



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Die Rolle der Ernährung in der Prävention
neurodegenerativer Erkrankungen“

Verfasserin

Eva Kovacs

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt.
Studienblatt:

A 474

Studienrichtung lt.
Studienblatt:

Ernährungswissenschaften

Betreuerin / Betreuer:

Ass.-Prof.in Dr.in Petra Rust

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Ass. Prof. Dr. Petra Rust für die Bereitstellung des interessanten Themas, für die Betreuung der Diplomarbeit sowie für die Hilfestellung bei der Ausarbeitung der Arbeit bedanken.

Weiters möchte ich mich bei all meinen FreundInnen und StudienkollegInnen bedanken, die mich in den Jahren des Studiums begleitet und unterstützt haben. Danke, dass ihr immer für mich da seid!

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die auf meinem gesamten Lebensweg immer an meiner Seite waren, in schwierigen Zeiten immer mit Liebe und Verständnis zu mir standen und mir durch ihre finanzielle Unterstützung das Studium erst ermöglicht haben. Mama und Papa, ich widme diese Diplomarbeit euch, denn ohne euch, wäre dies alles nicht möglich gewesen! Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt!

I INHALTSVERZEICHNIS

I	INHALTSVERZEICHNIS	I
II	TABELLENVERZEICHNIS	IV
III	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
IV	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1	EINLEITUNG	1
2	DEFINITION NEURODEGENERATIVER ERKRANKUNGEN	3
3	SPEZIELLE NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN	6
3.1	Morbus Alzheimer	6
3.1.1	Epidemiologie.....	6
3.1.2	Pathophysiologie	6
3.1.3	Genetische Faktoren.....	8
3.1.4	Diagnosekriterien und Symptomatik	10
3.2	Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)	11
3.2.1	Epidemiologie.....	11
3.2.2	Pathophysiologie	12
3.2.3	Genetische Faktoren.....	13
3.2.4	Diagnosekriterien und Symptomatik	15
3.3	Morbus Parkinson	16
3.3.1	Epidemiologie.....	16
3.3.2	Pathophysiologie	17
3.3.3	Genetische Faktoren.....	18
3.3.4	Diagnosekriterien und Symptomatik	20
3.4	Chorea Huntington	22
3.4.1	Epidemiologie.....	22
3.4.2	Pathophysiologie	22
3.4.3	Genetische Faktoren.....	24
3.4.4	Diagnosekriterien und Symptomatik	24
3.5	Amyotrophe Lateralsklerose	25
3.5.1	Epidemiologie.....	25
3.5.2	Pathophysiologie	26
3.5.3	Genetische Faktoren.....	27
3.5.4	Diagnosekriterien und Symptomatik	28
4	OXIDATIVER STRESS	30

4.1	Oxidativer Stress und das alternde Gehirn	35
4.2	Oxidativer Stress und Morbus Alzheimer	38
4.3	Oxidativer Stress und Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)	40
4.4	Oxidativer Stress und Morbus Parkinson	41
4.5	Oxidativer Stress und Chorea Huntington	43
4.6	Oxidativer Stress und Amyotrophe Lateralsklerose	44
4.7	Umweltfaktoren und neurodegenerative Erkrankungen	45

