

Alzheimer-Krankheit – leichte amnestische kognitive Störung und altersassoziierte Gedächtnisstörung

Aktueller Stand des Wissens und Fortschritte zu einer integrativen Prävention

Parris M. Kidd, PhD

Der Originalbeitrag von Parris M. Kidd ist unter dem Titel "Alzheimer's Disease, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Age-Associated Memory Impairment: Current Understanding and Progress Toward Integrative Prevention" in der Alternative Medicine Review, Jahrgang 13, Nr. 2/2008 erschienen. Die redaktionelle Betreuung der leicht gekürzten deutschen Fassung besorgte Dr. med. Rainer Schroth, Obervellach, Österreich.

Zusammenfassung

Die Alzheimer-Krankheit stellt die häufigste Form einer Demenz dar. Initial ist bei der Alzheimer-Demenz (AD) das Gedächtnis betroffen, dann kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der mentalen Fähigkeiten. Das Gehirn atrophiert durch Verlust von Neuronen, Synapsen und Dendriten im Neokortex, während die „Markenzeichen“ der Erkrankung – Amyloid-Plaques und neurofibrilläre „Tangles“ („Alzheimer-Fibrillen“) – proliferieren. Die Pharmakotherapie ist bestenfalls palliativ und kurzzeitig wirksam und weist erhebliche Nebenwirkungen auf. In randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien (RCT) zeigen bestimmte Nährstoffe, die Bestandteil der menschlichen Biochemie sind (sog. Orthomoleküle), ebenso großen oder größeren Nutzen als die pharmazeutischen Arzneimittel und sind diesen in Bezug auf die Sicherheit überlegen. Eine frühe Intervention ist möglich, weil die Erbllichkeit der Erkrankung typischerweise minimal ist und krankhafte Veränderungen bereits Jahre vor der klinischen Diagnosestellung nachweisbar sind.

Das Krankheitsbild der leichten amnestischen kognitiven Störung (*amnesic mild cognitive impairment, aMCI*) zeigt die gleichen pathologischen Veränderungen wie die AD und Therapieveruche verliefen bisher ebenfalls enttäuschend.

Das Krankheitsbild der altersassoziierten Gedächtnisstörung (*age-associated memory impairment, AAMI*) ist ein nichtpathologisches Extrem der normalen Hirnalterung, geht aber mit weniger schweren kognitiven Störungen einher als die aMCI. Die AAMI stellt ein praktikables Ziel für die frühzeitige Intervention gegen AD dar - diese beginnt bei den beeinflussbaren AD-Risikofaktoren Rauchen, Hypertonus, Homocystein, Typ-2-Diabetes, Insulinresistenz und Adipositas. Stressreduktion, Vermeidung von Toxinen sowie geistiges und körperliches Training sind weitere wichtige Punkte für die Prävention. Die Ernährung sollte reich an den Omega-3-Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA), an Flavonoiden und anderen antioxidativ wirksamen Nährstoffen sowie an B-Vitaminen, insbesondere Folsäure, B6 und B12, sein. Bei den Nahrungsergänzungen sollte

man sich am besten auf diejenigen konzentrieren, die in RCT geprüft wurden: die Phospholipide Phosphatidylserin (PS) und Glycerophosphocholin (GPC), den Energienährstoff Acetyl-L-Carnitin, die Vitamine C und E sowie weitere Antioxidantien. Eine umfassende, integrative Strategie, die frühzeitig im Verlauf des kognitiven Abbaus initiiert wird, stellt den derzeit praktikabelsten Ansatz für die Vermeidung eines Fortschreitens hin zur manifesten Alzheimer-Krankheit dar.

[*Altern Med Rev* 2008;13(2):85-115]



Einleitung

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist eine Erkrankung mit verheerenden Auswirkungen, durch die die Essenz eines Menschen – sein Selbst-Gefühl - zerstört wird. Die AD ist die häufigste Form der Demenz und für 50-70% aller Demenzfälle verantwortlich¹. Die Krankheit hat erhebliche Folgen für die betroffenen Patienten, ihre Familien, Bezugs- und Pflegepersonen und ihr Umfeld sowie auf die Gesamtgesellschaft. Aber die derzeitige medizinische Behandlung der AD ist wenig effektiv und es sind keine kurativen Therapien in Sicht.

Die Schulmedizin hat gegen die Alzheimer-Krankheit insgesamt wenig anzubieten. Die fünf in den Vereinigten Staaten primär zur AD-Therapie zugelassenen Medikamente können die Progression einiger Symptome verzögern, die Wirksamkeit ist jedoch im Allgemeinen auf einen Zeitraum von 6-12 Monaten beschränkt² und die Hälfte der Patienten zeigt unter Umständen gar keine Besserung. Verschiedene in randomisierten klinischen Doppelblindstudien (RCT) geprüfte Nährstoffe zeigten signifikante Wirksamkeit und erwiesen sich als sicher.

Dennoch kommt die AD-Diagnose meist in einem so fortgeschrittenen Stadium der Neurodegeneration und der Krankheitsverlauf zeigt so wenig Neigung zur Remission, dass die Chancen auf eine wirksame Behandlungsstrategie letztendlich gering sind.

Inmitten dieses pessimistischen Szenarios gibt es jedoch auch Gründe für Optimismus. Jeder einzelne Aspekt der Erkrankung ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung, deren Hauptgewicht auf der frühzeitigen Prävention liegt. Seit Kurzem stehen Methoden zur Verfügung, mit denen ein mutmaßliches Vorstadium der AD - die als pathologisch angesehene sog. leichte amnestische kognitive Störung (*amnestic mild cognitive impairment*, aMCI) - präzise nachgewiesen werden kann. Eine andere Störung, die altersassoziierte Gedächtnisstörung (*age-associated memory impairment*, AAMI), wird an sich als nichtpathologisch angesehen, geht aber mit einem erhöhten Risiko für eine Progression zur AD einher. Die AAMI, ein Extrem des normalen Alterungsprozesses, ist weniger gravierend als die aMCI und bietet dementsprechend mehr Aussicht auf eine erfolgreiche Frühintervention.

Die vorliegende Übersichtsarbeit setzt sich mit den aktuellen medizinischen Behandlungsmöglichkeiten der AD, den Bemühungen um eine Früherkennung und Frühintervention bei aMCI sowie den Möglichkeiten zur Primärprävention bei AAMI auseinander. Diskutiert werden auch die zahlreichen nachgewiesenen und vermuteten Risikofaktoren der AD. Eine umfassende, multimodale Strategie zur Frühintervention ist wohl der praktikabelste Ansatz für die Kontrolle der Alzheimer-Krankheit und macht sich die besten Eigenschaften der integrativen Medizin zunutze.

Was ist die Alzheimer-Demenz? Die Krankheit und ihr Verlauf

Historische Betrachtung

Im Jahr 1901 sah der deutsche Psychiater und Neuropathologe Aloysius Alzheimer zum ersten Mal die 51-jährige Auguste D. Die Patientin wurde von Beschwerden geplagt, die in kein bekanntes Diagnosemuster passten: rasch nachlassendes Gedächtnis, Verwirrtheit, Orientierungsschwierigkeiten, Probleme beim Ausdrücken ihrer Gedanken und unbegründetes Misstrauen gegen ihre Familie und gegen das Krankenhauspersonal. Ihre Erkrankung schritt unaufhörlich fort, und die Patientin sagte eines Tages zu Dr. Alzheimer: „Ich habe mich selbst verloren.“³

Auguste D. starb nach vier Jahren stetigen Abbaus, der sie zuletzt ans Bett gefesselt und stumm gemacht hatte. Alzheimer nahm eine Obduktion vor, bei der er eine hochgradige Schrumpfung des Gehirns, jedoch keinerlei Zeichen einer Atherosklerose fand. Die Nissl'sche Silberfärbung der histologischen Hirnpräparate zeigte in weiten Bereichen tote und absterbende Zellen sowie zwei mikroskopisch sichtbare Formen von Ablagerungen, die zum Markenzeichen der Erkrankung wurden: „Plaques“ (Amyloid-Ablagerungen) und „Tangles“ (verknäuelte Neurofibrillen) in den oberen Zellschichten der Hirnrinde. Vom tiefer liegenden Hippokampus und der entorhinalen Region wurden damals keine Präparate angefertigt.³

In der Folge beschrieb Alzheimer noch einen zweiten Fall, den Patienten Johann F., dessen Hirn sich insofern unterschied, als es keine neurofibrillären Tangles (NFT) zeigte – ein Fall von „Plaque-only“-Alzheimer. Derartige Fälle sind heute noch Teil der modernen Krankheitsform⁴. Die beiden anfänglichen Fälle, die von Alzheimer als „präsenile Demenz“ beschrieben wurden, erhielten

später von Kraepelin die Bezeichnung „Alzheimer-Krankheit“⁴. Wunderbarerweise haben bis heute histologische Schnittpräparate von beiden Patienten überlebt und Alzheimers Befunde wurden durch Nachuntersuchungen mit modernen Methoden bestätigt.⁴

Rahmenbedingungen für die Diagnosestellung

Der Begriff „Demenz“ beschreibt eine Gruppe von Krankheiten, bei denen es infolge Absterbens oder Schädigung von Hirnzellen zu einem Verlust von kognitiven Fähigkeiten kommt. *Per definitionem* verursacht die Demenz zunehmende Einbußen bei mindestens zwei von vier wichtigen kognitiven Funktionen: (1) Gedächtnis, (2) Fähigkeit zu sprechen und Sprache zu verstehen, (3) Fähigkeit zu planen, fundiert zu entscheiden und komplexe Aufgaben auszuführen, und (4) Fähigkeit zur Verarbeitung und Interpretation visueller Informationen. Die Beeinträchtigung muss schwerwiegend genug sein, um das Alltagsleben zu beeinträchtigen^{1,5}.

Das typische Alzheimer-Bild beginnt mit dem Verlust der Merkfähigkeit für kurz zurückliegende Ereignisse (Kurzzeitgedächtnis)^{1,5}. Pathologisch sind Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tangles noch immer die Erkennungsmaße der Erkrankung. Da sie jedoch erst bei der Obduktion eindeutig nachgewiesen werden können, ist die Diagnose einer Alzheimer-Demenz nach wie vor eine Ausschlussdiagnose.

Für die Diagnose einer mutmaßlichen AD haben die vom U.S.-amerikanischen *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* und der gemeinsamen Arbeitsgruppe der *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* aufgestellten Diagnosekriterien⁶ die weiteste Verbreitung gefunden. Diese Kriterien beinhalten, dass die Demenz durch eine klinische Untersuchung festgestellt und durch neuropsychologische Testung bestätigt wird. Im Rahmen der Demenz müssen bei älteren Patienten multiple, progrediente kognitive Defizite ohne begleitende medizinische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen vorliegen, die als Ursache für die Defizite infrage kämen.

Das U.S.-amerikanische *Diagnostic and Statistical Manual*,⁴ Aufl., revidierte Fassung (DSM-IV-TR)⁵ bietet eine stufenweise Diagnosestellung der AD. Die erste Stufe im Krankheitsverlauf ist der Verlust der Merkfähigkeit. Als Zweites tritt zumindest ein weiterer kognitiver Defekt auf, so zum Beispiel eine Aphasie (Verschlechterung der Sprache), Apraxie (motorische Schwierigkeiten), Agnosie (Unfähigkeit zur Erkennung von Objekten trotz intakter sensorischer Funktionen) oder eine Störung der exekutiven Funktion (Ausführung von Tätigkeiten).

Die kognitiven Defizite müssen so schwerwiegend sein, dass sie eine Beeinträchtigung im Berufs- und Sozialleben darstellen (z.B. Schulbesuch, Arbeitsstelle, Einkaufen, Anziehen, Baden, Finanzgeschäfte und sonstige Tätigkeiten und Verrichtungen des täglichen Lebens), und sie müssen im Vergleich zu früher eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit darstellen.

Störungen der exekutiven Funktion liegen im Rahmen der AD häufig vor. Die exekutive Funktion ist nach DSM-IV-TR definiert

als „Fähigkeit zum abstrakten Denken und zum Planen, Initiieren, Abwickeln, Überwachen und Beenden von komplexen Handlungen“⁵. Die Betroffenen haben daher Schwierigkeiten bei der Ausführung neuartiger Aufgaben und vermeiden Situationen, in denen die Verarbeitung neuer und komplexer Informationen erforderlich wird. Tests für die exekutive Funktion sind unter anderem die Aufforderung, bis 10 zu zählen, das Alphabet aufzusagen, in Siebenersritten zu subtrahieren, möglichst viele Tiere innerhalb einer Minute aufzuzählen oder in einem fortlaufenden Zug abwechselnd m's und n's zu schreiben. Oft berichten die Betroffenen oder ihre Betreuer auch über Schwierigkeiten bei der Arbeit, der Planung von Alltagsaktivitäten, dem Umgang mit Finanzen etc.

