienzeitraum. Schlaganfallpatienten haben insgesamt ein erhöhtes Risiko, aufgrund von mangelnder Bewegung, Schluckstörungen oder metabolischer Dysregulation eine Mangelernährung, Sarkopenie und Kachexie zu entwickeln (Scherbakov et al. 2011). Dies scheint aber vor allem Patienten mit starken funktionalen Einschränkungen aufgrund des Schlaganfalls zu betreffen. Für die Mehrheit der Schlaganfallpatienten bleibt das Körpergewicht gleich oder steigt (Scherbakov et al. 2019). Da in unserer Studie nur Patienten mit einem NIHSS Score von ≤ 7 und einer mRS Punktzahl ≤ 3 eingeschlossen wurden, enthielt unser Patientenkollektiv vornehmlich Patienten mit geringen funktionellen Einschränkungen, was den Anstieg des BMI in der Kontrollgruppe erklären kann.

Betrachtet man die Empfehlungen für die Bestandteile eines effektiven Gewichtsreduktionsprogramms, so ist davon auszugehen, dass eine einmalige Ernährungsberatung nicht zu einer ausreichenden Information und Motivation der Patienten führt, um eine Lebensstiländerung auszulösen, die eine Gewichtsabnahme bedingt (Greaves et al. 2011). Daher scheint die Auswahl dieses Verfahrens als Placebo-Intervention für die Kontrollgruppe gut geeignet zu sein.

5.2 Die Studienintervention verhindert effektiv die Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Von allen gemessenen Outcome-Punkten sind die Auswirkungen des Gewichtsreduktionsprogramms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität am stärksten ausgeprägt. Die Studie konnte deutliche Unterschiede in beiden Studiengruppen mit statistischer Signifikanz nachweisen. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigen über den Zeitraum der Studie eine kontinuierliche Abnahme ihrer gLQ, wohingegen die Patienten der Interventionsgruppe im Verlauf eine stetige Verbesserung ihrer gLQ erfuhren. Dieser Zusammenhang zeigt sich in den Ergebnissen aller verwendeter Instrumente zur Messung der gLQ. Es fällt auf, dass die Reduktion der gemessenen gLQ in der Kontrollgruppe deutlich ausgeprägter ausfällt als die Steigerung der gLQ in der Interventionsgruppe. So fallen die Werte in der Kontrollgruppe um 10,29% in EQ-5D, 6,17% in EQ-VAS und 29,17% in SSQol. Die gLQ steigt in der Interventionsgruppe jedoch nur um 4,41% in EQ-5D, 3% in EQ-VAS und 5,2% in SSQol.

Die Ergebnisse des schlaganfallspezifischen Instruments zur Messung der gLQ SSQol wurden in dieser Studie nach den körperlichen und psychosozialen Domänen der gLQ

aufgeschlüsselt. Hier ist eine Steigerung der gLQ um 7,8% in den körperlichen und um 1,82% in den psychosozialen Domänen in der Studiengruppe zu erkennen. Gewichtsreduktion und gesteigerte körperliche Aktivität können zu gesteigertem Selbstbewusstsein und besserer Stimmung führen, was sich auf die Lebensqualität auswirken kann (Elavsky et al. 2005; Blaine et al. 2007; Awick et al. 2017). Auch in den psychosozialen Domänen sieht man eine leichte Steigerung, wobei der Fokus der Auswirkungen der Gewichtsreduktion klar auf den körperlichen Domänen zu liegen scheint. Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen der großen Look-AHEAD Studie. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurden die Auswirkungen einer intensiven Lebensstilintervention mit dem Ziel einer Gewichtsabnahme auf depressive Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. In beiden Studienarmen kam es über die 10-jährige Nachverfolgungsperiode zu einer Abnahme der gLQ. Im ersten Jahr konnte allerdings, ebenso wie in unserer Studie, ein Anstieg der gLQ in der Interventionsgruppe festgestellt werden. Insgesamt war der Abfall der gLQ über die gesamte Untersuchungsdauer in der Interventionsgruppe der Studie signifikant geringer ausgeprägt. Die signifikanten protektiven Effekte der Gewichtsreduktion wurden für die „körperlichen“ Komponenten des verwendeten Instruments, jedoch nicht in den „mental“ Komponenten beobachtet. Dies ist vergleichbar mit unseren Ergebnissen, in welchen die Steigerung der körperlichen Domänen der gLQ stärker ausfiel als die Steigerung der psychosozialen Domänen (The Look AHEAD Research Group 2014).

Im Vergleich sieht man in der Kontrollgruppe eine deutliche Abnahme der gLQ, einhergehend mit einem steigenden BMI über den Studienverlauf. Eine verminderte gLQ ist eine typische Folge von Schlaganfällen und wird ebenfalls im Rahmen von Übergewicht und Adipositas beschrieben (Kearns et al. 2013; Luengo-Fernandez R. et al. 2013). Betrachtet man die Ergebnisse des SSQol getrennt nach den körperlichen und psychosozialen Domänen, so fällt auf, dass die Patienten der Kontrollgruppe eine durchschnittliche Reduktion der gLQ um 22,69% in den körperlichen und 37,5% in den psychosozialen Domänen erlitten. Erneut sieht man im Vergleich der beiden Gruppen, dass die Verminderung der gLQ in der Placebogruppe deutlich stärker ausfällt, als der Anstieg der gLQ in der Therapiegruppe. Die Unterschiede der Gruppen waren ebenfalls zu allen Untersuchungszeitpunkten statistisch signifikant. Interessanterweise sind die Auswirkungen der fehlenden Intervention besonders stark im psychosozialen Bereich zu sehen. Psychologischer Stress, verminderte Stimmung, kognitive Einschränkungen und

Änderungen im Sozialleben sind besonders starke Determinanten einer verminderten Lebensqualität nach Schlaganfall (Jeong et al. 2012). Weiterhin wurden in der Studie Patienten mit leichten Schlaganfällen eingeschlossen (NIHSS ≤ 7 ; durchschnittlich 3,98 und 3,84 in der Therapie- und der Kontrollgruppe), was bedeutet, dass die körperlichen Symptome des Schlaganfalles möglicherweise geringere Auswirkungen auf das Alltagsleben der Patienten hatten als die psychosozialen Folgen des Schlaganfalles.

Die Teilnahme an einem nicht-medikamentösen Gewichtsreduktionsprogramm, wie in dieser Studie, scheint die gesundheitsbezogene Lebensqualität von übergewichtigen und adipösen Schlaganfallpatienten leicht zu verbessern. Vor allem aber scheint es die sonst drohende drastische Abnahme der gLQ effektiv zu verhindern.

Besonders in Anbetracht der Zusammenhänge zwischen niedriger gLQ und erhöhter Mortalität, wie sie in der Studie von Naess et al. gezeigt wurden, sind unsere Ergebnisse ebenso aufschlussreich wie wichtig. In der Studie von Naess et al. wurden 188 Patienten bezüglich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität 6 Jahre und 18 Jahre nach initialem ischämischen Schlaganfall untersucht. Hier ergab sich ein signifikanter Zusammenhang einer niedrigen gLQ mit einer erhöhten Langzeitmortalität. (Naess und Nyland 2013)

Es scheint daher sinnvoll zu sein, der wahrscheinlichen Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Folge eines Schlaganfalles entgegenzuwirken, um auf diese Weise einen Beitrag zur Senkung der Mortalität zu leisten. Unsere Daten zeigen, dass ein nicht-medikamentöses Gewichtsreduktionsprogramm effektiv sein kann, dieses Ziel bei übergewichtigen und adipösen Schlaganfallpatienten zu erreichen.

Kolotkin et al. zeigten in einer großen Meta-Analyse, dass Adipositas mit einer erniedrigten generellen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Weiterhin geben die Autoren an, dass eine Gewichtsreduktion zu einer Steigerung der gLQ führen kann, was vor allem im Zusammenhang mit bariatrischer Chirurgie mit guter Konstanz nachweisbar sei. (Kolotkin und Andersen 2017)

Die randomisierte, kontrollierte Studie von Payne et al. schloss 67 adipöse Patienten mit funktionellen Einschränkungen ein und Fanning et al. untersuchten in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie 249 übergewichtige und adipöse Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder metabolischem Syndrom. Es handelt sich hier jedoch nicht um Schlaganfallpatienten, so dass die Vergleichbarkeit mit unserer Studie nur in Hinsicht auf die bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen oder der körperlichen Einschränkungen besteht. Beide Studien zeigen Verbesserungen der gLQ im Rahmen einer Gewichtsreduktion. (Fanning et al. 2018; Payne et al. 2018)

Allerdings unterscheiden sich die Studienprogramme deutlich von unserer Studie. Bei Fanning et al. erfolgte auch in der Kontrollgruppe eine Gewichtsreduktion, jedoch nur diätisch und ohne körperliche Aktivität. In den Interventionsgruppen wurde zusätzlich zur Diät entweder aerobes Ausdauertraining oder Krafttraining durchgeführt. (Fanning et al. 2018)

Bei Payne et al. wurde eine proteinreiche Ernährung mit einer regulären Ernährung verglichen, wobei in beiden Gruppen ein tägliches Energiedefizit von 500 kcal angestrebt wurde. Es kam zur Gewichtsreduktion in beiden Gruppen, welche für diese Studie in der Auswertung kombiniert wurden. Beide Autoren beschreiben einen positiven Einfluss der Gewichtsreduktion auf die Lebensqualität der Patienten, wobei in der Studie von Fanning et al. besonders die Patienten profitierten, welche eine Kombinationsintervention mit Diät und körperlicher Aktivität hatten. Die Effekte bestanden in der Studie von Fanning et al. bis zur letzten Untersuchung nach 18 Monaten. (Fanning et al. 2018; Payne et al. 2018) Payne et al. bemerkten die positiven Effekte der Gewichtsreduktion bei Patienten mit vorbestehenden funktionellen und körperlichen Einschränkungen, besonders in den körperlichen Domänen der gLQ (Payne et al. 2018). Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Zwar wurden hier keine Schlaganfallpatienten eingeschlossen, trotzdem ist ein Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie aufgrund der Rekrutierung von übergewichtigen und adipösen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, metabolischem Syndrom wie bei Fanning et al. oder mit körperlichen Einschränkungen wie bei Payne et al. durchaus möglich. Auch wir können zeigen, dass sich eine Gewichtsreduktion positiv auf die gLQ bei übergewichtigen und adipösen Schlaganfallpatienten auswirkt und dass die Effekte besonders deutlich in den körperlichen Domänen der gLQ ausfallen.