5 DER EINFLUSS DER ERNÄHRUNG AUF DIE ENTSTEHUNG VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN 48

5.1	Protektive Faktoren.....	48
5.1.1	Antioxidantien.....	48
5.1.1.1	Vitamin E	49
5.1.1.2	Vitamin C (Ascorbinsäure).....	52
5.1.1.3	Vitamin A und Carotinoide.....	53
5.1.1.4	Ungesättigte Fettsäuren (ω -3-FS, ω -6-FS)	54
5.1.1.5	Acetyl-L-Carnitin (ALC)	58
5.1.1.6	α -Liponsäure (ALA)	58
5.1.1.7	Coenzym Q10 (Ubiquinon).....	60
5.1.1.8	Spurenelemente (Selen, Zink).....	62
5.1.1.9	Kreatin	63
5.1.1.10	Weitere natürliche Antioxidantien.....	64
5.1.1.10.1	Polyphenole	64
5.1.1.10.2	Flavonoide.....	65
5.1.1.10.2.1	Ginkgo biloba	65
5.1.1.10.2.2	Ingwer	66
5.1.1.10.3	Catechine und Theaflavine	67
5.1.1.10.3.1	Grüner Tee	67
5.1.1.10.3.2	Schwarzer Tee	69
5.1.1.10.4	Koffein	70
5.1.1.10.5	Anthocyanine.....	72
5.1.1.10.5.1	Heidelbeeren	72
5.1.1.10.6	Resveratrol	73
5.1.1.10.6.1	Weintrauben/Rotwein	73
5.1.1.10.7	Ginsenoide	75
5.1.1.10.7.1	Ginseng	75
5.1.1.10.8	Curcumin.....	77
5.1.1.10.9	Ferulasäure.....	78
5.1.1.11	Enzymatische Antioxidantien.....	80
5.1.2	„Mediterrane Ernährung“ und neurodegenerative Erkrankungen	82
5.1.3	Hormone.....	83
5.1.3.1	Östrogene	84
5.1.3.2	Testosteron	85
5.1.3.3	Glucocorticoide.....	86
5.1.3.4	Dihydroepiandrosterone.....	87
5.1.3.5	Catecholamine	87
5.1.3.5.1	Epinephrine (Adrenalin).....	87
5.1.3.5.2	Norepinephrine (Noradrenalin)	88
5.1.3.6	Insulin.....	88
5.1.3.7	Melatonin	89

5.2	Beeinflussende Faktoren	91
5.2.1	Adipositas	91
5.2.2	Erhöhter Homocysteinspiegel (Vitamin B ₆ , Vitamin B ₁₂ , Folsäure)	92
5.2.3	Diabetes Mellitus.....	93
5.2.4	Hypercholesterinämie	94
5.2.5	Hyper- und Hypotonie	95
5.2.6	Alkohol	96
6	SCHLUSSBETRACHTUNG	98
7	ZUSAMMENFASSUNG	100
8	SUMMARY.....	101
V	LITERATURVERZEICHNIS.....	IX
VI	ANNEX	XXVIII

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen nach molekularbiologischen Merkmalen_____	4
Tabelle 2:	Genetische Faktoren prädisponierend für Alzheimer_____	10
Tabelle 3:	Detaillierte Klassifikation der Parkinson-Syndrome_____	17
Tabelle 4:	Park loci_____	19
Tabelle 5:	Nicht-motorische Parkinson-Symptome_____	21
Tabelle 6:	Bekannte erbliche oder familiäre Varianten der ALS_____	27
Tabelle 7:	Diagnostische Kriterien der ALS_____	28
Tabelle 8:	Referenzwerte für die jeweilige Nährstoffzufuhr_____	49
Tabelle 9:	Polyphenolreiche Nahrungsmittel_____	65
Tabelle 10:	Hauptkomponenten von Grünem und Schwarzem Tee_____	67
Tabelle 11:	Bekannte Effekte von Flavonoiden_____	69
Tabelle 12:	Neurochemische Effekte einiger Nahrungsmittel_____	80