Die DSM-IV-TR legt Wert darauf, dass verschiedene andere Ätiologien ausgeschlossen werden müssen, bevor eine Alzheimer-Krankheit diagnostiziert werden darf. So kann ein Delirium Gedächtnisstörungen verursachen, verläuft aber typischerweise weniger gleichförmig und anhaltend als eine Demenz. Bei einer schweren Gedächtnisstörung ohne sonstige kognitive Beteiligung liegt eine amnestische Störung, aber keine Demenz vor. Eine vaskuläre Demenz kann auf Störungen der Blutversorgung oder der Durchblutungsregelung zurückgeführt werden. HIV-Infektion, Enzephalitis und Schlaganfall sind weitere Erkrankungen, die eine Demenz verursachen können. Auch Intoxikation oder Entzug können zu drogenbedingten persistierenden demenziellen Symptomen führen.

Erst wenn alle diese Ursachen ausgeschlossen sind, kann eine Alzheimer-Demenz in Betracht gezogen werden, vorausgesetzt, die Anamnese beinhaltet einen allmählichen Beginn der Erkrankung und einen fortlaufenden Abbau⁵.

Prävalenz der Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Gesellschaft der Vereinigten Staaten spricht in ihrem Bericht *Facts and Figures* von 2007¹ von geschätzten 5,1 Millionen Alzheimer-Fällen. Davon betreffen lediglich etwa 200.000 (4%) Menschen unter 65 Jahren - man spricht von einer „Early-Onset“-Alzheimer-Demenz, die bekanntermaßen familiär auftritt und mit variablen Genmutationen einhergehen kann. Die verbleibenden 4,9 Millionen Fälle (96%) treten im Alter über 65 Jahre auf und werden als „Late-Onset“-AD bezeichnet¹. Die Prävalenz in Europa übersteigt vermutlich 4,8 Millionen⁷. Die weltweite AD-Prävalenz 2008 wird auf 18 Millionen Betroffene geschätzt⁸.

In der amerikanischen Bevölkerung haben 13 Prozent - einer von acht - der Über-65-Jährigen eine Alzheimer-Demenz; bei den Über-80-Jährigen sind bis zu 50% betroffen. Alle 72 Sekunden entwickelt ein Mensch in den Vereinigten Staaten eine AD. Die Gesellschaft sagt voraus, dass diese Zahl noch kräftig ansteigen wird, wenn die „Babyboom“-Generation die Altersstufe ab 65 Jahren erreicht. AD ist die fünfthäufigste Todesursache für Menschen ab 65 Jahren¹.

[...]

Bis heute ist für die Late-Onset-AD keine wesentliche genetische Grundlage bekannt, mit der bemerkenswerten Ausnahme des

Apolipoprotein-E4-Gens (ApoE4), das eindeutig als Risikofaktor für eine AD angesehen wird. Sowohl heterozygote als auch homozygote Träger haben ein erhöhtes AD-Risiko; am höchsten ist es für die Homozygoten. Dennoch entwickelt andererseits die Hälfte der ApoE4/4-Träger keine AD.

Die Kosten für die stationäre Versorgung von AD-Patienten sind dreimal so hoch wie die für Patienten ohne Demenz¹. In den Vereinigten Staaten werden über 70 Prozent der Alzheimer-Patienten zu Hause versorgt und der durchschnittliche Patient lebt nach der Diagnosestellung noch 8-20 Jahre. Aus den Daten der Alzheimer-Gesellschaft geht hervor, dass im Jahr 2005 (dem aktuellsten Jahr, für das Daten vorliegen) für die US-Regierung, die einzelnen Staaten, das Gesundheitssystem und aufgrund des Produktivitätsausfalls Kosten von annähernd 300 Milliarden Dollar entstanden¹.

Die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit

Bei der Obduktion zeigt das Alzheimer-Gehirn ausgedehnte Veränderungen im Sinne einer Atrophie⁹⁻¹¹. Die Windungen (Gyri) der äußeren Hirnschicht sind geschrumpft und die Rinnen (Sulci) zwischen den Windungen deutlich erweitert. Die Hirnventrikel - Hohlräume innerhalb des Gehirns, die den Liquor enthalten - sind deutlich vergrößert. Durch einen erheblichen Verlust von Nervenzellen, Synapsen und Dendriten kann die Hirnmasse bis auf ein Drittel vermindert sein. Der größte Teil dieses Ausfalls von Schaltkreisen findet im Neokortex statt⁹. Im Vergleich dazu büßt das gesunde Gehirn durch den Alterungsprozess nur in bescheidenem Umfang an Masse ein¹¹.

Neokortikale Degeneration

Beim Menschen macht der Neokortex den größten Teil der Hirnrinde aus. Mit einer Dicke von etwa sechs Zellen bildet er die äußerste kortikale Zone⁹, in der die übergeordneten assoziativen Rindenfelder zur Abwicklung der höchstentwickelten kognitiven Vorgänge gelegen sind. Bei der AD wird Amyloid im Extrazellulärraum des Nervengewebes und in den Gefäßwänden abgelagert¹⁰. Dadurch kommt es über eine Endothelschädigung zur zerebralen Amyloidangiopathie, die zur Ruptur von Arterien und Arteriolen im Kortex führen kann. Die daraus resultierenden Blutungen sind eine häufige Todesursache für AD-Patienten¹⁰.

Da die inneren Bereiche des Kortex typischerweise relativ intakt bleiben, bleiben die Sinne relativ erhalten. Mit zunehmender Beteiligung des limbischen Systems - Hippokampus, Regio entorhinalis und Amygdala - büßt der Erkrankte jedoch seine emotionalen Fähigkeiten ein.

Hippokampus und Regio entorhinalis

Hippokampus und Regio entorhinalis sind gemeinsam notwendig für Lernen und Gedächtnis. Die entorhinale Region ist neokortikal und gehört zu den ersten Bereichen, in denen sich Auffälligkeiten zeigen - im Einklang mit der Tatsache, dass eines der frühesten Symptome der AD der Verlust der Merkfähigkeit ist. Der Hippokampus kann extreme Schädigungen erleiden: bis zum Zeitpunkt seines Todes kann ein Alzheimer-Patient buchstäblich alle seiner für die Bildung von Erinnerungen erforderlichen hippocampalen CA1-Zellen eingebüßt haben¹¹.

Amygdala

Die Amygdala (Mandelkern) ist relativ tief im Kortex unterhalb des Temporallappens lokalisiert. Der Kern wirkt zusammen mit der Regio entorhinalis und dem Hippokampus an der emotionalen Überprüfung der im Gehirn ankommenden Informationen mit. Wenn dieses Hirngebiet zugrunde geht, geht somit auch die Fähigkeit zur Erfassung der emotionalen Bedeutung einer neuen Erfahrung verloren⁹. Verschiedene andere, noch tiefer im Gehirn liegende kleine „Kerne“ sind typischerweise bei der AD auch betroffen (siehe unten)⁹.

Nucleus basalis Meynert (NBM)

Ein winziger Kern im rostralsten Anteil der *Formatio reticularis*, der NBM, verwendet hauptsächlich Acetylcholin (ACh) als chemischen Transmitter und hat ausgedehnte Projektionen zum Kortex. Die Funktion des NBM ist unklar; nach Norden hängt seine Degeneration jedoch eng mit der Entwicklung der Demenz zusammen⁹.

Nucleus locus coeruleus (NLC)

Der NLC ist ein winziger Kern in der *Formatio reticularis*, einem Bereich, in dem Norepinephrin den hauptsächlichsten Neurotransmitter darstellt⁹. Wie der NBM hat auch der NLC direkte Projektionen zum Kortex. Der NLC hat zahlreiche Funktionen bei der Regulierung der Blutversorgung, der Sauerstoff- und Glukoseausschöpfung aus dem Blut und der selektiven Aufmerksamkeit. Daneben spielt er eine wesentliche Rolle für den Schlaf-Wach-Rhythmus.

Raphekerne

Die Raphekerne erstrecken sich als eine Gruppe von serotonergen Neuronen in der *Formatio reticularis* von der Medulla bis zum Mittelhirn⁹. Auch sie haben umfangreiche Projektionen zum Kortex. Nach gegenwärtiger Auffassung sind die Raphekerne an der Steuerung der Gemütslage beteiligt.

Blut-Hirn-Schranke (BHS)

Bei manchen AD-Patienten wird die BHS durchlässig¹², so dass Toxine und andere schädliche Substanzen vermehrt in das Hirngewebe eindringen können. Ein Versagen der BHS wurde mit beschleunigter Krankheitsprogression in Zusammenhang gebracht und auch als Grundlage für die Enzephalitis vorgeschlagen, die im Zusammenhang mit der Alzheimer-Impfung auftrat und deren schlechten Ruf begründete^{12,13}.

Verlauf der Alzheimer-Demenz auf zellulärer Ebene

Die bei der AD betroffenen Hirnregionen weisen eine signifikant erniedrigte Neuronen-, Dendriten- und Synapsendichte auf. Überall im Gewebe finden sich Überreste von geschädigten oder abgestorbenen Zellen, extrazelluläre Ablagerungen von Amyloid und ehemalige intrazelluläre Tangles, die nach dem Zerfall der Zelle als geisterhafte Schemen sichtbar bleiben können⁹. Obwohl auch nicht von einer Demenz betroffene Gehirne - insbesondere im Alter und bei Vorliegen des ApoE4-Gens - Amyloidablagerungen und Tangles aufweisen können, zeigt das AD-Gehirn doch quantitativ mehr Plaques und Tangles.

Die neurofibrillären Tangles entstehen innerhalb einzelner Neu-

rone als Ablagerungen abnorm verdrehter Filamente. Das Tau-Protein ist normalerweise linear zu Mikrotubuli angeordnet, die den Nervenzellen ein Gerüst geben. Bei der AD sind die Tau-Protein-Moleküle übermäßig phosphoryliert und bilden deshalb abnorm verdrehte Filamente, die zu Tangles aggregieren¹⁴. Das Spektrum erstreckt sich von Null zu Beginn über sechs pathologische Stadien. Das erste Stadium wurde bereits bei Menschen im Alter von nur 20 Jahren beobachtet¹⁵.

[...]

1986 begann die sog. „Nonnen-Studie“, nachdem *Snowdon* in den Vereinigten Staaten eine Kooperationszusage des katholischen Ordens der *School Sisters of Notre Dame* erhalten hatte, um kontinuierlich Funktionsuntersuchungen, Blutentnahmen und andere Kontrolluntersuchungen bis zum Tod der Nonnen durchführen und anschließend ihre Gehirne untersuchen zu dürfen. Es ist dies eine historische Studie geworden, aus der eine Fülle von Erkenntnissen zur Hirnalterung, zu den Risikofaktoren für die AD (bzw. deren Fehlen) und zu Korrelationen der Alzheimer-Demenz mit kognitiven Fähigkeiten, Lebensstil und Ernährung hervorgegangen ist.

Die Nonnen in dieser Studie entwickelten im Verlauf ihres Alterungsprozesses keine AD-Symptome, und nur 3 von 13 über 100 Jahre alt gewordenen Nonnen zeigten deutliche pathologische Veränderungen im Sinne einer AD¹⁵. Ihre Spiritualität, ihr stark positives Gemeinschaftsleben und ihr weitgehend unberührtes Leben trugen offenbar insgesamt zu einer deutlich geringeren AD-Inzidenz als in der Allgemeinbevölkerung bei. *Snowdon* stellte fest, dass diejenigen Nonnen, die zum Zeitpunkt ihres Todes Zeichen einer Alzheimer-Krankheit hatten, auch Mikroinfarkte und andere vaskuläre Veränderungen im Hirngewebe aufwiesen¹⁵.