Pearl et al. führten eine randomisierte, kontrollierte Studie durch, welche die Auswirkungen einer Gewichtsreduktion und verschiedener Regime zum Halten des Körpergewichts auf die gLQ ihrer Patienten untersuchte. Eingeschlossen wurden jedoch keine Schlaganfallpatienten, sondern ansonsten gesunde adipöse Patienten. In der ersten Studienphase nahmen alle Patienten an einem 14-wöchigen Programm zur Gewichtsreduktion mit niedrigkalorischer Ernährung und Lebensstiländerung teil. Alle Patienten die mehr als 5% ihres Körpergewichts verloren, wurden in die zweite 52-wöchige Studienphase zur Gewichtserhaltung eingeschlossen. Diese 137 Patienten wurden randomisiert den Studienarmen zugeteilt. Die Untersucher beobachteten den

Effekt des Medikaments Lorcaserin im Vergleich mit einem Placebo auf das Halten des Körpergewichts und auf die gLQ. (Pearl et al. 2018)

Die Autoren zeigen signifikante Verbesserungen der gLQ bereits nach der ersten Studienphase. Diese Verbesserungen bleiben im Verlauf der Gewichtskontrollphase konstant. Zwischen den beiden Studiengruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Pearl et al. 2018).

Die medikamentöse Therapie zum Halten des Gewichts scheint hier also keinen Zusatznutzen zu bringen. Weiterhin ist anzumerken, dass das Medikament Lorcaserin seit 2020 in den USA die Zulassung verloren hat, da Zusammenhänge mit Krebserkrankungen deutlich wurden (Kumar und Ryan 2020).

Bezüglich der Studiengröße ist diese Studie mit unserer Untersuchung vergleichbar. Da keine Patienten mit Schlaganfällen eingeschlossen wurden, ist die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit unseren Daten jedoch stark eingeschränkt. Allerdings zeigt die Studie von Pearl et al., dass eine Gewichtsreduktion ein deutliche Steigerung der gLQ von adipösen Patienten bewirken kann, wodurch die Fragestellung, ob dieser Zusammenhang bei Schlaganfallpatienten ebenfalls zutrifft, an Bedeutung gewinnt. (Pearl et al. 2018)

Napoli et al. zeigen ebenfalls starke positive Effekte verschiedener Gewichtsreduktionsprogramme auf die gLQ, welche in der Kontrollgruppe nicht beobachtet wurden. Die Studie schloss 107 alte, adipöse Patienten mit Zeichen der Gebrechlichkeit („*frailty*“) ein. Die Patienten wurden auf 4 Gruppen aufgeteilt: Kontrollgruppe, Diätgruppe, Sportgruppe und Sport-Diät-Kombinationsgruppe. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der gLQ für Therapiegruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe, wobei die Verbesserungen am deutlichsten in der Sportgruppe und der Sport-Diät-Kombinationsgruppe waren. Weiterhin fiel auch hier erneut auf, dass die Veränderungen in den körperlichen Domänen der gLQ in allen Gruppen am einheitlichsten nachweisbar waren. (Napoli et al. 2014)

Wieder muss darauf verwiesen werden, dass auch hier keine Schlaganfallpatienten betrachtet wurden, sondern alte, gebrechliche, adipöse Patienten. Die Vergleichbarkeit ist somit wieder stark eingeschränkt. Trotzdem ist die Kernaussage verwertbar und die Ergebnisse unterstützen die von uns nachgewiesenen Zusammenhänge.

Die Ergebnisse unserer Studie unterscheiden sich von den Resultaten der hier vorgestellten Studien jedoch in einem Punkt deutlich. Unsere Daten zeigen nur eine moderate Steigerungen der gLQ durch die Studienintervention, jedoch zeigen sie vor

allem eine deutliche und stetige Reduktion der gLQ in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist am ehesten dem Fakt geschuldet, dass unsere Studienpopulation den Einflüssen sowohl von Übergewicht als auch eines Schlaganfalles auf die gLQ ausgesetzt sind und aus diesem Grund die Steigerung der gLQ moderater ausfällt als in anderen Studien.

Im Zusammenhang mit einem Schlaganfall ist offensichtlich auch bereits eine moderate Verbesserung der gLQ ein wünschenswertes Ergebnis, vor allem in Anbetracht der starken negativen Auswirkungen auf die gLQ, die in der Kontrollgruppe beobachtet wurden und die sich von der Standardversorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland nicht unterscheidet.

In den Studien von Fanning et al. und Payne et al. wurden zwar Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen beziehungsweise mit funktionellen Einschränkungen eingeschlossen, womit eine gewisse Ähnlichkeit mit der Population unserer Studie besteht, jedoch muss im Rahmen eines Schlaganfalles von einem stärkeren Leidensdruck und stärkerer Auswirkung auf die gLQ ausgegangen werden als bei Patienten, bei denen eine KHK oder arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde. (Fanning et al. 2018; Payne et al. 2018)

Der Schlaganfall stellt sich in der Regel als einschneidendes Erlebnis dar und kann sich daher vermutlich stärker auf das Leben der Patienten auswirken. Im Vergleich mit anderen Studien muss ebenfalls beachtet werden, dass unterschiedliche Testverfahren und Instrumente zur Messung der gLQ verwendet werden. Weiterhin ist bereits in der Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Einfluss einer bestimmten Erkrankung oder gesundheitlichen Einschränkung auf die Lebensqualität enthalten. Im Falle unserer Studie ist dieser Einfluss durch den Schlaganfall gegeben, bei anderen Studien zum Beispiel durch Adipositas. Entsprechend unterschiedlich sind die Testinstrumente gestaltet, um die Einflüsse verschiedener Krankheiten und ihrer typischen Symptome zu erfassen. Auch diese Unterschiede können sich in den Testergebnissen äußern.

5.3 Auswirkungen der Studienintervention auf die Post-Stroke Depression

Die Auswertung der Geriatric Depression Scale zeigt unterschiedliche Entwicklungen der depressiven Symptomatik im Verlauf der Studie in den beiden Gruppen. In der

Kontrollgruppe war ein leichter Anstieg der durchschnittlichen Punktzahl um 16,79% zu erkennen, wohingegen die Punktzahl in der Interventionsgruppe um 9,67% abnahm.

Eine Post-Stroke Depression tritt bei etwa 30-40% aller Schlaganfallpatienten auf und ist damit relativ häufig (Hackett et al. 2005; Hackett und Pickles 2014).

Es ist daher zu erwarten, dass in der Kontrollgruppe steigende Werte über den Zeitraum der Studie festgestellt werden. Mittels des Gewichtsreduktionsprogramms wird ein Faktor, der eine depressive Symptomatik bedingen kann, reduziert (Fabricatore et al. 2011). Weiterhin kann auch die vermehrte körperliche Aktivität im Rahmen der Studienintervention protektiv hinsichtlich der Entstehung von depressiver Symptomatik wirken oder eine bestehende depressive Symptomatik abmildern (Dinas et al. 2011; Schuch und Stubbs 2019). Somit kann auch eine reduzierte Punktzahl in der GDS für die Interventionsgruppe erwartet werden.

Die gemessenen Werte zeigen jedoch eine weite Streuung mit großer Standardabweichung und die Ergebnisse im Vergleich beider Gruppen sind nicht statistisch signifikant. Möglicherweise wären die Daten bei einer größeren Studienpopulation oder über einen längeren Beobachtungszeitraum aussagekräftiger. Es bleibt zu vermuten, dass sich die Effekte einer Gewichtsreduktion auf die depressive Symptomatik langsam entwickeln und sich möglicherweise erst nach längerer Zeit in statistisch signifikanter Ausprägung zeigen. Eine Follow-up Analyse, zum Beispiel 24 Monate nach Studienende wäre sicherlich hilfreich, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

Nichtsdestotrotz kann, unter Beachtung der Ergebnisqualität aus den erhaltenen Daten, ein Trend abgelesen werden, welcher durch die vorhandene Literatur gestützt wird. Eine Gewichtsreduktion ist ein effektives Mittel um depressive Symptomatik bei übergewichtigen und adipösen Patienten zu reduzieren (Fabricatore et al. 2011; The Look AHEAD Research Group 2014).