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Pathologie der Alzheimer-Krankheit_____	7
Abbildung 2:	Magnetresonanztomographische Aufnahmen des Gehirns eines Patienten mit Alzheimer Demenz_____	8
Abbildung 3:	Vergleich Magnetresonanztomographischer Bilder des Gehirns_____	13
Abbildung 4:	Eine hypothetische Reihenfolge der Pathogenese der FTD_____	14
Abbildung 5:	Degeneration der Dopamin-produzierenden Zellen bei PD _____	18
Abbildung 6:	Magnetresonanztomographische Aufnahmen einer Caudatus-Atrophie bei HD_____	23
Abbildung 7:	Magnetresonanztomographische Aufnahmen des Gehirns von Patienten mit ALS_____	26
Abbildung 8:	Oxidativer Stress_____	31
Abbildung 9:	Vitamin E_____	50
Abbildung 10:	Vitamin C_____	52
Abbildung 11:	Vitamin A_____	53
Abbildung 12:	Lycopin_____	54
Abbildung 13:	Ungesättigte Fettsäuren_____	55
Abbildung 14:	Acetyl-L-Carnitin_____	58
Abbildung 15:	α -Liponsäure_____	59
Abbildung 16:	Coenzym Q10_____	60
Abbildung 17:	Kreatin_____	63
Abbildung 18:	Epigallocatechin-3-gallat_____	68
Abbildung 19:	Koffein_____	70
Abbildung 20:	Resveratrol_____	73
Abbildung 21:	Curcumin_____	77
Abbildung 22:	Ferulasäure_____	79

IV Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
A β	β -Amyloid
AD	Morbus Alzheimer (Alzheimer's disease)
ALA	α -Liponsäure
ALC	Acetyl-L-Carnitin
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose (Amyotrophic lateral sclerosis)
ANG	Angiogenin
ApoE(4)	Apolipoprotein E(4)
APP	Amyloid Precursor Protein
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
Ca	Calcium
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
CAT	Catalase
CLU	Clusterin
CML	Carboxymethyl-Lysin
CoQ10	Coenzym Q10
CSF	Liquor cerebrospinalis
DHA	Docosahexaensäure
DHLA	Dihydroliponsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGb	Extrakt getrockneter Gingko-Blätter
EPA	Eicosapentaensäure
FS	Fettsäuren
FTD	Frontotemporale Demenz (Frontotemporal dementia)
FUS	fused in sarcoma
GABA	γ -Aminobuttersäure
GLA	γ -Linolensäure
GLUT	Glukosetransporter
GPx	Glutathionperoxidase
GS	Glutathionsynthetase
GSH	Glutathion
HD	Chorea Huntington (Huntington's disease)
HIF	Hypoxie induzierter Faktor

HNE	4-Hydroxy-2-nonenal
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
JNK	Jun N-terminale Kinase
L-Dopa	Levodopa
LRRK	leucine rich repeat kinase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MAPT	Microtubuli-associated protein tau
MDA	Malondialdehyd
MPP+	1-Methyl-4-Phenylpyridinium
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
mRNA	messenger RNA
MSN	mittlere stachelige striatale neuronale Kulturen
mtDNA	mitochondriale DNA
nDNA	nukleare DNA
NF κ B	Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
6-OHDA	6-Hydroxydopamin
8-OHdG	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine
OPTN	Optineurin
PD	Morbus Parkinson (Parkinson's disease)
PICALM	Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein
PINK	PTEN-induzierte Kinase
PGC 1- α	Peroxisome Proliferator-activated Receptor-Gamma coactivator
PGRN	Progranulin
PS1	Präsenilin 1
PS2	Präsenilin 2
PUFA	Polyunsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
RNA	Ribonukleinsäure
RNS	Reaktive Stickstoffspezies (reactive nitrogen species)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
SOD	Superoxiddismutase
T2D	Typ 2 Diabetes mellitus
TBARS	Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen
TDP	TAR DNA-bindendes Protein
TFN	Tumornekrosefaktor
UCH L1	Ubiquitin Carboxy-terminale hydrolase isozyme L1

VCP	Valosin-containing protein
XO	Xanthinoxidase
XD	Xanthindehydrogenase
XOR	Xanthinoxidoreduktase