Bei diesen Nonnen zeigte sich keine ausgeprägte Korrelation zwischen der Verteilung der NFT und der vorliegenden Symptomatologie. Wenn keine Infarkte sichtbar waren, war die kognitive Funktion auch bei hoher NFT-Dichte intakt¹⁵. In der Allgemeinbevölkerung korrelieren dagegen die Befunde der Obduktion, der sonstigen histologischen Untersuchungen, nichtinvasiven metabolischen Bildgebungsverfahren und der hochauflösenden MRT sämtlich mit der Braak-Stadieneinteilung der histologischen Progression der Alzheimer-Erkrankung. Die Braak-Stadieneinteilung ist - nach Feststellung einer europäischen Kooperationsgruppe aus 25 Experten im Jahr 2008 - bei wenig ausgeprägter Tangles-Bildung (Stadium I-II) zu 50 Prozent reproduzierbar, in den Stadien V und VI steigt die Reproduzierbarkeit auf 91 Prozent an¹⁶. Die NFT-Verteilung kann inzwischen mithilfe der Positronen-emissionstomographie (PET) dargestellt werden¹⁷.

Amyloid-Plaques sind Aggregate aus Beta-Amyloid (AB42), einem auch in Plaques im normalen, gesunden Hirngewebe nachweisbaren Protein. AB42 ist ein großes Proteinrestmolekül, das aus der enzymatischen Spaltung eines größeren Proteins (des sog. Amyloid-Precursor-Proteins APP) durch die Gamma-Secretase stammt. AD-Gewebe enthält größere Mengen an AB42, und die einzelnen AB42-Einheiten (Monomere) sind bei der AD vermehrt haftend. Beides zusammengenommen fördert nach gängiger Auffassung die Bildung abnormer Amyloid-Plaques¹⁰.

Auch Amyloid kann - mithilfe eines radioaktiv markierten AB42-Agonisten - präzise in der PET dargestellt werden¹⁸.

Entzündungsprozesse im AD-Kortex

Das Gehirn hat die Fähigkeit zur Immunabwehr. Mindestens 12 Prozent der Zellen im Zentralnervensystem sind Immunozyten (zumeist Makrophagen – im Gehirn als Mikroglia bezeichnet – und Astrozyten)¹⁹. Im AD-Hirn konzentrieren sich aktivierte Mikroglia und Astrozyten in der Nachbarschaft von Amyloid-Plaques. Axone und Dendriten in der unmittelbaren Umgebung sind oft strukturell auffällig – ein Muster, das den Ablauf chronischer Entzündungsprozesse nahelegt. [...]

Oxidativer Stress

Für das Vorliegen von oxidativem Stress bei der AD gibt es eindeutige Hinweise²⁰ in Form erhöhter Biomarkerspiegel in Blut und Hirngewebe. Das größte Ausmaß an oxidativem Stress zeigen typischerweise diejenigen Hirnregionen, die auch strukturell am stärksten durch die Erkrankung verändert werden: Hippokampus, Amygdala, Parietalrinde und andere neokortikale Bereiche^{20,21}. [...]

Van Rensburg et al. stellten fest, dass das Blut von AD-Patienten im Vergleich zu dem von gesunden Vergleichspersonen erhöhten oxidativen Stress und einen pathologisch niedrigen Antioxidantienstatus zeigt²². [...]

Mithilfe einer neuen Technik im Bereich der Redox-Proteomics sind *Butterfield et al.* dabei, spezifisch durch Oxidation geschädigte Proteine im AD-Hirngewebe zu katalogisieren²⁰. Sie identifizierten bisher 18 solcher geschädigter Proteine, die an der cholinergen und sonstigen Neurotransmission, synaptischen Funktion, Gedächtnisspurenbildung, Zellstruktur, pH-Regulation und am Energiehaushalt beteiligt sind. Bei sieben dieser Proteine handelt es sich um an der Energiebereitstellung beteiligte Enzyme: Kreatinkinase, Alpha-Enolase, Laktatdehydrogenase (LDH), Triosephosphat-Isomerase (TPI), Phosphoglycerat-Mutase I (PGMI) und Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH).

Die Anwesenheit verschiedener Glykolyse-Enzyme (Alpha-Enolase, LDH, TPI, PGMI und GAPDH) auf dieser oxidativen Hitliste ist besonders bedeutsam, da das Gehirn stark von der Glukose als Energielieferanten abhängt. Eine Störung der Glykolyse beeinträchtigt somit den Energiehaushalt überall im AD-Hirn. [...]

Mitochondrienschädigung

Noch schwerwiegender als die Störung der Glykolyse ist die Beeinträchtigung der sauerstoffabhängigen Energieerzeugung – der in den Mitochondrien ablaufenden oxidativen Phosphorylierung^{25,26}. Die Mitochondrien sind als Zellorganellen in allen menschlichen Zellen für die Energieerzeugung verantwortlich²⁵. Sie sind auch die Hauptakteure im Bereich der oxidativen Stressphänomene, weil sie über 90 Prozent der endogenen Oxidantien generieren²⁶.

Die mitochondriale Degeneration wurde als ein Faktor im Rahmen der Alzheimer-Krankheit angesehen²⁷. Bei der AD ist die Funktion der mitochondrialen, an der Energieerzeugung beteiligten Enzymsysteme erheblich beeinträchtigt²⁸. Die mitochondriale Schädigung tritt vermutlich bereits frühzeitig im Verlauf der AD

auf. Die mitochondriale DNA zeigt im Temporal-, Parietal- und Frontallappen des AD-Hirns pathologisch vermehrte Oxidationsprodukte^{20,29}. [...]

Die sog. „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ erklärt die Entstehung der Alzheimer-Krankheit durch die Anwesenheit extrazellulärer Amyloidablagerungen sowie – in geringerem Ausmaß – die intrazelluläre Akkumulation von NFT. Die durch die Amyloidablagerungen unterhaltenen Entzündungsprozesse werden als der primäre Faktor im Verlauf der Erkrankung angesehen³². Insbesondere seitdem bekannt ist, dass kleine wasserlösliche Amyloidoligomere die Hirnsubstanz durchdringen können^{20,23,33}, geht man davon aus, dass Amyloid auch oxidativen Stress verursachen kann. Die toxischere Form der beiden Amyloid-Beta-Peptide, AB42, wurde in AD-Neuronen innerhalb der Mitochondrien nachgewiesen³⁴ und interferiert dort vermutlich mit der Mitochondrienfunktion.

Die mitochondriale Funktionsstörung verstärkt nach einer Veröffentlichung³⁵ die AB42-Akkumulation im neuronalen Zytoplasma und erhöht dadurch die neuronale Vulnerabilität. Somit könnten die beschriebenen Phänomene sich zu einem „Teufelskreis“ aus Amyloiddeposition, mitochondrialer Funktionsstörung, Störung der Energiebereitstellung, neuronaler Funktionsstörung und Zelltod zusammenfügen.

Frühe Verschlechterung der Energieversorgung

Mithilfe der PET kann der lokale zerebrale Glukosestoffwechsel (*local cerebral glucose metabolism*, ICGM) mit immer größerer Genauigkeit dargestellt werden. Frühe PET-Studien fanden in den neokortikalen Bereichen des übergeordneten Assoziationskortex im AD-Hirn - insbesondere im frontalen und temporalen Kortex - einen deutlich verminderten Glukoseumsatz^{20,36,37}, von dem die primäre Sehrinde und sensorimotorische Rinde, die Basalganglien und das Kleinhirn relativ ausgespart werden³⁶. Die automatisierte Auswertung der neokortikalen ICGM-Muster aus PET-Scans kann mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 93% zwischen Kontrollpatienten und AD-Patienten unterscheiden, und selbst sehr leichte Demenzen (24 Punkte oder mehr bei der Mini Mental Status Examination [MMSE]) können mit einer Sensitivität von 84 Prozent und einer Spezifität von 93% abgegrenzt werden³⁶. [...]

Aktuelle medizinische Behandlungsansätze für die Alzheimer-Krankheit

Die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) hat zur Behandlung der kognitiven Symptome fünf Arzneimittel zugelassen, die an zwei verschiedenen Neurotransmitter-Systemen angreifen - dem Acetylcholin- und dem Glutamat-System.

Cholinesterase-Inhibitoren

Der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) ist zentral an Lernen, Gedächtnis, Urteilsvermögen, Aufmerksamkeit und Konzentration beteiligt. ACh wird kurzzeitig aus den präsynaptischen Endigungen freigesetzt und stimuliert die Rezeptoren auf der postsynaptischen Endigung. Mit dem raschen Abbau durch das Enzym Cholinesterase wird das synaptische Signal terminiert²⁵. Cholinesterase-Inhibitoren (CI) verhindern den Abbau von ACh

und verlängern so die das ACh-Signal an den synaptischen Verbindungen. Von der FDA zugelassene CI sind Tacrin, Donepezil, Galantamin und Rivastigmin². [...]

Glutamat-Verstärkung

Glutamat ist ebenfalls ein Neurotransmitter mit weiter Verbreitung im Gehirn. In seiner Funktion als Aktivator der n-Methyl-d-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren ist Glutamat wesentlich für Lernen und Gedächtnisbildung. Nach präsynaptischer Freisetzung von Glutamat kommt es zu einem kleinen Kalziumeinstrom durch die erregten NMDA-Rezeptoren in die postsynaptische Nervenzelle. Durch den zeitlich begrenzten Anstieg der Kalziumionenkonzentration in der Zelle werden die für die Langzeitpotenzierung erforderlichen Veränderungen getriggert und im Zusammenhang damit weitere Vorgänge ausgelöst, die schließlich in der Bildung einer Gedächtnisspur kulminieren²⁵.

Das Glutamat-Neurotransmittersystem ist normalerweise genau ausbalanciert, denn ein Überschuss an Glutamat kann die NMDA-Rezeptoren überstimulieren, so dass es infolge des übermäßigen Kalziumeinstroms in die Nervenzelle zu Funktionsstörungen und Zelltod kommt. Pharmakologische NMDA-Blocker regulieren die NMDA-Rezeptoren herab und machen sie weniger empfindlich für eine Überstimulation². [...]

Nährstoffe gegen die Alzheimer-Krankheit: Orthomoleküle

1968 konzipierte der zweifache Nobelpreisträger Dr. Linus Pauling die Behandlung von Krankheiten bzw. die Korrektur von gestörten Stoffwechselgleichgewichten durch Stoffe, die natürlicherweise Teil der menschlichen Biochemie sind und die er als für den Körper „orthodoxe Moleküle“ – „Orthomoleküle“ – bezeichnete⁴⁴. Pauling sagte voraus, dass eine wirksame und auch sichere Langzeitanwendung der Orthomoleküle möglich sein müsste, da diese Moleküle für die lebendigen Systeme von intrinsischer biochemischer Bedeutung und über lange Zeiträume evolutionär vertraut sind.

Dieses Konzept wurde durch die klinischen Erfahrungen von ernährungsphysiologisch ausgerichteten Ärzten bestätigt. Eine unmittelbare Validierung auf biochemischer Ebene folgte 2002, als Ames *et al.* in ihrem vorwiegend auf Untersuchungen an Zellkulturen beruhenden Bericht feststellten²⁶, dass mindestens fünfzig auf Enzymdefekten beruhende genetische Erkrankungen des Menschen durch Erhöhung der Verfügbarkeit einer Nährstoffkomponente des Koenzyms behandelt werden könnten. Die Autoren würdigten in ihrer Arbeit Paulings Beitrag.

Verschiedene Orthomoleküle haben ihre Wirksamkeit bei der AD in randomisierten klinischen Studien bewiesen und werden in jeweils einem kurzen Abschnitt nachfolgend beschrieben. Aus Gründen der Kürze und der wissenschaftlichen Qualität der dargestellten Forschung wurden in diese Übersicht nur Doppelblindstudien aufgenommen.

Phosphatidylserin (PS)

Zellmembranen – die dynamischen Strukturen, an denen sich die meisten Lebensvorgänge abspielen – sind aus Phospholipiden zusammengesetzt²⁵. Ein lebensnotwendiges Phospholipid, das in den höchsten Konzentrationen im Hirngewebe gefunden wird, ist das

Phosphatidylserin. PS unterstützt viele für das Gehirn besonders wichtige zelluläre Funktionen, so zum Beispiel die Membranintegrität der für die Energieproduktion wichtigen Mitochondrien, die elektrische Depolarisation der neuronalen Zellmembran, die präsynaptische Neurotransmitterausschüttung, die postsynaptische Rezeptoraktivität und die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC), eines für die neuronale Signalübertragung und Gedächtnisbildung unverzichtbaren Enzymkomplexes⁴⁵. Die Störung der PKC-Funktion gehört zu den frühesten bei der AD feststellbaren Veränderungen und wird derzeit als Target für die Arzneimittelentwicklung untersucht⁴⁶.