Die Verlaufsbeurteilung unserer Daten zeigt, dass dies auch für Schlaganfallpatienten gelten könnte. Ein statistischer Nachweis, dass die Unterschiede der beiden Studiengruppen nicht im Rahmen des Zufalls entstanden sind, kann hier leider nicht erbracht werden.

Eine Literaturrecherche liefert eine Vielzahl an Studien, welche zeigen, dass eine Gewichtsreduktion depressive Symptome lindern kann. Fabricatore et al. beschreiben dies deutlich in ihrer Meta-Analyse, welche 31 Studien und somit 7397 Patienten einschließt. Programme, die auf eine Lebensstilveränderung ausgelegt waren, zeigten

bessere Ergebnisse als reine Sportprogramme oder reine Ernährungsberatung. Ein Zusammenhang zwischen der absoluten Gewichtsveränderung und der Reduktion der depressiven Symptome war nicht nachweisbar. (Fabricatore et al. 2011)

Leider konnte lediglich eine Studie identifiziert werden, welche Patienten mit neurologischen Erkrankungen einschließt.

Plow et al. führten eine randomisierte, kontrollierte Studie durch und schlossen 61 Patienten mit neurologischen Vorerkrankungen ein. Berücksichtigt wurden Patienten mit der Diagnose eines Schlaganfalls oder multipler Sklerose. In der Studienpopulation waren 26 Schlaganfallpatienten vertreten. Es wurden 2 Therapien zur Gewichtsreduktion miteinander verglichen, wobei die Intervention auf einer Veränderung der persönlichen Umgebung durch Verhaltenstherapie und körperlicher Aktivität basierte, und die Kontrollgruppe im Rahmen von Telefonaten gesundes Verhalten erlernen sollten. In beiden Studiengruppen zeigte sich eine deutliche im Vergleich zur Baseline signifikante Gewichtsabnahme. Im Vergleich zwischen beiden Gruppen unterschied sich die Gewichtsabnahme nicht statistisch signifikant. In der Interventionsgruppe wurde, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, eine signifikante Reduktion depressiver Symptomatik beobachtet. Die Studie ist mit 61 Patienten relativ klein, und es wurden Patienten mit einem BMI von 23-40 kg/m² eingeschlossen, was bedeutet, dass die Studienpopulation auch normalgewichtige Patienten enthalten konnte. Im Durchschnitt lag der BMI jedoch im Bereich der Adipositas. Trotz Gewichtsreduktion in beiden Gruppen zeigten sich die positiven Effekte auf die depressive Symptomatik nur in der Gruppe, welche eine Verhaltenstherapie erhielten. Diese zielte auf die Vermittlung von Fähigkeiten, beispielsweise zum Erstellen eines Ernährungsplanes oder dem Identifizieren und Verhindern von problematischem Essverhalten ab. (Plow et al. 2020)

Diese Studie zeigt, dass ein Gewichtsreduktionsprogramm auch bei Schlaganfallpatienten eine Verbesserung depressiver Symptomatik bewirken kann. Beachtet werden muss wiederum der geringe Anteil an Schlaganfallpatienten in der Studie und die geringe Gesamtzahl an Patienten. Weiterhin muss man feststellen, dass die Schlaganfälle im Durchschnitt 4,3 Jahre vor Studienbeginn aufgetreten waren. Interessant zu sehen ist, dass die Reduktion der depressiven Symptome in der Interventionsgruppe, trotz deutlicher Gewichtsreduktion in beiden Gruppen, viel stärker ausgeprägt war. (Plow et al. 2020)

Es ist somit fraglich, ob die Gewichtsabnahme selbst den positiven Effekt auf die Depression hat oder ob dieser vor allem durch die verhaltenstherapeutischen Maßnahmen ausgelöst wurde.

Aufgrund der Größe der Studie und des langen Beobachtungszeitraumes ist den Ergebnissen der Look-AHEAD Studie eine besondere Bedeutung beizumessen. Es wurden 5145 übergewichtige und adipöse Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 eingeschlossen. Aufgrund dieser Vorerkrankung, welche zumindest einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, gewinnt die Studie im Vergleich mit unserer Untersuchung an Bedeutung. Die Patienten erhielten, je nach Randomisierungsergebnis, entweder eine intensive Lebensstilintervention oder eine reguläre Ernährungsberatung für Patienten mit Diabetes. Über den Beobachtungszeitraum von 8 Jahren wurde festgestellt, dass die Patienten der Interventionsgruppe deutlich mehr Gewicht verloren und eine deutlich niedrigere Wahrscheinlichkeit hatten, depressive Symptome zu entwickeln oder eine bestehende Depression zu verschlechtern, als die Patienten der Kontrollgruppe. Weiterhin stellten die Autoren innerhalb des ersten Jahres eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik in der Therapiegruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe fest. Die Autoren zeigen hier vor allem den protektiven Effekt einer Gewichtsreduktion auf die zukünftige Entwicklung depressiver Symptomatik. (The Look AHEAD Research Group 2014)

In der Studie von Smith et al. wurde die Reduktion depressiver Symptomatik durch zwei Gewichtsreduktionsprogramme bei 133 übergewichtigen oder adipösen Patienten mit arterieller Hypertonie und bewegungsarmer Lebensweise demonstriert. Auch diese Vorerkrankung der Studienteilnehmer erhöht die Vergleichbarkeit mit unserem Patientenkollektiv, da es sich um einen kardiovaskulären Risikofaktor handelt. In beiden Studiengruppen mit aktivem Gewichtsreduktionsprogramm konnten Patienten eine vorbestehende depressive Symptomatik im Vergleich mit der Kontrollgruppe, deutlich reduzieren. (Smith et al. 2007)

Dixon et al. zeigen ebenfalls deutliche Verbesserungen in der Stimmung bei 487 Patienten nach bariatrischen Operationen. Die Vergleichbarkeit mit unserem Patientenkollektiv ist eingeschränkt, da es sich hier um eine operative Gewichtsreduktion handelt und die Patienten vermutlich bereits einen hohen Leidensdruck hatten als sie sich für eine Operation entschieden. Dieser Umstand kann vermutlich die Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf eine depressive Symptomatik verstärken. Weiterhin handelt es sich hier nicht um Patienten nach Schlaganfällen, so dass ein Vergleich der Ergebnisse von Dixon et al. mit unseren Ergebnissen nicht ohne weiteres möglich ist. Allerdings zeigt diese Studie deutlich die positiven Einflüsse, die eine Gewichtsabnahme auf depressive Symptomatik von Patienten haben kann. (Dixon et al. 2003)

Bei der Analyse der Ergebnisse muss beachtet werden, auf welche Weise die Gewichtsreduktion hervorgerufen wurde. Programme, die körperliche Aktivität beinhalten, beziehungsweise die Selbstkontrolle der Patienten fördern, scheinen effektiver zu sein als passive Diätprogramme. Weiterhin sollte beachtet werden, dass laut den Ergebnissen von Fabricatore et al. kein Zusammenhang der Reduktion depressiver Symptomatik mit dem wirklichen Ausmaß der Gewichtsabnahme zu bestehen scheint. (Fabricatore et al. 2011)

Einen guten Vergleich mit unseren Ergebnissen kann die vorhandene Literatur nicht geben, da die Auswirkungen eines Schlaganfalles auf eine depressive Symptomatik ausgeprägt sind und dies in den meisten anderen Studien nicht betrachtet wird. Auch die Studie von Plow et al., welche unter anderem Schlaganfallpatienten einschließt, ist nur eingeschränkt vergleichbar, da die Patienten im Durchschnitt 4,31 Jahre nach initialer Schlaganfalldiagnose eingeschlossen wurden und die Gruppe der Patienten mit Schlaganfall weniger als die Hälfte der Studienpopulation ausmacht. (Plow et al. 2020) Andere Studien betrachten zumindest die Effekte einer Gewichtsreduktion bei Patienten mit vorliegenden vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 oder arterieller Hypertonie. Diese Erkrankungen treten jedoch nicht wie ein Schlaganfall oder Herzinfarkt als einschneidendes Ereignis im Leben auf und wirken sich vermutlich bereits aus diesem Grund anders auf die Entwicklung depressiver Symptomatik aus, was in der bisherigen Literatur nur unzureichend betrachtet wird.

Unsere Studie zeigt leicht steigende GDS Werte im Studienverlauf für die Kontrollgruppe und leicht sinkende GDS Werte für die Therapiegruppe. Diese Ergebnisse sind in Anbetracht der existierenden Literatur zu erwarten.

Weitere Untersuchungen mit Schlaganfallpatienten, größeren Studienpopulationen und möglicherweise anderen Instrumenten zur Detektion depressiver Symptome könnten notwendig sein, um die in unserer Studie bereits erkennbaren Trends mit statistischer Signifikanz zu bestätigen. Unsere Ergebnisse lassen jedoch keinen Schluss auf kausale Zusammenhänge zwischen Gewichtsreduktion und Entwicklung einer depressiven Symptomatik zu.

Die Daten sind jedoch zumindest vielversprechend und sollten zu weiterer Forschung bezüglich dieser Fragestellung motivieren.

5.4 Gewichtsreduktion verhindert die Entwicklung kognitiver Einschränkungen nach Schlaganfall

Im Rahmen der Untersuchungen bezüglich der kognitiven Leistung der Studienteilnehmer wurden Domänen der Kognition wie Kurzzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration und visuell-räumliche Handlungsausführung mittels des MoCA Fragebogens getestet.