1 Einleitung

Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation WHO leidet weltweit mehr als eine Milliarde Menschen an Erkrankungen des Zentralnervensystems. [WHO - The World Health Report, 2001] Die Auswirkungen neurodegenerativer Erkrankungen sind vielfältig und reichen von psychischen und kognitiven bis zu motorischen Störungen. Sie treten vornehmlich, aber nicht ausschließlich, im fortgeschrittenen Alter auf und führen durch die ständig steigende Lebenserwartung zu einem drastischen Anstieg der Betroffenen. Im EU-Raum wird bis 2030 eine Zunahme der 60-80jährigen um 50%, der über 80jährigen um 200% erwartet. Voraussichtlich ein Drittel der Bevölkerung wird über 65 Jahre und ein Viertel über 80 Jahre alt sein und trägt daher ein erhöhtes Risiko für neurodegenerative Erkrankungen. [JELLINGER KA, 2005]

Zur Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen gehören unter anderem Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Chorea Huntington oder Amyotrophe Lateralsklerose mit jeweils unterschiedlichen Krankheitsbildern. Ihr gemeinsames Charakteristikum ist der fortschreitende Verlust bestimmter Nervenzellpopulationen im Zentralnervensystem, der mit verschiedenen neurologischen Symptomen wie etwa Demenz oder Bewegungsstörungen einhergeht. Obwohl es zahlreiche Frühwarnzeichen gibt und fast alle Erkrankungen durch Proteinablagerungen gekennzeichnet sind, ist es bis heute nicht eindeutig geklärt, wie diese Krankheiten entstehen.

Schätzungen zufolge wird sich die Zahl der Erkrankten von heute - weltweit 35,6 Millionen - auf 115,4 Millionen im Jahr 2050 verdreifachen. [ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL - Weltalzheimerbericht, 2009] Die Zahl von derzeit rund 100.000 österreichischen Patienten (70.000 Alzheimer-Patienten, 30.000 Parkinson-Patienten) wird sich bis zum Jahr 2040 auf über 250.000 erhöhen. [LEHRNER et al, 2006; FISCHER P, 2009; MASUHR et al, 2007] Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen wird im selben Zeitraum in Österreich von 24.000 auf etwa 60.000 pro Jahr zunehmen. [FISCHER P, 2009] Aus diesem Grund besteht ein großes Interesse an präventiven Maßnahmen der altersbedingten Neurodegeneration.

Auf zellulärer Ebene werden neurodegenerative Erkrankungen unter anderem mit erhöhtem oxidativen Stress assoziiert. Neurodegeneration und oxidativer Stress sind eng miteinander verknüpft. Prozesse, die zum Absterben von Neuronen führen, beruhen auf

einer vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies. Dieses Ungleichgewicht zwischen Radikalbildung und Radikaleliminierung wird mit dem Entstehen neurodegenerativer Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bestimmte Ernährungsfaktoren wie Antioxidantien möglicherweise positive Effekte im Hinblick auf die Prävention neurodegenerativer Erkrankungen haben könnten.

Angesichts fehlender bzw. unzureichender Therapien zur Linderung oder Heilung neurodegenerativer Erkrankungen ist die Erforschung auf dem Gebiet der Prävention von großer Bedeutung. Die Aufnahme natürlicher Antioxidantien zur Reduzierung des Risikos ist seit Jahren Schwerpunkt wissenschaftlicher Diskussionen und so zeigt auch die Ernährungswissenschaft immer mehr Interesse für dieses Gebiet.

2 Definition neurodegenerativer Erkrankungen

Der über die Grenzen Österreichs bekannte Neurologe und Neuropathologe Dr. Kurt A. JELLINGER definiert neurodegenerative Erkrankungen folgendermaßen: „Neurodegenerative Erkrankungen sind sporadisch auftretende Prozesse, die ein oder mehrere Neuronensysteme oder das gesamte Zentralnervensystem betreffen. Sie gehen mit langsam fortschreitendem Funktionsverlust und Ausfall spezifischer Neuronenpopulationen und ihrer Verbindungen einher. [JELLINGER KA, 2005] Diese Erkrankungen sind im Wesentlichen Ausdruck von Störungen in der Proteinverarbeitung und im Proteinabbau mit Ablagerung fehlgefalteter Eiweißanteile in Nerven- und Gliazellen. Das morphologische Erscheinungsbild ist geprägt von Veränderungen der Zytoskelettproteine und der Ablagerung unlöslicher Eiweißbruchstücke oder Einschlusskörper im Zytoplasma oder Zellkern, wie Amyloidablagerungen, Neurofibrildegeneration oder Lewy-Körperchen.“ [JELLINGER KA, 2004]