Die Wirksamkeit von PS bei der Alzheimer-Demenz wurde in sechs Doppelblindstudien festgestellt⁴⁵. In Tagesdosen von 200-300 mg über bis zu sechs Monate verabreicht, verbesserte PS konsistent den allgemeinen klinischen Eindruck (*clinical global impression*) und die Alltagsfähigkeiten (*activities of daily living*). In leichteren Krankheitsfällen verbesserte PS Orientierung, Konzentration und Lernfähigkeit sowie die Merkfähigkeit für Namen, Orte und kurz zurückliegende Ereignisse. In der größten Studie, an der 425 Patienten mit mäßig schweren bis schweren kognitiven Einbußen teilnahmen, wurden Gedächtnis, Lernfähigkeit, Motivation, Sozialisation und die allgemeine „Anpassungsfähigkeit an die Umgebung“ signifikant durch PS verbessert⁴⁷. [...]

Glycerophosphocholin (GPC, Alpha-GPC, Cholinalphoscerat, Cholinalfoscerat)

GPC ist ebenfalls ein lebensnotwendiges Phospholipid-Orthomolekül, unterscheidet sich von PS aber durch seine Wasserlöslichkeit und ist dementsprechend im Zytoplasma statt in der Zellmembran lokalisiert. GPC erreicht in einigen Geweben hohe Konzentrationen und schützt gegen osmotischen Schock und die Akkumulation von Harnstoff⁴⁹.

GPC ist ein cholinerges Agonist und unterstützt die ACh-Homöostase⁵⁰. Nach oraler Gabe von GPC steigt der Cholinpiegel im Gehirn innerhalb von zwei Stunden deutlich an⁵⁰. [...]

Ähnlich wie PS trägt GPC zur Erhaltung der Nervenwachstumsfaktor(NGF)-Rezeptoren bei alternden Ratten bei⁵⁵. Oral verabreichtes GPC bewirkte diesbezüglich eine Protektion des Hippocampus, eines Gehirnareals, das stark von NGF abhängig ist und die höchste Aktivität bei der Bildung neuer Neurone aus Stammzellen zeigt⁵⁶.

Acetyl-L-Carnitin (ALC)

ALC, der Acetylcarnitin, spielt eine wichtige Rolle für den Energiehaushalt des Gehirns und anderer Gewebe. ALC transportiert Fettsäuren vom zellulären Zytoplasma in die Mitochondrien, wo sie als Substrat für die ATP-Bildung durch oxidative Phosphorylierung dienen. ALC wurde in zahlreichen Doppelblindstudien zur AD getestet und zeigte dort begrenzte, aber messbare Wirkungen. [...]

Omega-3-Fettsäuren

Epidemiologische Studien zeigen, dass das Risiko für Auftreten bzw. Progression einer Demenz bei höherer Aufnahme von DHA und EPA geringer ist und dass eine gute DHA- und EPA-Versorgung mit einer langsameren Abnahme der kognitiven Fähigkeiten

ten einhergeht. Die sog. Rotterdam-Studie von 1997, in der 5.386 Teilnehmer im Alter von 55 Jahren oder mehr über 2,1 Jahre nachbeobachtet wurden, fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verzehr von reichlich Fisch und einem erniedrigten Risiko für die Erkrankung an Alzheimer-Demenz (RR=0,3, 95%-CI=0,1-0,9)⁵⁹. Im Rahmen einer soziographischen Studie in Chicago wurden 815 Einwohner im Alter von 65-94 Jahren über durchschnittlich 3,9 Jahre beobachtet und es wurde festgestellt, dass bei Verzehr von einer Fischmahlzeit pro Woche das AD-Risiko um 60 Prozent geringer ist als bei Personen, die selten oder nie Fisch essen (RR=0,4, 95%-CI=0,2-0,9)⁶⁰. Die Gesamtaufuhr an Omega-3-Fettsäuren und die DHA-Zufuhr, nicht aber die EPA-Zufuhr allein, waren signifikant mit einer Abnahme des AD-Risikos korreliert.

Epidemiologische Studien können zu verlässlicheren Aussagen führen, wenn Gewebe-Biomarker verfügbar sind. Bei einer Studie an der Tufts Universität in Boston wurde daher der DHA-Anteil in den Plasma-Phospholipiden, speziell die in Phosphatidylcholin eingebaute DHA (PC-DHA), gemessen. Eine Kohorte von 1.188 älteren Amerikanern (Durchschnittsalter 75 Jahre) wurde zunächst einer Ausgangsuntersuchung und 10 Jahre später einer Vergleichsuntersuchung unterzogen⁶¹.

Personen, deren DHA-Spiegel zu Beginn in der unteren Hälfte des Spektrums lag, hatten ein um 67% höheres Risiko, innerhalb des folgenden 10-Jahres-Zeitraums an AD zu erkranken, als diejenigen mit DHA-Werten in der oberen Hälfte ($p < 0,05$). Der Zusammenhang zwischen niedrigem DHA-Plasmaspiegel und höherem AD-Risiko wurde in einer kanadischen Studie bestätigt⁶². Eine irische Forschergruppe untersuchte die Cholesteryl-DHA- und -EPA-Ester im Serum und fand für beide Parameter abnorm niedrige Werte bei AD-Patienten⁶³. [...]

Viele klinische Studien deuten darauf hin, dass die erhöhte Zufuhr von DHA und EPA gegen die AD-Risikofaktoren kardiovaskuläre Dysfunktion, Insulinresistenz und systemische Inflammation schützen kann^{59,66,67}. [...]

Die beste Nahrungsquelle für DHA und EPA sind Kaltwasserfische. Lebensmittel aus Landtieren liefern kürzerkettige Omega-3-Fettsäuren und sind insofern weniger günstig, als deren enzymatische Umwandlung in die langkettige DHA oder EPA selbst bei Gesunden nur eingeschränkt möglich ist⁶⁷. Sehr vorsichtig muss man jedoch in Bezug auf die Herkunft der Fische sein, da das Risiko einer Kontamination mit Schwermetallen und organischen Schadstoffen besteht. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von DHA und EPA in Nahrungszusätzen, Eiern, Getränken und sonstigen haltbaren Lebensmitteln ist es inzwischen leicht möglich, die für eine adäquate Nährstoffversorgung empfohlenen Mengen (d.h. über 1 g DHA+EPA insgesamt pro Tag) zu sich zu nehmen.

Essenzielle Omega-6-Fettsäuren

Horrobin *et al.* analysierten Erythrozyten von 36 AD-Patienten auf ihren Gehalt an Omega-3- und essentiellen Omega-6-Fettsäuren und fanden für beides abnorm niedrige Werte⁶⁸. Interessanterweise lagen die Omega-3-Spiegel im Plasma im

Normbereich, aber in den Erythrozyten nur bei 60-70% des Normwertes.

Alle 36 Patienten wurden in eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie aufgenommen. Eine Gruppe erhielt dann Nachtkerzenöl (NK), das reich an Linolsäure (18:2, Omega-6) und Gamma-Linolensäure (18:3, Omega-6) ist; die genaue tägliche Aufnahmemenge wurde nicht angegeben. Zum Schutz vor oxidativen Prozessen erhielt die NK-Gruppe zudem die Antioxidantien Vitamin E, Selen und Zink (Aufnahmemengen ebenfalls nicht definiert).

Die Placebo-Gruppe erhielt identisch aussehende Kapseln, die ausschließlich die Antioxidantien enthielten. Nach 20 Wochen zeigte die NK-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse bei drei von acht Tests zur kognitiven Funktion: beim *Hamilton Depression Rating* (Hamilton-Test zur Beurteilung des Schweregrades einer Depression), *Colored Progressive Matrices Test* (Matrizen-Test nach Raven zur sprachfreien Erfassung der allgemeinen Intelligenz) und *Graded Naming Test* (Test nach Warrington und McKenna zur Bezeichnung von Objekten).

Vitamin E

[...]

Immer mehr wissenschaftliche Daten deuten darauf hin, dass es möglich ist, die Genaktivität durch Nährstoffe zu beeinflussen. Mithilfe der neuen Gen-Chip-Technologie wurde beispielsweise gezeigt, dass ein Vitamin-E-Mangel deutliche Auswirkungen auf die Genexpression im Hippocampus hat - auf einen der Bereiche also, die bei der AD eine zentrale Rolle spielen. *Rota et al.* verwendeten dazu Affymetrix® Gen-Chips, mit denen bis zu 7000 Gene auf einem einzigen Chip erfasst werden können⁷⁴. In dieser Studie erhielten Ratten neun Monate lang eine Vitamin-E-Mangeldiät.

Anschließend wurde der Hippocampus entnommen, eine Genextraktion durchgeführt und die Gene wurden auf den Chip hybridisiert (ein Chip pro Tier). Es stellte sich heraus, dass bei Vitamin-E-Mangel 948 Gene herabreguliert sind, unter anderem Gene für Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone, Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor I, NGF, Melatonin, die dopaminerge Neurotransmission und die Ausscheidung der Endprodukte der fortgeschrittenen Glykierung (*advanced glycation end products*, AGE). Insbesondere wurden durch Vitamin-E-Mangel diejenigen Gene stark herabreguliert, die für Proteine im Zusammenhang mit der Clearance von Beta-Amyloid kodieren.

In vivo wirkt Vitamin E mit endogenen antioxidativ wirksamen Enzymen und anderen Antioxidantien aus der Nahrung zusammen gegen die oxidative Belastung⁷⁵. Beispielsweise ergänzen sich das in den lipidhaltigen Zellmembranen enthaltene Vitamin E und das Vitamin C im Zytoplasma und anderen wässrigen Phasen. Bei Alzheimer-Patienten sind die Spiegel von Vitamin E und C im Serum relativ niedrig; dies kann aber mit den krankheitsbedingt nachteiligen Ernährungsgewohnheiten im Zusammenhang stehen⁷⁶. Eindeutiger lässt sich der Zusammenhang zwischen Vitaminmangelzuständen und AD durch prospektive epidemiologische Studien feststellen. So hatten in der Rotterdam-Studie Personen, die

anfangs einen höheren Verzehr an Vitamin C und E angaben, in der Folge eine niedrigere AD-Inzidenz⁷⁷. Auch die Cache-County-Studie stellte eine Assoziation zwischen der AD-Inzidenz und der Aufnahme der beiden Vitaminen gemeinsam (über Nahrungsergänzungsmittel), nicht aber jedes Vitamins einzeln fest⁷⁸. [...]

Citicolin

Citicolin (Cytidindiphosphat-Cholin, Cytidindiphosphocholin, CDP-Cholin) ist eine energieaktivierte Form des Cholins – ein Cholinmolekül, das über eine Diphosphatbrücke an Cytidin gebunden ist. Citicolin entsteht als Zwischenprodukt bei der Biosynthese des Phosphatidylcholins⁵³. [...]

Eine 2005 veröffentlichte Metaanalyse der Cochrane-Gruppe ging der Wirkung von Citicolin bei kognitiven, emotionalen und Verhaltensstörungen im Zusammenhang mit chronischen zerebralen Erkrankungen bei älteren Menschen nach⁸¹. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass offenbar ein gewisser Benefit in Bezug auf die Gedächtnisfunktion und das Verhalten besteht, und regten an, dass weitere klinische Studien über längere Zeiträume und auf vaskulär bedingte kognitive Störungen konzentriert durchgeführt werden sollten.

Folsäure

Die essentielle Rolle der Folsäure für die fetale Neuralrohrbildung ist bereits allgemein anerkannt. Durch die Nonnen-Studie wird jedoch deutlich, dass Folat auch im erwachsenen Gehirn eine zentrale Rolle spielt^{15,82}, denn *Snowdon et al.* fanden bei den routinemäßigen Blutuntersuchungen bei den Nonnen einen engen Zusammenhang zwischen erniedrigten Folsäurespiegeln im Blut und dem Schweregrad der Atrophie im Neokortex.

Vitamin B12

Nachdem bei AD-Patienten häufig ein Vitamin-B12-Mangel vorliegt, fasste *Miller* Beobachtungen zum Zusammenhang zwischen einem B12-Mangel und dem vermehrten Auftreten der AD zusammen⁸³. Häufig tritt der B12-Mangel gemeinsam mit einem Folsäuremangel auf, und in einer Längsschnittstudie, bei der 370 nichtdemente Personen drei Jahre lang beobachtet wurden, hatten Personen mit schlechter Vitamin-B12- und Folat-Versorgung ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AD⁸⁴. [...]

Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure sind Kofaktoren für Enzyme, die Homocystein (HCy) recyceln oder anderweitig eliminieren⁸³. Der an diesen Nährstoffen reichen mediterranen Kost wurde eine positive Wirkung auf die Inzidenz der AD zugeschrieben, da ältere Menschen, die eine mediterrane Kost einhielten, in einer Studie ein um 40% niedrigeres AD-Risiko hatten⁸⁶. Die mediterrane Kost kann daneben auch die Mortalität bei Patienten mit manifester AD senken⁸⁷.

Thiamin

Thiamin (Vitamin B1) ist wichtig für den Glukosestoffwechsel, der sich im Verlauf der AD bekanntermaßen frühzeitig verschlechtert. Ein Thiamin-Mangel kann irreversible kognitive Störungen verursachen. In drei Doppelblindstudien wurde Thiamin in hoher Dosierung (3-8 g pro Tag) an insgesamt weniger als 50 Probanden geprüft^{88,89}. Die veröffentlichten Ergebnisse sind nicht schlüssig,

was zum Teil durch die unvollständige Darstellung der Einzelheiten dieser Studien bedingt sein mag.

Pflanzliche Präparate zur Behandlung der Alzheimer-Demenz

Ginkgo-Biloba-Extrakt (GBE)

Standardisierte Extrakte aus *Ginkgo biloba* (GBE) gehören zu den am umfassendsten getesteten Phytotherapeutika gegen AD und andere Demenzen. Diese Ginkgo-Extrakte werden üblicherweise so standardisiert, dass sie 24 Gewichtsprozent Flavonoglykoside und 6 Gewichtsprozent Terpenlactone enthalten (24/6). [...]

2002 veröffentlichten *LeBars et al.* eine Re-Analyse des AD-Patientenkollektivs aus einer früheren Doppelblind-RCT, in die auch andere Patienten mit anderen Demenzen eingeschlossen worden waren⁹¹. In dieser Studie hatten die Patienten ein Jahr lang täglich 120 mg EGb 761 (ein 24/6-Ginkgo-Präparat) erhalten. Für die zu Beginn der Studie am wenigsten betroffenen AD-Patienten (MMSE >23) ergaben sich unter EGb 761 signifikant bessere Ergebnisse als unter Placebo in Bezug auf die ADAS-Cog-Skala (1,7 Punkte) und bei der Fremdbewertung durch die Pflegepersonen entsprechend dem *Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument* (GERRI; 0,09 Punkte).

Bei den mäßig schwer betroffenen Patienten (MMSE <24) besserte sich der ADAS-Cog um 2,5 Punkte, der GERRI jedoch nicht signifikant. Bei den zu Beginn am schwersten betroffenen Patienten (MMSE <15) verschlechterten sich der ADAS-Cog und GERRI-Wert signifikant weniger unter EGb 761 als unter Placebo. *LeBars'* Arbeitsgruppe zog den Schluss, dass EGb 761 bei AD-Patienten mit leichter bis mittelschwerer kognitiver Beeinträchtigung eine Besserung und bei den am schwersten Betroffenen eine Stabilisierung bzw. Verlangsamung des Abbaus bewirken kann.

2003 veröffentlichte *LeBars* eine weitere Analyse seiner Daten, bei der er diesmal die AD-Patienten in Untergruppen entsprechend ihrem neuropsychologischen Profil zusammengefasst hatte⁹². Patienten mit „rechter AD“ (primär visuell-konstruktive Defizite) profitierten dieser Analyse nach mehr von EGb 761 als Patienten mit „linker AD“ (primär verbale Defizite). In der Gruppe der Patienten mit „rechter AD“ waren die Verbesserungen im ADAS-Cog und GERRI minimal.

In einer ukrainischen Doppelblind-RCT verbesserte EGb 761, über 22 Wochen eingenommen, signifikant die neuropsychiatrischen Symptome und die Bewältigung der Alltagsaktivitäten bei AD-Patienten mit leichten oder mittelschweren Krankheitsstadien⁹³.

GBE-Dosierungen in RCT zur AD lagen im Bereich zwischen 120 und 240 mg/Tag für 3-12 Monate⁹⁰⁻⁹⁴. Die relativ begrenzte zerebrale Wirksamkeit von GBE-Präparaten ist möglicherweise durch die geringe Bioverfügbarkeit begründet. Eine Markenzubereitung von GBE plus Phosphatidylcholin bietet offenbar bessere Bioverfügbarkeit als GBE allein⁹⁵. [...]

GBE wurde auch direkt mit einem Cholinesterase-Inhibitor (Donepezil) verglichen. In einer Doppelblind-RCT erhielten 60 Pa-

tienten mit leichter bis mittelschwerer AD randomisiert entweder EGb 761 (160 mg/Tag) oder Donepezil (5 mg/Tag) oder Placebo⁹⁹. Gemessen an der *Clinical Global Impression*-Skala zeigten die Ginkgo- und die Donepezil-Gruppe vergleichbare leichte Verbesserungen. Auch die Ausfallraten waren in beiden Gruppen vergleichbar (20% unter EGb 761 vs. 16% unter Donepezil). Die Autoren der Studie vertraten die Auffassung, dass angesichts der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Wirkstoffe GBE vernünftigerweise anstelle des teureren Donepezil eingesetzt werden könnte.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von GBE zur Prävention der AD wird gegenwärtig im Rahmen der groß angelegten GuidAge-Studie geprüft - einer derzeit noch nicht abgeschlossenen französischen multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie¹⁰⁰. Insgesamt 2.854 Probanden mit Gedächtnisschwäche wurden in diese Studie aufgenommen und randomisiert einer fünfjährigen Behandlung mit entweder 240 mg/Tag EGb 761 oder Placebo zugeteilt. Die abschließenden Ergebnisse sollen 2010 vorliegen. [...]

Sonstige Phytopharmaka

Es gibt noch zahlreiche andere pflanzliche Wirkstoffe mit Potenzial für die Behandlung der AD. Polyphenole zeichnen sich beispielsweise alle durch eine starke antioxidative und antientzündliche Wirkung aus. Aussichtsreichste Kandidaten für die Unterstützung der kognitiven Funktionen sind derzeit Curcumin aus der Gelbwurz (Kurkuma), Katechine aus grünem Tee, Flavonoide aus Heidelbeeren (insbesondere den verschiedenen im Tiefland wachsenden Sorten) sowie Resveratrol und ähnliche Flavonoide aus Weintrauben, Wein, Beeren und Erdnüssen¹⁰⁵. [...]

Die leichte amnestische kognitive Störung (aMCI) - eine Vorstufe der AD?

Die leichte kognitive Störung (*mild cognitive impairment*, MCI) wurde erstmals 1999 als zerebrale Erkrankung definiert¹⁰⁷. Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung ist bei der MCI nicht so leicht, wie es die Bezeichnung vermuten lässt, und für die Untergruppe der MCI-Patienten mit Gedächtnisstörungen (als amnestische MCI oder aMCI bezeichnet) besteht ein sehr hohes Risiko für die Progression hin zur Demenz¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Das Ausmaß der amnestischen Störungen bei der aMCI grenzt an das einer leichten AD und führt zu beginnender Beeinträchtigung der Alltagsproduktivität und Lebensqualität^{107,108}. Die MCI darf nicht mit der altersassoziierten Gedächtnisstörung verwechselt werden, die ein Extrem der normalen Alterung darstellt und für den Betroffenen sehr störend sein kann (z.B. in Momenten der „Alterszerstreuung“), jedoch nicht pathologisch ist¹¹¹.

Unter den Wissenschaftlern, die dieses stark im Fluss befindliche Feld bearbeiten, entwickelt sich zurzeit zunehmend Konsens darüber, dass die aMCI einen Übergangszustand zwischen der nicht-pathologischen Hirnalterung und der hochpathologischen kognitiven Störung der AD darstellt¹⁰⁷⁻¹¹³. Zu dem Krankheitsbild gehören auch die für die AD typischen neuropathologischen Befunde bei der Obduktion, und viele Experten halten die aMCI inzwischen für eine Vorstufe zur AD^{112,113}.

Diagnosestellung bei MCI

Eine MCI wird diagnostiziert, wenn die kognitive Verschlechterung nicht schwerwiegend genug ist, um die Alltagsproduktivität durchgehend herabzusetzen, aber ausreichend schwer, um für den Betroffenen lästig, für die Umgebung merkbar und durch psychometrische und andere klinische Tests messbar zu sein. *Per definitionem* darf die MCI nicht so ausgeprägt sein, dass sie mit den Alltagsaktivitäten zur Eigenversorgung (*Instrumental Activities of Daily Living*, IADL) interferiert¹⁰⁷. Der Betroffene wird zwar öfters Probleme bei irgendwelchen Verrichtungen feststellen und seine Angst oder Frustration darüber ausdrücken; er ist aber nicht so eingeschränkt, dass die Verrichtung abgebrochen werden muss.

Relevante IADL sind beispielsweise die Fähigkeit zur Ausübung des Berufs, die Planung neuer Unternehmungen, die Ausübung bestehender oder die Aufnahme neuer Hobbies, die Erfüllung elterlicher bzw. großelterlicher Aufgaben, die Bezahlung und Verbuchung von Rechnungen, die Durchführung von Haushaltsarbeiten, die Organisation von oder Teilnahme an sozialen Aktivitäten und vieles mehr. Wenn ein Patient funktionell so sehr eingeschränkt ist, dass die Ausübung der IADL mitbetroffen ist, und wenn zudem neben der Gedächtnisstörung noch mindestens ein weiterer Bereich durch die kognitive Störung beeinträchtigt ist, lautet die Diagnose „Demenz“ und nicht „MCI“. [...]

Zerebrale bildgebende Verfahren tragen zur Diagnosestellung bei MCI bei

Auch wenn die Präzision zum zuverlässigen Nachweis einer MCI bzw. zur Abgrenzung der MCI von den Frühstadien der AD noch nicht gegeben ist, machen die Verfahren zur zerebralen Bildgebung doch ständig weitere Schritte in diese Richtung. Durch die funktionelle Bildgebung mittels PET kann die Glukoseutilisation des Gesamthirns oder bestimmter Gehirnbereiche quantifiziert und ein AD-Patient zuverlässig von gesunden Vergleichspersonen abgegrenzt werden. Findet sich in der Hirn-PET eines MCI-Patienten ein abnormer lokaler Glukosemetabolismus, so zeigt dies ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Demenz innerhalb der folgenden zwei Jahre an³⁶.

Die Bildgebung mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) kann einen verminderten Blutfluss in den einzelnen Rindenbereichen nachweisen. Für einen MCI-Patienten bedeutet ein Perfusionsmuster in der SPECT, das sich ähnlich schlecht wie bei einer AD darstellt, ein hohes Risiko für den Übergang in eine Demenz innerhalb weniger Jahre¹¹⁴.

MCI-Progression zur Demenz

Nach heutigem Wissensstand neigen Patienten mit diagnostizierter MCI zur Progression hin zur Demenz - wenn auch nicht notwendigerweise zur Alzheimer-Krankheit. Von allen Patienten, bei denen die Diagnose einer aMCI gestellt wurde, entwickelt jedoch mindestens die Hälfte im weiteren Verlauf eine AD. Die Progressionsrate von der aMCI zur AD liegt im Bereich von 10-15 Prozent pro Jahr und somit bei möglicherweise 100 Prozent nach 10 Jahren¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Dennoch scheint eine vollständige Progression alles andere als unausweichlich zu sein. Aus bevölkerungsbezogenen Studien lässt sich entnehmen, dass offenbar 20-25 Pro-

zent der MCI-Patienten ihre normalen kognitiven Fähigkeiten zurückzugewinnen^{107,114}. [...]

Randomisierte kontrollierte Studien zur amnestischen MCI

Die Ergebnisse pharmazeutischer Interventionsstudien zur Verlangsamung der Progression einer aMCI sind uneinheitlich. In einer Doppelblind-RCT mit 1.457 aMCI-Patienten konnte der anti-tzündlich wirksame COX2-Inhibitor Rofecoxib die Progression zur AD nicht aufhalten und beschleunigte möglicherweise die Progression im Vergleich zu einem Placebo¹¹⁸. Eine aktuelle Übersicht über acht RCT zu Cholinesterase-Inhibitoren bei aMCI (drei zu Donepezil, drei zu Galantamin und zwei zu Rivastigmin) fand keine über Placebo hinausgehende Wirksamkeit zur Verlangsamung der Progression zur AD¹¹⁹. [...]