Die Testergebnisse des Montreal Cognitive Assessment Fragebogens (MoCA) zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Studiengruppen, vor allem zum Zeitpunkt der 18 Monate Follow-up Untersuchung. Zu Beginn der Studie lag die durchschnittlich erreichte Punktzahl für den MoCA bei 28,15, und 28,18 in der Kontroll- und der Therapiegruppe. Ergebnisse von 26 oder mehr Punkten gelten in diesem Test als Normalbefund.

In der Kontrollgruppe werden die Ergebnisse im Verlauf der Studie kontinuierlich schlechter. In der 12 Monate Follow-up Untersuchung erreichten die Patienten nur noch einen durchschnittlichen Wert von 25,65, und 18 Monate nach dem Schlaganfall wurden nur noch 24,58 Punkte erreicht. Beide Werte sprechen für das Vorliegen eines MCI beziehungsweise leichter kognitiver Einschränkungen.

Diese Ergebnisse sind nicht überraschend. PSCI (Post-Stroke Cognitive Impairment) ist eine sehr häufige Folge von Schlaganfällen und beschränkt sich nicht auf schwere Hirninfarkte. Selbst bei niedrigem oder vollständig unauffälligem NIHSS Score lassen sich laut Kauranen et al. bei über 40% der Schlaganfallpatienten kognitive Einschränkungen nachweisen. Bei einem NIHSS Score von ≥ 4 fanden die Autoren sogar bei allen Patienten kognitive Einschränkungen (Kauranen et al. 2014).

Umso interessanter ist der Blick auf die Ergebnisse der Therapiegruppe. Auch hier zeigt sich ein sinkender Wert über den Studienverlauf, welcher aber viel weniger drastisch ausfällt als in der Kontrollgruppe. Die erreichten Punktzahlen in der Therapiegruppe fallen von 28,18 zur Baseline-Untersuchung auf 27,88 und 27,72 nach 12 und 18 Monaten. Die Differenz der Durchschnittswerte beträgt also weniger als einen halben Punkt, was innerhalb des Fehlerbereiches liegt. Weiterhin bleiben die Werte im Bereich eines Normalbefundes. Nach 18 Monaten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen, welcher vor allem durch den starken Abfall der Werte der Kontrollgruppe zu erklären ist.

Die Ergebnisse der Therapiegruppe bleiben im Studienverlauf stabil. Es kommt nicht zur Entwicklung eines PSCI.

Die Gewichtsreduktion der Therapiegruppe scheint in dieser Studie einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung eines MCI im Rahmen eines Schlaganfalles zu haben. Eine Steigerung der kognitiven Leistungen durch die Gewichtsreduktion kann hier nicht gezeigt werden, muss aber in Anbetracht der Normalbefunde zu Beginn der Studie auch nicht das Ziel sein. Als prophylaktische und protektive Maßnahme, um das sehr prävalente Post-Stroke Cognitive Impairment zu verhindern, zeigt die Studienintervention gute Erfolge.

In der Literatur besteht bisher kein Konsens über die Effektivität lebensstilverändernder Maßnahmen oder einer Gewichtsreduktion bezüglich der Prävention eines Post-Stroke Cognitive Impairment. Die vorhandene Literatur liefert zum Teil widersprüchliche Ergebnisse zu dieser Fragestellung.

In einer Meta-Analyse von Veronese et al. werden signifikante Verbesserungen über verschiedene Domänen der Kognition im Rahmen einer Gewichtsabnahme bei übergewichtigen und adipösen Patienten beschrieben. Für die Meta-Analyse wurden 20 Studien ausgewertet. (Veronese et al. 2017)

Demgegenüber stehen zum Beispiel die Daten einer longitudinalen Kohortenstudie von Nam et al., welche ein erhöhtes Demenzrisiko bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und niedrigem BMI zeigten. In diese Studie wurden aus einer nationalen Datenbank 167.876 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und über 2 Jahre erhobenen Körpergewichtsdaten eingeschlossen. Patienten mit einer Gewichtsabnahme von mehr als 10% im Beobachtungszeitraum hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz jeglicher Ursache. Insgesamt hatten Patienten mit Übergewicht das niedrigste Risiko für das Auftreten einer Demenz. Da es sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt, können hier lediglich Risiken erkannt werden. Ein kausaler Zusammenhang kann hier nicht nachgewiesen werden. (Nam et al. 2019)

Matz et al. schlossen in der ASPIS-Studie 202 Schlaganfallpatienten ein, was die Arbeit bezüglich der Größe und des Patientenkollektivs mit unserer Studie vergleichbar macht. Die Auswertung umfasste jedoch nur Daten von 159 Patienten. Dies ist eine der wenigen Studien, welche die Auswirkungen eines Gewichtsreduktionsprogramms auf Schlaganfallpatienten untersucht. Die Patienten waren zwischen 40 und 80 Jahre alt und hatten einen Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. Es wurden Patienten mit einem NIHSS Score von 1-14 eingeschlossen. Dies entspricht leichten bis mittelschweren Schlaganfällen. (Matz et al. 2015)

Die Patienten wurden jedoch nicht auf Grund von Übergewicht oder Adipositas eingeschlossen. Die anthropometrischen Daten zur Baseline der Studie wurden von Brainin et al. publiziert. Etwa jeweils ein Drittel der Patienten war normal-, übergewichtig und adipös, mit einem mittleren BMI im Bereich des Übergewichts. (Brainin et al. 2015) In der randomisierten, kontrollierten Studie nahmen die Patienten entweder an einer umfangreichen Lebensstilintervention, bestehend aus gesunder Ernährung, körperlicher Aktivität und Training der Kognition über 2 Jahre oder an regulärer Nachsorge für Schlaganfallpatienten teil. Untersucht wurden die Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten. Die Autoren konnten keine signifikanten Unterschiede in der kognitiven Funktion der Patienten zwischen beiden Gruppen feststellen, beschreiben jedoch eine geringere Abnahme der Kognition in der Interventionsgruppe. (Matz et al. 2015)

Teuschl et al. publizierten einige Daten der ASPIS-Studie und zeigten, dass es nur zu einer geringen Gewichtsabnahme in der Studiengruppe kam, was den möglichen Effekt der Intervention limitiert (Teuschl et al. 2017).

Die Ergebnisse unserer Studie liefern hier ein klareres Bild, was möglicherweise an der deutlich ausgeprägteren Gewichtsreduktion unserer Interventionsgruppe sowie einer Gewichtszunahme in unserer Kontrollgruppe liegen kann. Insgesamt ist die Studie von Matz et al. sehr wertvoll, da hier die Machbarkeit von Lebensstilinterventionen bei Schlaganfallpatienten demonstriert wird. Weiterhin zeigt die Studie, dass intensive Maßnahmen notwendig sind, um eine signifikante Gewichtsreduktion auszulösen. (Matz et al. 2015)

Espeland et al. werteten die Daten der Look-AHEAD Studie bezüglich des Auftretens kognitiver Einschränkungen aus. Sie zeigten, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, keine Unterschiede in der Prävalenz der kognitiven Defizite bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche sich über 10 Jahre einer intensiven Lebensstilmodifikation mit ausgeprägter Gewichtsabnahme unterzogen. (Espeland et al. 2017)

Diese Ergebnisse decken sich nicht mit den Resultaten unserer Studie. Zwar erreichten auch unsere Patienten keine Steigerung ihrer kognitiven Funktion in der Therapiegruppe. Die Wirkung der Intervention ergibt sich im Falle unserer Studie erst aus dem Vergleich mit der Kontrollgruppe, welche eine deutliche Reduktion der kognitiven Funktion bis hin zu einem MCI erfuhren. Der Schlaganfall kann als einschneidendes Ereignis mit struktureller Schädigung von Hirngewebe aktiv eine demenzielle Entwicklung auslösen. Die genauen Mechanismen sind am ehesten multifaktoriell und bis heute nicht eindeutig

geklärt. PSCI und Post-Stroke Dementia fallen in die Gruppe der vaskulären Demenz. Zur Entwicklung scheinen hypoxische Veränderungen der weißen Substanz, Neuroinflammation, neuronaler Zelltod sowie Atrophie des medialen Temporallappens beizutragen. (Kalaria et al. 2016)

Das Studienprogramm unserer Studie scheint hier protektiv zu wirken und diese Entwicklung zu verhindern oder über den Beobachtungsbereich hinaus zu verzögern.

Horie et al. führten eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 80 übergewichtigen oder adipösen, mindestens 60-jährigen Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen („*Mild Cognitive Impairment*“) durch. Alle Patienten wurden zu moderater körperlicher Aktivität von etwa 150 Minuten pro Woche motiviert. Zusätzlich erhielten die Patienten der Interventionsgruppe eine Ernährungsberatung, welche auf eine gesunde Ernährung und ein tägliches Kaloriendefizit zur Gewichtsreduktion ausgelegt war. Es kam zu einem ähnlich ausgeprägten Gewichtsverlust in beiden Gruppen, welcher insgesamt im Vergleich zur Baseline signifikant war. Die Auswertung beider Gruppen erfolgte gepoolt, was bedeutet, dass es keinen Vergleich mit einer Placebogruppe gibt. Die Autoren stellten eine Korrelation der signifikanten Gewichtsabnahme mit einer Verbesserung kognitiver Funktionen, im speziellen des Gedächtnisses, der Exekution, der globalen Kognition und der Sprache bei Patienten mit bekanntem MCI fest. Ein Großteil der Patienten hatte ein metabolisches Syndrom oder Bluthochdruck als Begleiterkrankung. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten litten unter Diabetes mellitus. (Horie et al. 2016)

Diese Daten sind nur bedingt mit unseren Ergebnissen vergleichbar, da unsere Patienten keine vorbestehenden kognitiven Einschränkungen zeigten, was man an den normwertigen Ergebnissen des MoCA zur Baseline-Untersuchung sehen kann. Eine Steigerung der Kognition über einen Normalbefund hinaus war weder wahrscheinlich noch das Ziel dieser Untersuchung.