Neurodegenerative Erkrankungen werden nach klinisch-pathologischen Kriterien gegliedert, d.h. nach den betroffenen Neuronensystemen und ihren klinischen Phänotypen, wobei auch Kombinationen oder Überlappungen auftreten können:

1. Physiologische und pathologische Alterungsprozesse des Gehirns – senile und präsenile Demenzen, je nach Erkrankungsalter, Schweregrad und Verlauf der Hirnschäden.
2. Neurodegenerative Prozesse (Systematrophien) mit Vorzugsbefall der Stammganglien: Parkinson-Syndrom, Chorea Huntington; der Motoneuronen: Amyotrophe Lateralsklerose; der Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarkssysteme: spinozerebellare Ataxien.
3. Prion-Erkrankungen (übertragbare spongiforme Enzephalopathien): Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Nach neueren Erkenntnissen werden solche Erkrankungen nach molekularbiologischen Prinzipien, welche die Proteinformen betreffen, gegliedert. Den meisten dieser Erkrankungen liegt eine Fehlfaltung von Zellproteinen zugrunde und sie werden daher als Proteinopathien zusammengefasst.

Weiters unterscheidet man erblich bedingte Erkrankungen, sogenannte Heredodegenerationen, für welche die Neurogenetik einige verantwortliche Gene identifiziert hat, wie etwa Chorea Huntington oder familiäre Alzheimer- und Parkinsonformen, von den sogenannten sporadisch auftretenden Erkrankungen, für die bisher keine hereditären Grundlagen nachgewiesen werden konnten. [JELLINGER KA, 2005]

Tabelle 1: Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen nach molekularbiologischen Merkmalen [JELLINGER KA, 2005; JELLINGER KA, 2007]

Erkrankung	Mutiertes Gen	Chromosom	Toxisches Protein, Proteinablagerung	Risikofaktor	Morphologie	Klinische Merkmale
<i>Tauopathien mit und ohne Amyloidablagerung</i>						
Alzheimer-Krankheit (AD) sporadisch	ApoE ε4	19	β-Amyloid 1-40, 1-42, Tau	ApoE ε4	Amyloidablagerungen (Plaques, Angiopathie), Tauopathologie (Fibrillendegeneration), Synapsen-, Neuronenverlust, Hirnatrophie	Gedächtnisstörungen, Ausfälle höherer Hirnleistungen, Progressive Demenz
Alzheimer-Krankheit (AD) familiär	APP, PS1, PS2	21, 14, 1				
Frontotemporale Demenz + Parkinsonismus (FTDP-17)	MAPT	17q (Exon 10)	Tau (3+4R)	MAPT Haplotyp	Frontotemporale Hirnatrophie, Nigradegeneration, Tauopathologie in Neuronen und Astroglia	Demenz, Verhaltensstörung, Aphasie, Parkinsonismus
Pick-Krankheit	MAPT	Seltene Mutation PS1	Tau (3R) (Tau 3+ 4/4R)	Unbekannt	Frontotemporalatrophie (lobär), Pick-Kugeln, Pick-Zellen	Verhaltensstörungen, Progressive Demenz
<i>Synucleinopathien</i>						
Morbus Parkinson (PD) juvenil/familiär	SNCA (α-Synuclein), PARK 1-16, UCHL 1	1, 2, 4, 6, 12, 22, X	α-Synuclein	SNCA, Polymorphismus	Degeneration, striatonigrales und andere Systeme, subkortikale (und kortikale) Lewy-Körper und Neuriten	Rigor, Akinese, Tremor
Morbus Parkinson (PD) sporadisch	PINK 1, DJ-1/LRRK-2	12		Parkin		Rigor, Akinese, Tremor, Haltungsstörungen, Demenz
Demenz mit Lewy-Körpern (DLB)	α-Synuclein	Unbekannt	α-Synuclein	ApoE ε2	Kortikale und subkortikale Lewy-Körper, Nigradegeneration, Alzheimer-Pathologie	Progressive Demenz, Parkinsonismus, visuelle Halluzinationen
<i>Polyglutamin-Erkrankungen</i>						