Die Ergebnisse der bisherigen randomisierten, kontrollierten Studien zur aMCI sind im Wesentlichen negativ¹²⁰. Dieselben Arzneimittel, die bei manifester AD nur begrenzte Wirksamkeit zeigten, schnitten auch bei der aMCI keineswegs besser ab. [...]

Nachdem die Alzheimer-Krankheit praktisch unbehandelbar und die Behandlung der Prodromalerkrankung aMCI problematisch ist, erhebt sich die Frage: Könnte man die AD durch Intervention zu einem noch früheren Zeitpunkt verhindern? Eine Primärpräventionsstrategie der AD müsste mindestens folgende Komponenten umfassen:

- die gewissenhafte Behandlung beeinflussbarer Risikofaktoren
- die periodische Erfassung der kognitiven Funktionen auf der Grundlage eines Arzt-Patient-Vigilanzsystems
- einen umfassenden Gesamtansatz für ein persönliches Gesundheitsmanagement

Primärprävention der Alzheimer-Krankheit durch Behandlung/Beeinflussung der Risikofaktoren

Viele endogene und exogene Risikofaktoren für die AD wurden bereits dokumentiert und sollen im Folgenden als Alzheimer-Risikofaktoren (ARF) bezeichnet werden. Andere ungünstige Faktoren tragen zwar mutmaßlich zum AD-Risiko bei, sind aber bisher nicht eindeutig durch Daten belegt und werden hier als Alzheimer-Kontributionsfaktoren (AKF) diskutiert. Dabei wird das AD-Risiko zweifellos bei Vorliegen mehrerer Faktoren synergistisch und additiv erhöht.

In Abhängigkeit von den jeweils vorhandenen Risikofaktoren verläuft das AD-Risiko eventuell nicht vorhersehbar, sondern nimmt mit den Wechselbeziehungen der beteiligten Faktoren zu oder ab. [...]

Nicht beeinflussbare ARF sind das Alter, vorliegende Genmutationen (bei der Early-Onset-AD), eine familiäre AD-Belastung, der ApoE-Status sowie das Down-Syndrom^{121-123,125}. Beeinflussbare ARF sind unter anderem die arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, ein hoher Homocysteinspiegel, Typ-2-Diabetes, metabolisches Syndrom, Adipositas, Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder Folat- und andere Vitamin-B-Mangelzustände. [...]

Beeinflussbare Risikofaktoren

Rauchen

Anstey et al. führten eine Metaanalyse über den Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Demenz bzw. Einbuße kognitiver Fähigkeiten durch¹⁴⁰. Aus den Daten von über 43.000 Personen, die 2-30 Jahre lang nachbeobachtet wurden, entnahmen sie, dass bei Rauchern fast doppelt so häufig die Diagnose einer AD gestellt wurde. *Sabbagh et al.* untersuchten die Beziehung zwischen Rauchen, AD und Lebensdauer¹⁴¹ und stellten fest, dass Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung an AD Raucher waren, statistisch gesehen acht Jahre früher an der Krankheit starben als Nichtraucher. Darüber hinaus beschrieben die Autoren eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Rauchen und Krankheitsdauer: je mehr Pack-Years geraucht wurden, umso rascher starb der Patient an AD¹⁴¹.

Hypertonus und sonstige kardiovaskuläre Faktoren

Erhöhter Cholesterinspiegel, Atherosklerose und insbesondere die arterielle Hypertonie sind nachgewiesene Risikofaktoren für die AD¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Zwar ist eine beeinträchtigte Hirndurchblutung häufiger mit vaskulärer Demenz als mit der AD verbunden, doch werden viele Fälle von AD durch Mikroläsionen kompliziert, die das Vorliegen von Gefäßrupturen – „Mini-Schlaganfällen“ – anzeigen^{143,144}. Diese verlaufen häufig klinisch stumm und entgehen so der Erkennung, aber sie beschleunigen die AD-Progression. In der Nonnen-Studie beobachtete *Snowdon*, dass Nonnen, die zum Zeitpunkt ihres Todes das klinische Bild einer AD zeigten, pathologisch in den meisten Fällen neben Amyloid-Plaques und NFT auch Gewebenarben von Mini-Schlaganfällen aufwiesen^{15,144}. Eine Hypertonie im mittleren Lebensalter geht mit einem signifikant erhöhten AD-Risiko einher¹⁴². Mit einem Programm zur Erkennung und Behandlung der Hypertonie könnte daher ein beeinflussbarer AD-Risikofaktor beseitigt und zusätzlich das Risiko für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Ereignisse gesenkt werden.

Homocystein

Homocystein, ein Stoffwechselprodukt von Methionin, stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AD dar¹⁴⁵. Durch Nachbeobachtung von 1.092 Studienteilnehmern über acht Jahre wurde in der Framingham-Studie festgestellt, dass ein hoher Hcy-Plasmaspiegel (über 14 mmol/l) das AD-Risiko um den Faktor zwei erhöht¹⁴⁶. In einer 2003 von *Miller* veröffentlichten umfassenden Übersicht über Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen Hcy und AD-Risiko beschrieben wurde⁸³, sind zahlreiche Untersuchungen dokumentiert, die zeigen, dass Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure wirksam den Homocysteinspiegel senken können.

Der Zusammenhang zwischen Hcy und AD wird mit dem Alter enger¹⁴⁶ und erreicht um 60 Jahre herum ein Plateau. Somit hat die Einstellung des Homocysteinspiegels im mittleren Lebensalter wahrscheinlich eine ebenso große Bedeutung wie die Einstellung des Cholesterinspiegels.

Adipositas

Die Adipositas ist ein nachgewiesener AD-Risikofaktor. Eine finnische Studie, in der 1.500 Personen 18 Jahre lang beobachtet wurden, kam zu dem Ergebnis, dass eine Adipositas im mittleren Lebensalter das AD-Risiko auf mehr als das Doppelte erhöht¹⁴⁷. Eine Adipositas mit Hypertonie und erhöhtem Cholesterinspiegel lässt das Risiko um den Faktor 6 ansteigen. In einer weiteren bevölkerungsbezogenen Studie, bei der über 10.000 Personen mehr als 27 Jahre lang nachbeobachtet wurden, wurde festgestellt, dass die Adipositas das AD-Risiko um 75 Prozent erhöht. Aus dieser Studie ergaben sich daneben Hinweise, dass das AD-Risiko durch das Vorliegen von Bauchfett („zentrale Adipositas“) ansteigt - unabhängig davon, ob die Betroffenen adipös, Übergewichtig oder normalgewichtig mit ungewöhnlicher Fettverteilung waren¹⁴⁸.

Typ-2-Diabetes/Insulinresistenz

Der Typ-2-Diabetes ist mit einem erhöhten AD-Risiko assoziiert¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Im Vergleich zu Nichtdiabetikern steigt das AD-Risiko bei Diabetikern durch die Hyperinsulinämie auf nahezu das Doppelte an^{149,150}. Zusätzlich gibt es deutliche Hinweise darauf, dass die Hyperinsulinämie die Abnahme der funktionellen kognitiven Fähigkeiten beschleunigt¹⁵¹. Darüber hinaus wird auch der Insulinresistenz eine Rolle bei der Pathogenese der AD zugesprochen¹⁵⁰. Ein auf über 15 erhöhter HbA1c-Spiegel (glykosyliertes Hämoglobin – ein Parameter für die Qualität der langfristigen Blutzuckereinstellung) erhöht das AD-Risiko¹⁴⁹.

Mutmaßliche Alzheimer-Kontributionsfaktoren (AKF)

Das Gehirn ist durch Metabolismus und freie Radikale von Natur aus einer hohen Belastung ausgesetzt und arbeitet in einem empfindlichen Gleichgewichtszustand zwischen gesunden und ungesunden Faktoren¹⁵². Infolgedessen kann sich praktisch jeder Faktor, der der körperlichen Gesundheit insgesamt abträglich ist, auch negativ auf die Gesundheit des Gehirns auswirken. In den folgenden Abschnitten werden verschiedene bekannte Faktoren diskutiert, für die zwar der definitive Nachweis eines Einflusses auf die AD noch aussteht, die aber dennoch vermutlich zum AD-Risiko beitragen. [...]

Präventionsfaktoren für die AD

Bewegung und Sport

Durch körperliche Aktivität lassen sich kognitive und Hirnfunktionen günstig beeinflussen¹⁶². Hippocampus und Cortex bilden während des gesamten Lebens Nervenzellvorstufen aus Stammzellen¹⁶³. In tierversuchenden Studien lässt sich durch körperliche Bewegung die Mitoseaktivität (also die Grundlage der Bildung neuer Nervenzellen) in diesem Bereich steigern¹⁶². Umgekehrt hemmt Bewegungsmangel die Differenzierung neuer Nervenzellvorstufen zu funktionierenden Hirnzellen¹⁶³.

Durch die Ergebnisse aus tierversuchenden Studien wurde die Durchführung entsprechender Studien am Menschen angeregt¹⁶³⁻¹⁶⁶. Die Mehrheit der epidemiologischen, bevölkerungsbezogenen Studien ergab, dass Menschen, die mehr als dreimal wöchentlich Sport treiben, ein signifikant geringeres Demenzrisiko haben als Menschen, die weniger Sport treiben¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

Die Ergebnisse der kontrollierten klinischen Studien zeigen, dass es eine positive Korrelation zwischen der körperlichen Aktivität und den kognitiven Fähigkeiten gibt. Auch Metaanalysen bestätigen, dass gesunde wie kognitiv beeinträchtigte Erwachsene einen Nutzen aus Sport und Bewegung ziehen. Dieser scheint am ausgeprägtesten im Hinblick auf die exekutiven Kontrollvorgänge (d.h. Planung, Zeitplanung, Arbeitsgedächtnis, Umgang mit Ablenkung, Multitasking etc.) zu sein^{165,166}. In Anbetracht der Tatsache, dass gerade diese Fähigkeiten mit zunehmendem Alter oft wesentlich abnehmen, ist dieses Ergebnis von besonderer Relevanz^{166,167}. [...]

Körperliche Aktivität hat zweifellos vielfache positive Wirkungen auf die Gesundheit. Durch die Zunahme der Durchblutung (und wahrscheinlich auch über weitere, weniger genau erforschte Mechanismen) reduziert Training das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Diabetes, die sämtlich wiederum im Zusammenhang mit dem beschleunigten Verlust der kognitiven Fähigkeiten stehen^{164-166,168}.

Geistiges Training: Sport für das Gehirn

Wie für das körperliche Training zeigen Tierexperimente auch für geistiges Training eine Förderung der Neurogenese, während fehlendes geistiges Training und Stress die aus den Stammzellen hervorgehenden Neuronenvorstufen absterben lassen¹⁵⁴. Gemäß dem Konzept der Plastizität des Gehirns sollte es möglich sein, das Gehirn durch „Hirntraining“ umzuformen, ja sogar neu aufzubauen - ein interessanter Bereich für das Management der zerebralen Gesundheit. Diese Aktivität – auch als „Neurobics“ oder „Hirn-Fitness“ bezeichnet – umfasst geistige Übungen mithilfe von Videospielen, DVDs, Online-Kursen, interaktiven Tests oder sonstigen Medien; und einige von ihnen haben sich bereits als wirksam erwiesen. [...]

Frühintervention im Stadium der altersassoziierten Gedächtnisstörung (AAMI)

Definition und Diagnose der AAMI

In Anbetracht der Tatsache, dass AD und aMCI schon bei der Erstdiagnose hochpathologische Zustände sind, sollten kognitive Beeinträchtigungen idealerweise in einem noch früheren Stadium erfasst werden. Auch gesunde Menschen erfahren mit zunehmendem Alter eine merkliche Abnahme der Merkfähigkeit und anderer kognitiver Fähigkeiten. Bei einigen übersteigt die kognitive Einbuße jedoch messbar die anderer, gleichaltriger Menschen, ohne dass sie andererseits schwerwiegend genug ist, um eine aMCI oder AD diagnostizieren zu können. In diesen Fällen kann die Diagnose einer altersassoziierten Gedächtnisstörung (*age-associated memory impairment*, AAMI) gestellt werden.