In unserer Studie sollte der präventive Effekt der Gewichtsreduktion auf die Entstehung kognitiver Einschränkungen im Rahmen eines Schlaganfalls untersucht werden. Dieser Effekt konnte durch unsere Untersuchung nachgewiesen werden. Die Studie von Horie et al. schafft jedoch Klarheit bezüglich der Korrelation einer gewollten Gewichtsreduktion und der kognitiven Funktion und muss aus diesem Grund Beachtung finden. (Horie et al. 2016)

Der große FINGER-Trial aus Finnland unterstützt mit seinen Ergebnissen unsere Daten und Schlüsse. Zwar wurden nicht explizit Schlaganfallpatienten eingeschlossen, was die

Vergleichbarkeit limitiert. Die Studie ist aber bereits auf Grund ihrer Größe beachtlich. Es wurden 1260 60- bis 77-jährige Patienten mit Demenzrisiko eingeschlossen. Die Patienten nahmen je nach Randomisierung an einer regulären Ernährungsberatung oder einer 2-jährigen Lebensstilintervention mit intensiver Ernährungsberatung, kognitivem Training und körperlicher Aktivität teil. Nach 2 Jahren stellten die Autoren eine signifikante Abnahme des BMI in der Interventionsgruppe fest. In diesem Zusammenhang werden deutliche Effekte der Intervention auf die Kognition der Patienten festgestellt. Die Autoren beschreiben eine Steigerung in den entsprechenden Untersuchungen der Kognition um 25-150% in der Interventionsgruppe. (Ngandu et al. 2015)

Bei der Interpretation der Ergebnisse des FINGER-Trials muss beachtet werden, dass eine Gewichtsabnahme durch die Studienintervention zwar erwünscht war, jedoch nicht im Vordergrund stand. Die Patienten wurden nicht aufgrund von Übergewicht oder Adipositas eingeschlossen und die Autoren geben an, dass die Ernährungsberatung individuell auf die Patienten angepasst wurde. So wurde eine Gewichtsreduktion bei normalgewichtigen Patienten nicht angestrebt. Weiterhin handelt es sich hier um eine multifaktorielle Lebensstilintervention, so dass die Gewichtsabnahme, welche in der Studiengruppe beobachtet wurde, möglicherweise nicht der einzige Grund für die kognitiven Verbesserungen ist. Es ist möglich, dass der Effekt der vermehrten körperlichen Aktivität der Therapiegruppe einen größeren Einfluss auf die Kognition hatte als die Gewichtsreduktion. (Ngandu et al. 2015)

In unserer Studie lässt sich die Kausalität eindeutiger bestimmen, da die Studienintervention vor allem auf eine Abnahme des BMI ausgelegt war und dies auch in signifikantem Ausmaß im Vergleich mit der Kontrollgruppe erreicht wurde. Zwar erreichen unsere Patienten keine Verbesserung ihrer kognitiven Leistungen, jedoch schützt sie die Gewichtsabnahme vor der Entwicklung eines PSCI.

5.5 Vergleiche mit der Literatur

In einer umfangreichen Suche ließen sich keine bisher publizierten Untersuchungen mit gleicher Fragestellung finden. Die Besonderheit in unserer Studie ist der Fokus auf übergewichtige oder adipöse Schlaganfallpatienten sowie die Studienintervention, welche explizit auf eine Gewichtsreduktion ausgelegt ist. Lediglich in der kleinen

Untersuchung von Plow et al. wurde ein ähnliches Patientenkollektiv untersucht. (Plow et al. 2020)

Weiterhin handelt es sich bei unserer Studie nicht um retrospektive oder epidemiologische Beobachtungen, sondern es wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Verblindung der Untersucher durchgeführt, so dass die Ergebnisse mit kausalem Zusammenhang zur Studienintervention interpretiert werden können.

Trotz großer Unterschiede unserer Daten zu den bisher publizierten Studien, welche die Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf Depression, gesundheitsbezogene Lebensqualität und kognitive Einschränkungen betrachten, erscheinen die Ergebnisse unserer Studie insgesamt im Einklang mit der existierenden Literatur zu stehen.

Es ist jedoch zu beachten, dass Publikationen, welche die Effekte einer Intervention auf Lebensqualität, Depression oder kognitive Einschränkungen untersuchen, häufig Auswertungen sekundärer Parameter übergeordneter Studien sind. Teilweise handelt es sich auch um Subgruppenanalysen. Dies kann dazu führen, dass der Studienaufbau nicht für die Parameter wie Lebensqualität, Depression oder kognitive Einschränkungen ausgelegt ist, weil andere Fragestellungen im Vordergrund stehen.

Die Literaturrecherche kann viele Studien zum Thema der Gewichtsreduktion und ihrer Auswirkungen zu Tage bringen, jedoch sind die wenigsten davon vollständig mit unserer Studie zu vergleichen. Alle hier vorgestellten Studien untersuchen, auf die eine oder andere Art, die Auswirkungen von Gewichtsabnahme auf die Parameter Depression, Lebensqualität oder kognitive Einschränkungen. Leider unterscheiden sich die Patientenkollektive häufig deutlich von unseren Patienten, da meistens keine Schlaganfallpatienten eingeschlossen wurden. Somit werden die Besonderheiten dieser Patientengruppe nicht erfasst. Weiterhin wurde die Gewichtsreduktion häufig, anders als in unserer Studie, nicht durch eine niedrigkalorische Formula-Diät in Kombination mit Physiotherapie erreicht oder es fand keine relevante Gewichtsabnahme der Patienten statt. Nichtsdestotrotz bringt die Literaturrecherche genügend Evidenz hervor, um unsere Fragestellung und die erzielten Ergebnisse zu unterstützen und zu validieren.

Unbedingt sollten jedoch auf diesem Gebiet und bezüglich unserer speziellen Fragestellung weitere Studien durchgeführt werden, da die möglichen Ergebnisse für Schlaganfallpatienten durchaus vielversprechend sein können.

5.6 Limitationen

Bei der Interpretation unserer Daten muss beachtet werden, dass auch diese Studie eine Auswertung von sekundären Endpunkten der SCENARIO-Studie ist. Weiterhin war die Studienpopulation mit 114 Patienten relativ klein, da die Studie als Proof-of-Concept-Studie angelegt war, um die Machbarkeit einer solchen Intervention zu zeigen. Es kann sein, dass aufgrund der geringen Größe der Studie kleine Veränderungen der untersuchten Parameter nicht gezeigt werden konnten.

Ebenso wurden nur Patienten mit leichten Schlaganfällen eingeschlossen, um eine problemlose und vollständige Teilnahme an der Studienintervention zu ermöglichen. Die Ergebnisse sind also nur für die Schlaganfallpatienten mit einem mRS ≤ 3 und NIHSS ≤ 7 gültig.

Eine weiterer möglicher Bias könnte in der Patientenrekrutierung liegen. Da die Studienteilnahme selbstverständlich auf freiwilliger Basis nach Aufklärung über den Studienablauf erfolgte, nahmen vermutlich vermehrt Patienten mit einer hohen Motivation für eine Gewichtsreduktion sowie Hoffnung auf Symptomlinderung und Sekundärprävention an der Studie teil. Dies könnte zu einem Selektions-Bias in der Studienpopulation geführt haben, welcher die beobachteten Effekte verstärken kann.

5.7 Schlussfolgerung

Die Problematik der Schlaganfälle und ihrer Folgen ist bereits aufgrund der hohen Fallzahlen von besonderer Relevanz. Weiterhin können die Folgen eines Schlaganfalls verheerend für die Betroffenen sein, nicht nur aufgrund der primären Symptome und Einschränkungen, sondern auch aufgrund der Folgen wie eingeschränkter Lebensqualität, PSD und PSCI.

Unsere Studie zeigt, dass sich, mit einer relativ einfach umzusetzenden, nicht-medikamentösen Therapie, wie dem hier durchgeführten Gewichtsreduktionsprogramm, die Entwicklung eines Post-Stroke Cognitive Impairment sowie die schlaganfallbezogene Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verhindern lassen. Es ist möglich, dass dies auch für die Post-Stroke Depression gilt, was hier allerdings nicht gezeigt werden konnte.

Weiterhin belegt unsere Studie die Machbarkeit eines solchen Gewichtsreduktionsprogramms bei Schlaganfallpatienten. Viele übergewichtige und adipöse Patienten sind, besonders nach einem einschneidenden Ereignis wie einem

Schlaganfall, durchaus motiviert, eine Änderung ihrer Lebensgewohnheiten durchzuführen, wenn sich hieraus Verbesserungen ihrer Gesundheit ableiten lassen.

Es sind weitere Studien notwendig, um eine bessere Aussage über die Wirksamkeit einer solchen Intervention, auch bei Patienten mit schwereren Schlaganfällen oder mit anderen relevanten Begleiterkrankungen nachweisen zu können.