Chorea Huntington (HD)	IT-15, HD (Huntingtin) 4	4	CAG Wiederholungssequenz	Unbekannt	Striatum Atrophie und Degeneration, nukleare und cytoplasmatische Einschlüsse (Huntingtin)	Choreiforme Hyperkineasen, kognitive Beeinträchtigungen
<i>Motorische Systemdegeneration</i>						
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) juvenil/familiär	Cu/Zn SOD-1, Alzin	2, 9, 15, 17, 18, 21	SOD-1, ALSA-X	Unbekannt	Degeneration zentraler und peripherer Motoneuronen (Vorderhornzellen, Vorderwurzeln, Bulbärkerne), Spheroide, Strang-ähnliche Einschlüsse (Ubiquitin)	Spastische Paraparese
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) sporadisch	ALSA-X	Unbekannt	ALSA-X	Unbekannt	Degeneration zentraler und peripherer Motoneuronen, Ubiquitin und Zell- und Kerneinschlüsse	Spastische Paraparese, Bulbär-syndrom

3 Spezielle neurodegenerative Erkrankungen

3.1 Morbus Alzheimer

3.1.1 Epidemiologie

Die Alzheimer Krankheit ist eine heterogene, neurodegenerative Erkrankung und die häufigste Ursache einer Demenz. Sie ist gekennzeichnet durch fortschreitende und irreversible Störungen kognitiver Funktionen, sowie durch bereits am Beginn der Krankheit auftretenden Verhaltensveränderungen, die einen Einfluss auf die Gedächtnisleistung, Alltagsaktivitäten und Lebensqualität aufweisen. Das Risiko für eine Alzheimer-Demenz im Alter zwischen 65 und 100 Jahren liegt für Männer bei 33% und für Frauen bei 45%. [VAN DER BEEK et al, 2008; JELLINGER KA, 2005] Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind unter anderem auf eine verminderte Expression antioxidativer Enzyme, auf postmenopausale hormonelle Veränderungen sowie eine erhöhte Lebenserwartung bei Frauen zurückzuführen. [SCHMIDT et al, 2008] Die Inzidenz der AD steigt mit zunehmendem Alter an und verdoppelt sich alle 5 bis 10 Jahre. So liegt die Inzidenz bei 65 - 69jährigen bei 0,6% und bei über 85jährigen bei 8,4%. [CASTELLANI et al, 2010] Die Prävalenz der AD liegt bei einem Alter von 60 Jahren bei nur 1% und steigt bei einem Alter von 85 Jahren auf mehr als 40%. [VAN DER BEEK et al, 2008]

3.1.2 Pathophysiologie

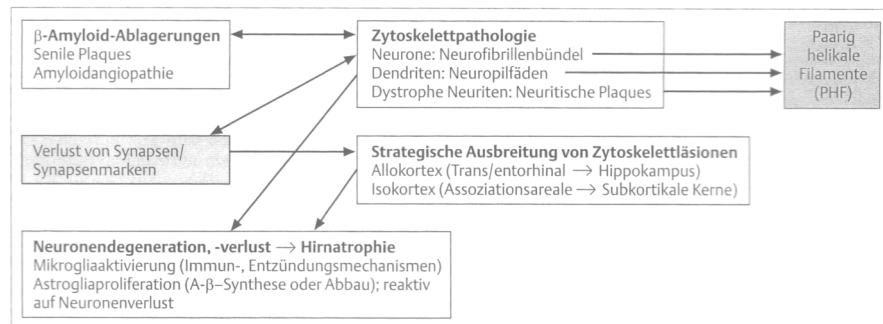
Bei Morbus Alzheimer (AD) handelt es sich um eine Erkrankung, die eine sehr komplexe Pathophysiologie aufweist, wobei aber viele Bereiche noch weitgehend ungeklärt sind. [LANGE-ASSCHENFELDT CH, 2009]