Die AAMI wurde 1986 als Entität definiert, nachdem das U.S.-amerikanische *National Institute of Mental Health* ein Gremium von Fachleuten für Hirnalterung einberufen hatte, um Einschlusskriterien für dieses Symptombild zu erarbeiten¹¹¹. Das Gremium definierte AAMI als nichtpathologischen Zustand in Analogie zur nachlassenden Sehkraft im Alter. Es stellte folgende Einschlusskriterien für die AAMI auf: (a) Alter über 50 Jahre, (b) keine De-

menz, (c) intellektuelle Fähigkeiten ausreichend zur Aufrechterhaltung von Produktivität, (d) Klage über allmähliche Gedächtniseinbuße seit dem frühen Erwachsenenalter und (e) objektiv feststellbarer Verlust der Merkfähigkeit bei Leistungstests. Ausschlusskriterien für die AAMI sind schwere Gedächtnisstörungen, die nahezu dem Zustand bei AD entsprechen, sonstige bekannte Demenzen und sonstige körperliche oder psychische Erkrankungen, die zu einer Gedächtnisstörung führen können. [...]

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich unterschiedliche Meinungen darüber, ob die AAMI ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AD in sich birgt. *Crook* stellte fest, dass das Risiko nicht ansteigt¹⁷³, während *Goldman* und *Morris* ein dreifach erhöhtes Risiko für die Progression zur AD konstatierten¹⁷⁴. Diese Diskrepanzen können darauf zurückzuführen sein, dass die beiden Forschergruppen unterschiedliche Tests für die Diagnosestellung einer AAMI verwendeten. Unabhängig davon, ob eine Progression gegeben ist oder nicht, können Menschen mit AAMI jedoch Depressionen, Angst vor der AD und eine relevante Einschränkung ihrer Lebensqualität erleben.

Klinische Studien zur AAMI

In Peer-reviewed Journals finden sich relativ wenige Veröffentlichungen zur AAMI. Durch die Fülle unterschiedlicher Begriffe innerhalb desselben Konzeptes - alterskonsistente Gedächtnisabnahme (*age-consistent memory impairment*, ACMI), altersabhängiger kognitiver Abbau (*age-related cognitive decline*), altersassoziierte kognitive Störung (*age-associated cognitive impairment*, AACI), benigne Altersvergesslichkeit (*benign senescent forgetfulness*) - sind Verwechslungen mit der AAMI möglich und die Suche nach Studien schwierig. [...]

In Anbetracht der Tatsache, dass eine frühzeitige Intervention der Schlüssel gegen die Progression zur aMCI oder AD sein könnte, sind hier sicher weitere Studien angebracht.

Schlussbemerkung

Die Alzheimer-Demenz ist eine Erkrankung mit verheerenden Auswirkungen, aber das Wissen um die pathologischen Abläufe und Behandlungsmöglichkeiten steckt noch in den Kinderschuhen. Die Behandlung mit den zugelassenen Arzneimitteln - Cholinesterase-Hemmern oder NMDA-Rezeptor-Blockern - ist nicht effektiv³⁹ und sonstige Arzneimittelgruppen, wie zum Beispiel die Statine¹⁸⁰ und COX2-Inhibitoren¹¹⁸, zeigten in randomisierten, kontrollierten Studien keine Wirksamkeit.

Bei einer Impfstudie mit Amyloid-Antikörpern wurde keine Wirksamkeit erzielt, aber 18 der 360 Studienteilnehmer erlitten schwerwiegende Nebenwirkungen¹⁸¹. Ein Experiment zum menschlichen Gentransfer, bei dem Zellen in das Gehirn von AD-Patienten injiziert wurden, zeigte, dass sich durch einen Anstieg der Nervenzellwachstumsfaktor-Spiegel im Vorderhirn die AD-Progression verlangsamen lässt, aber zwei der acht Patienten erlitten während des Injektionsvorgangs Hirnverletzungen und einer starb¹⁸².

Bei der Omentum-Transposition wird ein Lappen aus dem Darmnetz auf die Gehirnoberfläche verpflanzt. Das Omentumgewebe ist reich an Wachstumsfaktoren, von denen nach der Transposi-

tion ein Teil in das Gehirn gelangt. Dieser Eingriff hat anscheinend in einigen Fällen von AD Erfolg gebracht, ist aber sehr kompliziert durchzuführen und teuer¹⁸³. In Anbetracht des Fehlens medizinischer Behandlungsoptionen für die AD sind somit Primärprävention und Frühintervention wohl die besten Ansätze.

Elemente der AD-Primärprävention

Die jährlich in den U.S.A. entstehenden Kosten für die AD werden auf 300 Milliarden Dollar geschätzt. Die Primärprävention der AD könnte mit der Massenerziehung über die Hirngesundheit beginnen und dabei die Vorteile des elektronischen Zeitalters nutzen. Ein Gehirntraining sowie allgemeine Screeninguntersuchungen der kognitiven Leistungsfähigkeit sind möglich unter Einsatz der Psychometrie. Weitere kostengünstige Bausteine eines integrativen Programms zur Primärprävention können dann für gefährdete Bevölkerungssteile - eventuell online - zur Verfügung gestellt werden.

Snowdons Studienkollektiv¹⁵, der katholische Orden der *School Sisters of Notre Dame*, ist Modell dafür, wie durch umfassendes Gesundheitsmanagement AD-Prävention betrieben werden kann. Manche Experten behaupten ja, dass jeder Mensch - wenn er nur lange genug lebt - an AD erkrankt, aber zumindest für die ersten hundert Jahre kann man nach der Nonnen-Studie wohl doch davon ausgehen, dass sich nicht unausweichlich eine AD entwickeln muss, nachdem die meisten der überhundertjährigen Nonnen keine funktionellen AD-Symptome und bei der Obduktion keine pathognomonischen Amyloidablagerungen oder NFT zeigten. Die Nonnen führen ein stressarmes, befriedigendes Leben, ernähren sich gesund mit viel Obst und Gemüse und nehmen regelmäßig an Yogaübungen und aerobem Training teil, so dass die Late-Onset-AD vielleicht tatsächlich in erster Linie ein Ergebnis des Lebensstils ist.

Obwohl Stress kein nachgewiesener Beitragsfaktor für die AD ist, sollte die Stressreduktion Teil eines umfassenden AD-Präventionsprogramms sein. Stress kann Nervenzellen im Gehirn schädigen oder zerstören und hat dabei besonders schädliche Wirkung auf die Hippokampus-Region, also den Bereich, von dem das Gedächtnis für neue Erlebnisse ausgeht^{184,185}. [...]

Geist, Seele und Körper des Menschen sind nicht unbegrenzt fähig, mit Stress fertig zu werden - sei er metabolisch, chemisch, elektromagnetisch oder emotional bedingt. Das Gehirn ist empfindlich und störanfällig gegen jegliche Insulte. Lebensstilfaktoren, die man selbst verändern kann, sind die Ernährung, Zufuhr spezifischer Nährstoffe, Training (sowohl aerob als auch mental), Stressreduktion, Gewichtsabnahme und der Verzicht auf das Rauchen.

Juli 2009

Literaturverzeichnis

- 1) Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures. www.alz.org [Accessed March 15, 2008]
- 2) Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-397.
- 3) Graeber MB, Kosel S, Grasbon-Frodi E, et al. Histopathology and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient, Auguste D. *Neurogenetics* 1998;1:223-228.
- 4) Moller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:111-122.
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000.
- 6) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 7) Mecocci P, Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC. Antioxidants for the treatment of mild cognitive impairment. *Neuro Res* 2004;26:598-602.
- 8) Frenkel D, Farfara D, Lifshitz V. Neuroprotective and neurotoxic properties of glial cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med* 2008;Mar 20 [Epub ahead of print]
- 9) Norden J. Understanding the Brain (Great Courses series). Chantilly, VA: The Teaching Company; 2007.
- 10) Trembath D, Ervin JF, Broom L, et al. The distribution of cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease varies with ApoE genotype. *Acta Neuropathol* 2007;113:23-31.
- 11) Geula C, Mesulam MM. Cortical cholinergic fibers in aging and Alzheimer's disease: a morphometric study. *Neuroscience* 1989;33:469-481.
- 12) Bowman GL, Kaye JA, Moore M, et al. Blood-brain barrier impairment in Alzheimer disease: stability and functional significance. *Neurology* 2007;68:1809-1814.
- 13) Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64:1553-1562.
- 14) Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006;112:389-404.
- 15) Snowdon D. *Aging with Grace: What the Nun Study Teaches Us About Leading Longer, Healthier, and More Meaningful Lives*. New York, NY: Bantam Books; 2002.
- 16) Alafuzoff I, Arzberger T, Al-Sarraj S, et al. Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Brain Pathol* 2008;March 26 [Epub ahead of print]
- 17) Thompson PM, Hayashi KM, Dutton RA, et al. Tracking Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1097:183-214.
- 18) Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20:398-402.
- 19) Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, et al. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2002;202:13-23.
- 20) Butterfield DA, Reed T, Newman SF, Sultana R. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med* 2007;43:658-677.
- 21) Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997;23:134-147
- 22) van Rensburg SJ, van Zyl JM, Potocnik FC, et al. The effect of stress on the antioxidative potential of serum: implications for Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* 2006;21:171-179.
- 23) Butterfield DA, Stadtman ER. Protein oxidative processes in aging brain. *Adv Cell Aging Gerontol* 1997;2:161-191.
- 24) Opii WO, Joshi G, Head E, et al. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008;29:51-70.
- 25) Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4 ed. New York: Garland Science; 2002.
- 26) Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* 2002;75:616-658.
- 27) Beal MF. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* 1998;1366:211-223.
- 28) Bubber P, Haroutunian V, Fisch G, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: mechanistic implications. *Ann Neurol* 2005;57:695-703.
- 29) Gabbita SP, Lovell MA, Markesbery WR. Increased nuclear DNA oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1998;71:2034-2040.
- 30) Hatefi Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. *Annu Rev Biochem* 1985;54:1015-1069.
- 31) Vanhanen M, Soininen H. Glucose intolerance, cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 1998;11:673-677.
- 32) Hardy J. Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved? *Curr Alzheimer Res* 2006;3:71-73.
- 33) Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav Brain Res* 2008; February 17 [Epub ahead of print]
- 34) Manczak M, Anekonda TS, Henson E, et al. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum Mol Genet* 2006;15:1437-1449.
- 35) Busciglio J, Pelsman A, Wong C, et al. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002;33:677-688.
- 36) Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003;17:79-89.
- 37) Sullivan PG, Brown MR. Mitochondrial aging and dysfunction in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:407-410.
- 38) Kidd PM. Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency: nutrients, stem cells, growth factors, and prospects for brain rebuilding using integrative management. *Altern Med Rev* 2005;10:268-293.
- 39) Jones RW. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:S7-S13.
- 40) Ringman JM, Cummings JL. Current and emerging pharmacological treatment options for dementia. *Behav Neurol* 2006;17:5-16.
- 41) Bartus R, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-414.