Aufgrund unserer Studiendaten sollte jedoch darüber nachgedacht werden, übergewichtigen und adipösen Patienten mit leichten Schlaganfällen die Teilnahme an einem Programm zur Gewichtsreduktion zu empfehlen, um negative Folgen wie eine demenzielle Entwicklung zu verhindern und um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu steigern.

6 Zusammenfassung

Schlaganfälle stellen, nicht nur aufgrund der primären Mortalität und Morbidität, sondern auch durch sekundäre Krankheitsfolgen wie Depression, reduzierte Lebensqualität und kognitive Defizite ein gesellschaftliches und gesundheitsökonomisches Problem dar. Die Pflegebedürftigkeit und Abhängigkeit nach Schlaganfällen ist oft hoch und die auftretenden Folgeerkrankungen können die Rückkehr in ein selbstständiges Sozial-, Familien- und Berufsleben behindern und mit einer erhöhten Mortalität einhergehen.

Die existierenden Konzepte zur Sekundärprävention nach Schlaganfällen fokussieren sich vor allem auf die Verhinderung neuer zerebrovaskulärer Ereignisse. Ein Ansatz zur Prävention von Schlaganfällen ist eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Patienten, was jedoch noch nicht von allen Leitlinien empfohlen wird. Hier ist weitere Forschung notwendig, um die Evidenz zu verfestigen.

Übergewicht und Adipositas sind ebenfalls Risikofaktoren für das Auftreten depressiver Symptomatik, reduzierter Lebensqualität und kognitiver Defizite.

Es ergab sich die Fragestellung, ob eine nicht-medikamentös durchgeführte Gewichtsreduktion bei übergewichtigen und adipösen Schlaganfallpatienten nicht nur als Prävention für weitere Schlaganfälle funktionieren kann, sondern auch als Prävention für das Auftreten typischer Sekundärfolgen von Schlaganfällen wirksam sein kann.

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie an der Universitätsklinik Marburg nahmen 114 übergewichtige oder adipöse Schlaganfallpatienten entweder an einem Gewichtsreduktionsprogramm oder an einer einstündigen Ernährungsberatung teil. Wir untersuchten die Auswirkungen auf das Auftreten einer Post-Stroke Depression, reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität und Post-Stroke Cognitive Impairment. Das Gewichtsreduktionsprogramm bestand aus einer Formuladiät mit deutlichem Kaloriendefizit, Physiotherapie und einer Ernährungsberatung zur Umstellung auf reguläre Ernährung und dauerte insgesamt 15 Wochen. Die Patienten erhielten eine Baseline-Untersuchung 6 Monate nach dem Schlaganfall und wurden danach randomisiert den Studiengruppen zugeteilt. Die Follow-up Untersuchungen fanden 12 und 18 Monate nach stattgehabtem Schlaganfall statt.

Beide Studiengruppen waren zu Beginn sehr homogen, ohne wesentliche Unterschiede in den Testergebnissen. Die Studienintervention zeigte einen guten Erfolg hinsichtlich der Entwicklung des Body-Mass-Index der Teilnehmer. Der durchschnittliche Body-Mass-Index der Kontrollgruppe stieg im Studienverlauf deutlich an, während in der

Therapiegruppe eine deutliche Gewichtsreduktion erzielt wurde. Die Body-Mass-Index-Werte beider Gruppen unterschieden sich zu den Follow-up Untersuchungen signifikant. Die Gewichtsabnahme zeigte deutliche Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmer der Therapiegruppe. Hier kam es über alle Messinstrumente hinweg zu einem deutlichen Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während die Werte in der Kontrollgruppe über die Zeit deutlich abfielen. Die Messungen der depressiven Symptomatik ergaben Werte mit einem großem Fehlerbereich, so dass hier keine statistisch sicheren Aussagen getroffen werden konnten. Bezüglich der kognitiven Funktion konnten konstante Werte in der Therapiegruppe gezeigt werden, während in der Kontrollgruppe eine deutliche Abnahme mit statistisch signifikantem Unterschied auffiel.

In der Zusammenschau der Ergebnisse kann mit statistischer Sicherheit ein direkter Einfluss der Gewichtsabnahme auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt werden. Die Studienintervention zeigte sich effektiv darin ein Abfallen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einem Schlaganfall zu verhindern und sogar zu einer Steigerung derselben zu führen. Dies hat eine hohe Relevanz, da eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur mit einem erhöhten Leidensdruck für die Patienten verbunden ist, sondern sogar mit einer erhöhten Mortalität einhergehen kann. Die Ergebnisse hinsichtlich der depressiven Symptomatik sind nicht von ausreichender Qualität, um eine klinische Relevanz ableiten zu können.

Die Studienintervention zeigte sich ebenfalls mit statistischer Sicherheit effektiv, die Entstehung eines Post-Stroke Cognitive Impairment zu verhindern. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe entwickelten durchschnittlich im Studienverlauf kognitive Einschränkungen vom Schweregrad eines Mild Cognitive Impairment, während die Teilnehmer der Therapiegruppe konstante, nicht pathologische Werte beibehielten. Zusammenfassend kann anhand dieser Studienergebnisse eine Empfehlung für die Durchführung einer Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Schlaganfallpatienten ausgesprochen werden, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu halten oder zu verbessern und um eine Entwicklung kognitiver Einschränkungen zu verhindern. Um diese Ergebnisse zu untermauern, sollten weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden und auch Patienten mit schwereren Schlaganfällen eingeschlossen werden.

7 Summary

Stroke and its consequences pose a relevant social and health economical problem to our society. This is not only due to its primary mortality and morbidity but to a relevant degree also to secondary effects like the development of post-stroke depression, reduced health-related quality of life and post-stroke cognitive deficit. The need for care and dependence after suffering a stroke is often high. Developing further stroke specific diseases and impairment can hinder the patient's return into an independent social, family and work life and can furthermore lead to higher mortality.

Most existing concepts of secondary prevention after stroke focus on preventing re-occurrence of cerebrovascular events. One possible approach of secondary prevention of stroke is to encourage weight-loss in overweight and obese patients, although this is not yet recommended by all guidelines due to unclear evidence. More research is necessary to strengthen the evidence regarding this approach.

Overweight and obesity are also risk factors for developing depressive symptoms, reduced quality of life and cognitive deficits.

We developed the question whether a drug-free weight loss program could work, not only as a secondary prevention for stroke, but also as a prevention for post-stroke depression and cognitive impairment as well as reduced health-related quality of life.

For this randomized, controlled trial at the University Medical Center of Marburg (Universitätsklinik Marburg) we enrolled 114 overweight or obese stroke patients to take part either in a weight-loss program or to receive a one-hour nutritional consulting class as part of the placebo group. The weight-loss program consisted of a 15-week formula-drink based diet to achieve a marked calorie deficit, physiotherapy and nutritional consulting to support a return to a healthy regular diet. The patients received a baseline examination, 6 months after index stroke and were then randomized into the respective study groups. Follow-up surveys were conducted 12 months and 18 months after stroke. Both study groups were homogenous in regards to anthropometrics and baseline test results. The study intervention showed good results regarding the trend of the anthropometrical parameters including body-mass-index. The average body-mass-index dropped considerably for participants of the intervention group and increased markedly for the patients in the placebo group resulting in statistically significant differences between the study groups at the time of all follow up surveys.

The weight-loss resulted in distinct effects on health-related quality of life. The participants of the intervention group experienced a marked increase of health-related quality of life, which could be shown with any of the used questionnaires. In the placebo group we registered a decreased health related quality of life over the duration of the trial, differing significantly from the intervention group.

Regarding the effects of the weight-loss program on depressive symptoms the data are inconclusive with large margins of error and therefore no statistical significance.

The results of the tests for cognitive impairment showed a significant difference between groups at 18 months, with the intervention group showing constant, non-pathologic results over the duration of the trial and the placebo group showing reduced cognitive function consistent with mild cognitive impairment.

To summarize the results, we can conclude with statistical certainty that the weight-loss intervention shows a direct effect on health-related quality of life. The intervention was effective in preventing a reduction in health-related quality of life after stroke and even leading to slight improvements. These are important findings as reduced health-related quality of life not only leads to suffering for the affected, it can also directly lead to increased mortality.

The data regarding the intervention effect on depressive symptoms were not of high enough quality to conclude any clinical relevance.

As to the impact on cognition we could show that the weight-loss intervention was effective in preventing post-stroke cognitive impairment from occurring during the duration of the trial, while patients in the placebo group showed decreased test results consistent with mild cognitive impairment.

Altogether the results of this study are sufficient enough to recommend participation in a weight-loss program to overweight or obese stroke patients in order to maintain or improve health-related quality of life and to prevent the development of post-stroke cognitive impairment. Yet we recommend to conduct further research with larger study populations and with the inclusion of patients with a wider range of stroke severity to solidify this evidence.