Beobachtet wurden ein neuronaler Verlust sowie Veränderungen der neuronalen Funktion in einigen Gehirnregionen, einschließlich in den limbischen Regionen wie

Hippokampus, parahippokampale Gyrus, entorhinale Cortex und Amygdala. [LUPIEN et al, 2009]

Das an AD erkrankte Gehirn ist durch die Gegenwart zweier pathologischer Merkmale charakterisiert [STEELE et al, 2007] - intraneuronale Neurofibrillbündel, bestehend aus phosphoryliertem Tau-Protein, und extrazellulären senilen Plaques, bestehend aus β -Amyloid.

Abbildung 1: Pathologie der Alzheimer-Krankheit [JELLINGER KA, 2005]

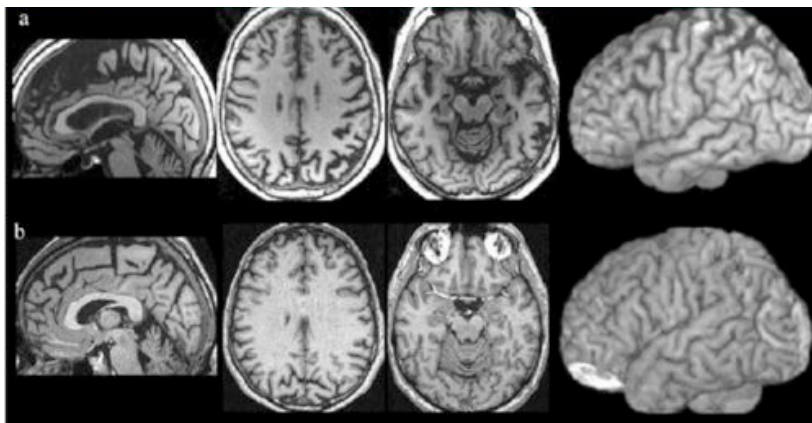


β -Amyloid entsteht durch die sequenzielle proteolytische Spaltung aus einem membrangebundenen Vorläuferprotein, dem Amyloid Precursor Protein (APP) [VAN DER BEEK et al, 2008], das unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich durch die Enzymkomplexe α - und γ -Sekretase in lösliche, nicht-pathologische Fragmente gespalten wird. [LANGE-ASSCHENFELDT CH, 2009] Tau ist ein neuronales Protein in Axonen und Dendriten, in denen sie die Tubulin-Polymerisation fördert, die Mikrotubuli (Transportstrukturen in der Nervenzelle) stabilisiert und somit zur Zellstruktur und zum Zelltransport beiträgt. Zusätzlich ist Tau-Protein am axonalen Wachstum beteiligt. [VAN DER BEEK et al, 2008] Das lösliche β -Amyloidpeptid wirkt neurotoxisch, das fibrilläre Tau-Protein bindet sich an die Mikrotubuli und führt aufgrund synchroner Wechselwirkung zur Gewebsschädigung. [JELLINGER KA, 2005] Die Neurofibrillendegeneration, welche mit Konformationsänderungen des Tau-Proteins verbunden ist, schreitet von der Entorhinalrinde mit mediobasalen Schläfenlappen über den Hippokampus zu neokortikalen Assoziationsarealen und subkortikalen Strukturen fort. Veränderungen in limbischen Regionen führen zu frühen kognitiven Störungen, die wichtige Zu- und Abstrombahnen zum Hippokampus unterbrechen, während der generelle Befall des Gehirns zu dessen Funktionszusammenbruch führt. Von den Phasen der β -Amyloidablagerung, die im Neokortex beginnt, und später auf den Allokortex übergreift, unterscheidet sich die Pathologie der Neurofibrillen. Die Amyloidose mit fortschreitender Anhäufung von

löslichem β -Amyloidpeptid gefolgt von Ablagerung als unlösliches Amyloid ist zum Unterschied zur Ausbreitung der Tau-Pathologie heterogen und willkürlich. Lange vor Beginn der klinischen Symptome setzen diese beiden Läsionen ein, wobei die kausale Beziehung zwischen diesen beiden Prozessen noch ungeklärt ist.