- 42) Gutzmann H, Kuhl KP, Hadler D, Rapp MA. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:12-18.
- 43) Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:20-27.
- 44) Pauling L. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science* 1968;160:265-271.
- 45) Kidd PM. PS (PhosphatidylSerine), Nature's Brain Booster, 2nd ed. St. George, UT: Total Health Communications; 2007.
- 46) Sun MK, Alkon DL. Protein kinase C pharmacology: perspectives on therapeutic potentials as antedementic and cognitive agents. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2006;1:147-156.
- 47) Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano)* 1993;5:123-133.
- 48) Nunzi M, Guidolin D, Petrelli L, et al. Behavioral and morpho-functional correlates of brain aging: a preclinical study with phosphatidylserine. In: Bazan NG, ed. *Neurobiology of Essential Fatty Acids*. New York, NY: Plenum Press; 1992:393-398.
- 49) Burt CT, Ribolow H. Glycerol phosphorylcholine (GPC) and serine ethanolamine phosphodiester (SEP): evolutionary mirrored metabolites and their potential metabolic roles. *Comp Biochem Physiol Biochem Mol Biol* 1994;108:11-20.
- 50) de Moliner P, Abbiati G, Colombo M, et al. Pharmacokinetics of choline alfoscerate in the healthy volunteer. *Le Basi Raz Therapia* 1993;23:75-80.
- 51) Kidd PM. GPC (GlyceroPhosphoCholine), Mind-Body Power for Active Living and Healthy Aging. St. George, UT: Total Health Communications; 2007.
- 52) De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25:178-193.
- 53) Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci* 2007;257:264-269.
- 54) Ciriaco E, Bronzetti E, Ricci A, Amenta F. Influence of ipsilateral lesions of the nucleus basalis magnocellularis and of choline alfoscerate treatment on histochemically reactive zinc stores and on the ultrastructure of the rat frontal cortex. *Arch Gerontol Geriatr* 1994;19:303-312.
- 55) Vega JA, Cavallotti C, del Valle ME, et al. Nerve growth factor receptor immunoreactivity in the cerebellar cortex of aged rats: effect of choline alfoscerate treatment. *Mech Ageing Dev* 1993;69:119-127.
- 56) Freilingsdorf H, Simpson DR, Tal LJ, Pizzo DP. Nerve growth factor promotes survival of new neurons in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis* 2007;26:47-55.
- 57) Montgomery SA, Tal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:61-71.
- 58) Angelucci L, Ramacci MT, Tagliatalata G, et al. Nerve growth factor binding in aged rat central nervous system: effect of acetyl-L-carnitine. *J Neurosci Res* 1988;20:491-496.
- 59) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997;42:776-782.
- 60) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:940-946.
- 61) Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, Beiser A. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. *Lipids* 1999;34:S245.
- 62) Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35:1305-1312.
- 63) Tully AM, Roche HM, Doyle R, et al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2003;89:483-489.
- 64) Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-1408.
- 65) Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:161-169.
- 66) Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 2007;101:577-599.
- 67) Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 2007;12:207-227.
- 68) Corrigan FM, Van Rhijn A, Horrobin DF. Essential fatty acids in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1991;640:250-252.
- 69) Sano M, Ernesto C, Tomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New Engl J Med* 1997;336:1216-1222.
- 70) Petersen RC, Tomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New Engl J Med* 2005;352:2379-2388.
- 71) Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN. Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr* 2001;74:714-722.
- 72) Devaraj S, Traber MG. Gamma-tocopherol, the new vitamin E? *Am J Clin Nutr* 2003;77:530-531.
- 73) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287:3230-3237.
- 74) Rota C, Rimbach G, Minihane AM, et al. Dietary vitamin E modulates differential gene expression in the rat hippocampus: potential implications for its neuroprotective properties. *Nutr Neurosci* 2005;8:21-29.
- 75) Kidd P. The antioxidant defense system. In: Levine S, Kidd P. *Antioxidant Adaptation: Role in Free Radical Pathology*. San Leandro, CA: Allergy Research Group; 1985:31-54.
- 76) Pope SK, Shue VM, Beck C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? *Annu Rev Public Health* 2003;24:111-132.
- 77) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:3223-3229.
- 78) Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004;61:82-88.

- 79) Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21:633-644.
- 80) Parnetti L, Ambrosoli L, Abate G, et al. Positirelin for the treatment of late-onset Alzheimer's disease: a double-blind multicentre study vs citicoline and ascorbic acid. *Acta Neurol Scand* 1995;92:135-140.
- 81) Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 April 18;(2):CD000269.
- 82) Snowden DA, Tully CL, Smith CD, et al. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun Study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:993-998.
- 83) Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Altern Med Rev* 2003;8:7-19.
- 84) Wang HX, Wahlin A, Basun H, et al. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-1194.
- 85) Sun Y, Lu CJ, Chien KL, et al. Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B6 and B12 and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clin Ther* 2007;29:2204-2214.
- 86) Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59:912-921.
- 87) Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 2007;69:1084-1093.
- 88) Meador K, Loring D, Nichols M, et al. Preliminary findings of high-dose thiamine in dementia of Alzheimer's type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993;6:222-229.
- 89) Gibson GE, Blass JP. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:1605-1619.
- 90) Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1409-1415.
- 91) Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, et al. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002;45:19-26.
- 92) Le Bars PL. Response patterns of EGb 761 in Alzheimer's disease: influence of neuropsychological profiles. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:S50-S55.
- 93) Napryeyenko O, Borzenko I, GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007;57:4-11.
- 94) Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997;278:1327-1332.
- 95) Indena. Ginkgoselect Phytosome: Bioavailable Standardized Extract of Ginkgo Biloba Leaves. Seattle, WA: Indena USA Inc.; 2004.
- 96) No authors listed. Ginkgo biloba. In: Miller AL, ed. *Alternative Medicine Review Monographs Volume One*. Dover, ID: Torne Research, Inc.; 2002:168-174.
- 97) Wolf HR. Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? *Drugs R D* 2006;7:163-172.
- 98) Carlson JJ, Farquhar JW, DiNucci E, et al. Safety and efficacy of a Ginkgo biloba-containing dietary supplement on cognitive function, quality of life, and platelet function in healthy, cognitively intact older adults. *J Am Diet Assoc* 2007;107:422-432.
- 99) Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol* 2006;13:981-985.
- 100) Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ, et al. The GuidAge study: methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology* 2006;67:S6-S11.
- 101) Tal LJ, Salmon DP, Lasker B, et al. The safety and lack of efficacy of vinpocetine in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:515-520.
- 102) Xu SS, Gao ZX, Weng Z, et al. Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition and behavior in Alzheimer's disease. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1995;16:391-395.
- 103) Xu SS, Cai ZY, Qu ZW, et al. Huperzine-A in capsules and tablets for treating patients with Alzheimer disease. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1999;20:486-490.
- 104) Little JT, Walsh S, Aisen PS. An update on huperzine A as a treatment for Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:209-215.
- 105) Ramassamy C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. *Eur J Pharmacol* 2006;545:51-64.
- 106) Kennedy DO, Scholey AB. The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties. *Curr Pharm Des* 2006;12:4613-4623.
- 107) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
- 108) Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665.
- 109) Bowen J, Teri L, Kukull W, et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-765.
- 110) Ahmed S, Mitchell J, Arnold R, et al. Predicting rapid clinical progression in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:170-177.
- 111) Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986;2:261-276.
- 112) Galvin JE, Powlishta KK, Wilkins K, et al. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathological study. *Arch Neurol* 2005;62:758-765.
- 113) Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63:655-672.
- 114) Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. A clinical approach to mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2006;163:1884-1890.
- 115) Lam LC, Tam CW, Lui VW, et al. Screening of mild cognitive impairment in Chinese older adults – a multistage validation of the Chinese abbreviated mild cognitive impairment test. *Neuroepidemiology* 2008;30:6-12.

- 116) Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:633-644.
- 117) Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology* 2005;64:834-841.
- 118) Tal LJ, Ferris SH, Kirby L, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1204-1215.
- 119) Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007;4:e338.
- 120) Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol* 2007;27:22-31.
- 121) Shankle WR, Amen DG. *Preventing Alzheimer's*. New York, NY: G.P. Putnam's Sons; 2004.
- 122) Sabbagh MN. *The Alzheimer's Answer: Reduce Your Risk and Keep Your Body Healthy*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2008.
- Rowe JW, Khan RL. *Successful Aging*. New York, NY: Dell Publishing; 1999.
- 123) Rinker T. *The Renegade Patient: A Smart, User-Friendly Guide to Effective Healthcare*. South Lake Tahoe, CA: Biomed Publishing; 2008.
- 124) Drachman DA. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1340-1352.
- 125) Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, et al. Transitions to mild cognitive impairment, dementia, and death: findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:1231-1238.
- 126) Black JE, Isaacs KR, Greenough WT. Usual vs. successful aging: some notes on experiential factors. *Neurobiol Aging* 1991;12:325-328.
- 127) Swaab DF. Brain aging and Alzheimer's disease, „wear and tear“ versus „use it or lose it“. *Neurobiol Aging* 1991;12:317-324.
- 128) Bower B. Grown-up connections. Mice, monkeys remake brain links as adults. *Sci News* 2006;169:165.
- 129) Doidge N. *The Brain That Changes Itself*. New York, NY: Viking (Penguin Group); 2007.
- 130) Gatz M. Educating the brain to avoid dementia: can mental exercise prevent Alzheimer disease? *PLoS Med* 2005;2:e7.
- 131) Grant W. Accounting for individual differences in risk of Alzheimer disease. *PLoS Med* 2005;2:e82; author reply e86.
- 132) Silverman JM, Ciresi G, Smith CJ, et al. Variability of familial risk of Alzheimer disease across the late life span. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:565-573.
- 133) Nelson LD. An experimental approach to detecting dementia in Down syndrome: a paradigm for Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2007;64:92-103.
- 134) Pennington BF, Moon J, Elgin J, et al. The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Dev* 2003;74:75-93.
- 135) Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 1991;353:844-846.
- 136) Plassman BL, Havlik RJ, Stefens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000;55:1158-1166.
- 137) Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol* 2004;17:719-723.
- 138) Szczygielski J, Mautes A, Steudel WI, et al. Traumatic brain injury: cause or risk of Alzheimer's disease? A review of experimental studies. *J Neural Transm* 2005;112:1547-1564.
- 139) Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:367-378.
- 140) Sabbagh MN, Tyas SL, Emery SC, et al. Smoking affects the phenotype of Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:1301-1303.
- 141) Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49-55.
- 142) Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178:548-556.
- 143) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817.
- 144) Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483.
- 145) Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Homocysteine and cognitive performance in the Framingham Offspring Study: age is important. *Am J Epidemiol* 2005;162:644-653.
- 146) Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, et al. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1524-1528.
- 147) Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, et al. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330:1360.
- 148) Yafe K, Blackwell T, Whitmer RA, et al. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 2006;10:293-295.
- Cole GM, Frautschy SA. The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2007;42:10-21.
- 149) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:1187-1192.
- 150) Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management. *Altern Med Rev* 2000;5:502-529.
- 151) Yokel RA. Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2006;10:223-253.
- 152) Ritchie KA, Gilmour WH, Macdonald EB, et al. Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occup Environ Med* 2002;59:287-293.
- 153) Shcherbatykh I, Carpenter DO. The role of metals in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2007;11:191-205.
- 154) Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005;4:371-380.
- 155) Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002;52:168-174.
- 156) Breteler MM, van Duijn CM, Chandra V, et al. Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:S36-S42.
- 157) de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, et al. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2569-2573.
- 158) Labudova O, Cairns N, Koeck T, et al. Thyroid stimulating hormone-receptor overexpression in brain of patients with Down Syndrome and Alzheimer's disease. *Life Sci* 1999;64:1037-1044.

- 159) Davanipour Z, Tseng CC, Lee PJ, Sobel E. A case-control study of occupational magnetic field exposure and Alzheimer's disease: results from the California Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment Centers. *BMC Neurol* 2007;7:13-22.
- 160) Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci* 2007;11:342-348.
- 161) Kempermann G. *Adult Neurogenesis*. New York, NY: Oxford University Press; 2006.
- 162) Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
- 163) Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev* 2006;52:119-130.
- 164) Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003;14:125-130.
- 165) Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E, et al. Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiol Aging* 2006;27:1505-1513.
- 166) Ernst C, Olson AK, Pinel JP, et al. Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:84-92.
- 167) Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006;296:2805-2814.
- 168) American Psychological Association. *Guidelines for the Evaluation of Dementia and Age-Related Cognitive Decline*. Washington, DC: American Psychological Association; 1998.
- 169) Crook TH, Adderly B. *The Memory Cure*. New York, NY: Pocket Books (Simon and Schuster); 1998.
- 170) Crook TH. Diagnosis and treatment of memory loss in older patients who are not demented. In: Levy R, Howard R, Burns A, eds. *Treatment and Care in Old Age Psychiatry*. New York: Wrightson Biomedical Publishing Ltd; 1993:95-111.
- 171) Crook TH. *The Memory Advantage*. New York, NY: SelectBooks; 2006.
- 172) Goldman WP, Morris JC. Evidence that age-associated memory impairment is not a normal variant of aging. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15:72-79.
- 173) Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, et al. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology* 1991;41:644-649.
- 174) Crook TH, Ferris SH, Alvarez XA, et al. Effects of N-PEP-12 on memory among older adults. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:97-100.
- 178) van Dongen MC, van Rossum E, Kessels AG, et al. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1183-1194.
- 179) van Dongen M, van Rossum E, Kessels A, et al. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2003;56:367-376.
- 180) Spiers PA, Myers M, Hochanadel GS, et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996;53:441-448.
- 181) Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008;70:1795-1802.
- 182) Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nat Rev Immunol* 2006;6:404-416.
- 183) Tuszynski MH, Tal L, Pay M, et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11:551-555.
- 184) Goldsmith HS. Omental transposition in treatment of Alzheimer disease. *J Am Coll Surg* 2007;205:800-804.
- 185) Sapolsky RM. *Why Zebras Don't Get Ulcers: A Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping*. New York, NY: W.H. Freeman; 1994.
- 186) Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus. Temporal aspects of synergy with kainic acid. *Neuroendocrinology* 1986;43:440-444.
- 187) Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1:69-73.
- 188) Khalsa DS, Stauth C. *Meditation as Medicine*. New York, NY: Pocket Books; 2001.