8 Literaturverzeichnis

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41
- Adamson J, Beswick A, Ebrahim S (2004): Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 13, 171–177
- Altieri M, Maestrini I, Mercurio A, Troisi P, Sgarlata E, Rea V, Di Piero V, Lenzi GL (2012): Depression after minor stroke: prevalence and predictors: Depression, dysthymia, and minor stroke. *Eur J Neurol* 19, 517–521
- Antonanzas F, Rodríguez R (2010): Feeding the economics of obesity in the EU in a healthy way. *Eur J Health Econ* 11, 351–353
- Awick EA, Ehlers DK, Aguiñaga S, Daugherty AM, Kramer AF, McAuley E (2017): Effects of a randomized exercise trial on physical activity, psychological distress and quality of life in older adults. *Gen Hosp Psychiatry* 49, 44–50
- Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG (2013): Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 202, 14–21
- Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y (2008): Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 9, 204–218
- Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, MacKay-Lyons M, Macko RF, Mead GE, Roth EJ, et al. (2014): Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45, 2532–2553
- Blaine BE, Rodman J, Newman JM (2007): Weight Loss Treatment and Psychological Well-being: A Review and Meta-analysis. *J Health Psychol* 12, 66–82
- Brainin M, Matz K, Nemeč M, Teuschl Y, Dachenhausen A, Asenbaum-Nan S, Bancher C, Keplinger B, Oberndorfer S, Pinter M, et al. (2015): Prevention of Poststroke Cognitive Decline: ASPIS – a Multicenter, Randomized, Observer-Blind, Parallel Group Clinical Trial to Evaluate Multiple Lifestyle Interventions – Study Design and Baseline Characteristics. *Int J Stroke* 10, 627–635
- Braun N, Gomes F, Schütz P (2015): “The obesity paradox” in disease – is the protective effect of obesity true? *Swiss Med Wkly*
- Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema PH, Adey M, Rose TL (1982): Screening Tests for Geriatric Depression. *Clin Gerontol* 1, 37–43

- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864–870
- Centers for Disease Control and Prevention. Measuring Healthy Days CDC, Atlanta, Georgia 2000
- DEGAM Leitlinie Nr. 8 - Schlaganfall (2012)
- Delavaran H, Jönsson A-C, Lökvist H, Iwarsson S, Elmståhl S, Norrving B, Lindgren A (2017): Cognitive function in stroke survivors: A 10-year follow-up study. *Acta Neurol Scand* 136, 187–194
- Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y (2002): Mortality in patients with dementia after ischemic stroke. *Neurology* 59, 537–543
- Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD (2011): Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci* 180, 319–325
- Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE (2003): Depression in Association With Severe Obesity: Changes With Weight Loss. *Arch Intern Med* 163, 2058
- Elavsky S, McAuley E, Motl RW, Konopack JF, Marquez DX, Hu L, Jerome GJ, Diener E (2005): Physical activity enhances long-term quality of life in older adults: Efficacy, esteem, and affective influences. *Ann Behav Med* 30, 138–145
- Elfhag K, Rossner S (2005): Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev* 6, 67–85
- Endres M, Diener H, Behnke M, Röther J (2015): Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Teil 1).
- Erlichman J, Kerbey AL, James WPT (2002): Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2: prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obes Rev* 3, 273–287
- Espeland MA, Luchsinger JA, Baker LD, Neiberg R, Kahn SE, Arnold SE, Wing RR, Blackburn GL, Bray G, Evans M, et al. (2017): Effect of a long-term intensive lifestyle intervention on prevalence of cognitive impairment. *Neurology* 88, 2026–2035
- Ewert T, Stucki G (2007): Validity of the SS-QOL in Germany and in Survivors of Hemorrhagic or Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 21, 161–168
- Fabricatore AN, Wadden TA, Higginbotham AJ, Faulconbridge LF, Nguyen AM, Heymsfield SB, Faith MS (2011): Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 35, 1363–1376

- Fanning J, Walkup MP, Ambrosius WT, Brawley LR, Ip EH, Marsh AP, Rejeski WJ (2018): Change in health-related quality of life and social cognitive outcomes in obese, older adults in a randomized controlled weight loss trial: Does physical activity behavior matter? *J Behav Med* 41, 299–308
- Farooq MU, Gorelick PB (2013): Vascular Cognitive Impairment. *Curr Atheroscler Rep* 15
- Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK (1999): Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55, 1560–1567
- Fock KM, Khoo J (2013): Diet and exercise in management of obesity and overweight: Diet and exercise for weight management. *J Gastroenterol Hepatol* 28, 59–63
- Gallanagh S, Quinn TJ, Alexander J, Walters MR (2011): Physical Activity in the Prevention and Treatment of Stroke. *ISRN Neurol* 2011, 1–10
- Gleixner C, Müller M, Wirth S-B, Gleixner-Müller-Wirth (Hrsg.): *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis 2011/12*. 8. Aufl; Med. Verl.- und Informationsdienste, Breisach am Rhein 2011
- Goel K, Lopez-Jimenez F, De Schutter A, Coutinho T, Lavie CJ (2014): Obesity paradox in different populations: evidence and controversies. *Future Cardiol* 10, 81–91
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGrua TJ, Gorelick PB, Guyton JR, et al. (2006): Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. *Stroke* 37, 1583–1633
- Greaves CJ, Sheppard KE, Abraham C, Hardeman W, Roden M, Evans PH, Schwarz P, The IMAGE Study Group (2011): Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health* 11, 119
- Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R (2006): Long-Term Outcome After Stroke: Evaluating Health-Related Quality of Life Using Utility Measurements. *Stroke* 37, 193–198
- Hackett ML, Pickles K (2014): Part I: Frequency of Depression after Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Stroke* 9, 1017–1025
- Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS (2005): Frequency of Depression After Stroke: A Systematic Review of Observational Studies. *Stroke* 36, 1330–1340

- Haslam DW, James WPT (2005): Obesity. *The Lancet* 366, 1197–1209
- Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Heintze C, Kanthak U, Kunze D, Stefan N, et al. (2014): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“: der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V.; der Deutschen Diabetes Gesellschaft; der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V.; der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Version 2.0 (April 2014); AWMF-Register Nr. 050-001. *Adipositas - Ursachen Folgeerkrankungen Ther* 08, 179–221
- Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MRP, dos Santos AX, Zambone MA, del Bigio de Freitas MM, Cunha-Neto E, Marques EL, Halpern A, et al. (2016): Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 101, 1104–1112
- Hunger M, Sabariego C, Stollenwerk B, Cieza A, Leidl R (2012): Validity, reliability and responsiveness of the EQ-5D in German stroke patients undergoing rehabilitation. *Qual Life Res* 21, 1205–1216
- Isozumi K (2004): Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med* 53, 7–11
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, et al. (2014): 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 129, S102–S138
- Jeong B-O, Kang H-J, Bae K-Y, Kim S-W, Kim J-M, Shin I-S, Kim J-T, Park M-S, Cho K-H, Yoon J-S (2012): Determinants of Quality of Life in the Acute Stage Following Stroke. *Psychiatry Investig* 9, 127
- Jin Y-P, Di Legge S, Ostbye T, Feightner JW, Hachinski V (2006): The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population. *Alzheimers Dement* 2, 171–178
- Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, Gouw A, Scheltens P, Barkhof F, Visser MC, Fazekas F, et al. (2009): MRI-Defined Subcortical Ischemic Vascular Disease: Baseline Clinical and Neuropsychological Findings. *Cerebrovasc Dis* 27, 336–344
- Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M (2016): Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* 1862, 915–925
- Kauranen T, Laari S, Turunen K, Mustanoja S, Baumann P, Poutiainen E (2014): The cognitive burden of stroke emerges even with an intact NIH Stroke Scale Score: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85, 295–299
- Kearns B, Ara R, Young T, Relton C (2013): Association between body mass index and health-related quality of life, and the impact of self-reported long-term conditions – cross-sectional study from the south Yorkshire cohort dataset. *BMC Public Health* 13

- Kolotkin RL, Andersen JR (2017): A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life: Quality of life systematic review of reviews. *Clin Obes* 7, 273–289
- Kopelman P (2007): Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev* 8, 13–17
- Kumar R, Ryan D (2020): Lorcaserin Departs, Leaving More Questions than Answers. *Obesity* 28, 1167–1167
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE (2002): Body Mass Index and the Risk of Stroke in Men. *Arch Intern Med* 162, 2557
- Leach MJ, Gall SL, Dewey HM, Macdonell RAL, Thrift AG (2011): Factors associated with quality of life in 7-year survivors of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 1365–1371
- Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F (2005): Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 4, 752–759
- Luengo-Fernandez Ramon, Paul NLM, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJV, Cuthbertson FC, Rothwell PM (2013): Population-Based Study of Disability and Institutionalization After Transient Ischemic Attack and Stroke: 10-Year Results of the Oxford Vascular Study. *Stroke* 44, 2854–2861
- Luengo-Fernandez R., Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM, For the Oxford Vascular Study (2013): Quality of life after TIA and stroke: Ten-year results of the Oxford Vascular Study. *Neurology* 81, 1588–1595
- Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, Zitman FG (2010): Overweight, Obesity, and Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry* 67, 220
- Matz K, Teuschl Y, Firlinger B, Dachenhausen A, Keindl M, Seyfang L, Tuomilehto J, Brainin M, Participants in the ASPIS Study Group in addition to the authors named, Schnider P, et al. (2015): Multidomain Lifestyle Interventions for the Prevention of Cognitive Decline After Ischemic Stroke: Randomized Trial. *Stroke* 46, 2874–2880
- Naess H, Nyland H (2013): Poor Health-related Quality of Life is Associated with Long-term Mortality in Young Adults with Cerebral Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22, e79–e83
- Nam GE, Park YG, Han K, Kim MK, Koh ES, Kim ES, Lee M-K, Kim B, Hong O-K, Kwon H-S (2019): BMI, Weight Change, and Dementia Risk in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care* 42, 1217–1224
- Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT (2014): Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. *Am J Clin Nutr* 100, 189–198

- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *J Am Geriatr Soc* 53, 695–699
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke: NIH Stroke Scale. http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf; Zugriff am 06.12.2013
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, et al. (2015): A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 385, 2255–2263
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, et al. (2010): Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 376, 112–123
- OPTIFAST 16 Kurzprogramm. <https://www.nestlehealthscience.de/marken/optifast/programme/kurzprogramm>; Zugriff am 16.01.2020
- Pasquini M, Leys D, Rousseaux M, Pasquier F, Henon H (2007): Influence of cognitive impairment on the institutionalisation rate 3 years after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 56–59
- Payne ME, Porter Starr KN, Orenduff M, Mulder HS, McDonald SR, Spira AP, Pieper CF, Bales CW (2018): Quality of Life and Mental Health in Older Adults with Obesity and Frailty: Associations with a Weight Loss Intervention. *J Nutr Health Aging* 22, 1259–1265
- Pearl RL, Wadden TA, Tronieri JS, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Leonard SM, Carvajal R, Bakizada ZM, Pinkasavage E, et al. (2018): Short- and Long-Term Changes in Health-Related Quality of Life with Weight Loss: Results from a Randomized Controlled Trial: Health-Related Quality of Life and Weight Loss. *Obesity* 26, 985–991
- Pei M, Aguiar R, Pagels AA, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárányi P, Medin C, Jacobson SH, Hylander B, Lindholm B, Qureshi AR (2019): Health-related quality of life as predictor of mortality in end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Nephrol* 20, 144
- Pendlebury ST, Rothwell PM (2009): Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 8, 1006–1018
- Plow M, Moore SM, Chang J, Bachhal E, Sparks KE (2020): Randomized controlled trial of SystemCHANGE™ weight management intervention in neurological conditions. *Patient Educ Couns* 103, 112–119

- Post MWM, Boosman H, van Zandvoort MM, Passier PECA, Rinkel GJE, Visser-Meily JMA (2011): Development and validation of a short version of the Stroke Specific Quality of Life Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 283–286
- Pressemitteilung Nr. 14 vom 2. April 2019.
https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2019/PD19_14_p002.html; Zugriff am 11.06.2019
- Quinn T, Dawson J, Walters M (2008): Dr John Rankin; His Life, Legacy and the 50th Anniversary of the Rankin Stroke Scale. *Scott Med J* 53, 44–47
- Rabin R, Charro F de (2001): EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 33, 337–343
- Rafii MS, Hillis AE (2006): Compendium of cerebrovascular diseases. *Int Rev Psychiatry* 18, 395–407
- Ringleb PA, Hamann GF, Röther J, Jansen O, Groden C, Velkamp R (2015): S2k Leitlinie - Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Ergänzung 2015 - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Robinson RG, Spalletta G (2010): Poststroke Depression: A Review. *Can J Psychiatry* 55, 341–349
- Rumsfeld JS (1999): Health-Related Quality of Life as a Predictor of Mortality Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 281, 1298
- Rütten A, Pfeifer K: National recommendations for physical activity and physical activity promotion. 2016
- Sawamoto R, Nozaki T, Nishihara T, Furukawa T, Hata T, Komaki G, Sudo N (2017): Predictors of successful long-term weight loss maintenance: a two-year follow-up. *Biopsychosoc Med* 11, 14
- Scherbakov N, Dirnagl U, Doehner W (2011): Body Weight After Stroke: Lessons From the Obesity Paradox. *Stroke* 42, 3646–3650
- Scherbakov N, Pietrock C, Sandek A, Ebner N, Valentova M, Springer J, Schefold JC, Haehling S, Anker SD, Norman K, et al. (2019): Body weight changes and incidence of cachexia after stroke. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 10, 611–620
- Schuch FB, Stubbs B (2019): The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Curr Sports Med Rep* 18, 299–304
- Sitlinger A, Zafar SY (2018): Health-Related Quality of Life. *Surg Oncol Clin N Am* 27, 675–684
- Sivrioglu EY, Sivrioglu K, Ertan T, Ertan FS, Cankurtaran E, Aki O, Uluduz D, Ince B, Kirli S (2009): Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in detection of poststroke minor depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 31, 999–1006

- Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA, Georgiades A, Hinderliter A, Sherwood A (2007): Effects of exercise and weight loss on depressive symptoms among men and women with hypertension. *J Psychosom Res* 63, 463–469
- Statistisches Bundesamt (2014): Gesundheit - Todesursachen in Deutschland. Stat Bibl Fachserie / 12 / 4 / Jährlich, 4
- Stiftung Deutsche Schlaganfall Hilfe - Presseinfo: Daten - Zahlen - Fakten zum Schlaganfall (2013)
- Stunkard AJ (1957): The “dieting depression”. *Am J Med* 23, 77–86
- Teuschl Y, Matz K, Firlinger B, Dachenhausen A, Tuomilehto J, Brainin M, for the ASPIS Study Group (2017): Preventive effects of multiple domain interventions on lifestyle and risk factor changes in stroke survivors: Evidence from a two-year randomized trial. *Int J Stroke* 12, 976–984
- The Look AHEAD Research Group (2014): Impact of Intensive Lifestyle Intervention on Depression and Health-Related Quality of Life in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 37, 1544–1553
- van Almenkerk S, Depla MFIA, Smalbrugge M, Eefsting JA, Hertogh CMPM (2012): Institutionalized Stroke Patients: Status of Functioning of an Under Researched Population. *J Am Med Dir Assoc* 13, 634–639
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604–607
- Velkamp R (2012): S1-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Veronese N, Facchini S, Stubbs B, Luchini C, Solmi M, Manzato E, Sergi G, Maggi S, Cosco T, Fontana L (2017): Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 72, 87–94
- Villa RF, Ferrari F, Moretti A (2018): Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther* 184, 131–144
- Wadden TA, Butryn ML, Byrne KJ (2004): Efficacy of lifestyle modification for long-term weight control. *Obes Res* 12 Suppl, 151S–62S
- Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, Bourgoin A, Buck BH, Cox J, Davidson D, et al. (2018): Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 13, 420–443
- WHO - The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>; Zugriff am 08.05.2019

- Williams CL, Rittman MR, Boylstein C, Faircloth C, Haijing Q (2005): Qualitative and quantitative measurement of depression in veterans recovering from stroke. *J Rehabil Res Dev* 42, 277
- Williams LS, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J (1999): Development of a Stroke-Specific Quality of Life Scale. *Stroke* 30, 1362–1369
- Wilson PWF, D’Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB (2002): Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. *Arch Intern Med* 162, 1867
- Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, Back T (2008a): Contribution of Obesity and Abdominal Fat Mass to Risk of Stroke and Transient Ischemic Attacks. *Stroke* 39, 3145–3151
- Winter Y, Wolfram C, Schöffski O, Dodel RC, Back T (2008b): Langzeitkrankheitskosten 4 Jahre nach Schlaganfall oder TIA in Deutschland. *Nervenarzt* 79, 918–926
- Wu C-Y, Hung S-J, Lin K, Chen K-H, Chen P, Tsay P-K (2019): Responsiveness, Minimal Clinically Important Difference, and Validity of the MoCA in Stroke Rehabilitation. *Occup Ther Int* 2019, 1–7
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO (1982): Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 17, 37–49
- Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Winblad B, Viitanen M (2000): Incidence of stroke in relation to cognitive function and dementia in the Kungsholmen Project. *Neurology* 54, 2103–2107
- Zietemann V, Georgakis MK, Dondaine T, Müller C, Mendyk A-M, Kopczak A, Hénon H, Bombois S, Wollenweber FA, Bordet R, Dichgans M (2018): Early MoCA predicts long-term cognitive and functional outcome and mortality after stroke. *Neurology* 91, e1838–e1850

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden waren:

An der Universität Hamburg:

Guse, Härter, Schumacher, von dem Knesebeck

An der Philipps-Universität Marburg:

Adamkiewicz, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, A., Becker, S., Bertoune, Bette, Braun, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Daut, Decher, Del Rey, Eberhart, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Görg, Hofmann, Hoyer, Kann, Kircher, Kirn, Koolmann, Leonhardt, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Meissner, Milani, Moll, Moosdorf, Neff, Neubauer, Neumüller, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Plant, Preisig-Müller, Renz, Richter, Rinné, Röhm, Rost, Sahmland, Schäfer, Stahl, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wrocklage, Wulf

9.2 Danksagung

Mein Dank gilt als erstes meinem Doktorvater Dr. Yaroslav Winter, für die Hilfe bei der Entwicklung der Fragestellung, die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten und für die Unterstützung bei der Datenerhebung und Auswertung.

Weiterhin gilt mein Dank allen anderen Doktoranden, die sich an der Erhebung der Daten beteiligt haben. Nur durch diese gute Zusammenarbeit war es möglich, alle potenziellen Studienteilnehmer zu identifizieren und zu rekrutieren.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch dem Pflorgeteam der Stroke Unit am Universitätsklinikum Marburg, die trotz unserer täglichen Anwesenheit auf der Station und den vielen Nachfragen immer freundlich und professionell ausgeholfen haben.

Auch auf der neurologischen Normalstation konnten wir immer auf die Hilfe der Pflegekräfte zählen. Vielen Dank für die Geduld.

Zu guter Letzt geht mein Dank an meine Familie, die mich über Jahre immer wieder motiviert hat, dieses Projekt fertigzustellen. Besonderer Dank gebührt meiner Frau Anni und meiner Mutter Gertrud, die sich die Zeit genommen und die Mühe gemacht haben die diversen Rechtschreib-, Kommasetzungs- und Ausdrucksfehler zu finden und mir bei der Korrektur zu helfen.