Den ersten Schritt in der Pathogenese von AD stellt die Ablagerung von Amyloid durch Fehlverarbeitung des APP dar. Dagegen wird die Tau-Pathologie als Bildung von Neurofibrillbündeln durch Störungen in Produktion und Abtransport von Amyloid erklärt. Weiters ist von einer initialen und von der Amyloidose unabhängigen Veränderung von Tau-Protein mit Induktion einer Amyloid-Neurotoxizität auszugehen. Beide Prozesse verlaufen nicht überlappend, aber es wird angenommen, dass sie parallel ablaufen. [JELLINGER KA, 2003]

Abbildung 2: Magnetresonanztomographische Aufnahmen des Gehirns eines Patienten mit Alzheimer Demenz [MÖLLER et al, 2009]



Oben (a): 65-jährige Patientin mit mittelgradigem Demenzsyndrom. Unten (b): 67-jährige gesunde Kontrollperson

3.1.3 Genetische Faktoren

Wissenschaftliche Erkenntnisse belegen, dass auch genetische Faktoren für ein gehäuftes Auftreten der AD in Familien verantwortlich sind. Angehörige des ersten Grades (Geschwister, Kinder) erkranken häufiger an AD als die Allgemeinbevölkerung. Man kann daher davon ausgehen, dass 15-35% der Betroffenen Verwandte ersten Grades sind. [CASTELLANI et al; 2010]

Bisher sind drei Gene bekannt, die bei autosomal vererbten Formen der AD mutiert sein können. Es handelt sich um die Gene Präsenilin 1 (PS1) bzw. Präsenilin 2 (PS2) auf den

Chromosomen 14 bzw. 1, sowie um das auf Chromosom 21 gelegene Gen für das APP. [NEWMAN et al. 2007]

Die Mehrheit der Alzheimer-Erkrankungen treten jedoch sporadisch auf. Bei Fällen, die in einem späteren Lebensabschnitt auftreten, sind hingegen die Risikofaktoren das zunehmende Alter sowie Apolipoprotein E4 (ApoE4)-Polymorphismus. [ALIEV et al, 2008]

Die sporadische sowie die familiäre AD lassen sich mit molekulargenetischen Methoden und anhand der Familienanamnese unterscheiden. Alle Punktmutationen im APP, die bei einer familiären AD vorkommen, liegen auffälligerweise in der Nähe der α -, β -, γ - Sekretase-Schnittstellen. Durch die mutationsbedingten Strukturänderungen kommt es zu einer verstärkten amyloidogenen Prozessierung vom APP. PS1 und 2 bilden die enzymatisch aktive Komponente der γ - Sekretase. Ohne diese Präseniline kann kein β -Amyloid gebildet werden.

Über die pathophysiologischen Effekte und Mechanismen des ApoE im Zusammenhang mit der AD ist relativ wenig bekannt. Die aussagekräftigste Hypothese nimmt an, dass die unterschiedlichen Varianten direkt die β -Amyloid-Akkumulation beeinflussen. Es gibt Hinweise für einen Zusammenhang von ApoE und einer „spontanen“ AD sowie einen Zusammenhang zwischen familiärer AD und PS1-Mutationen [BERTRAM et al, 2004]

Das Serum-Cholesterin-Transportprotein Apo E ist Bestandteil sowohl von senilen Plaques als auch von Neurofibrillbündeln. Es eliminiert die Neurotoxizität von A β in hippokampalen Kulturen, vermutlich durch die Sequestrierung der Protein-Bindung. [CASTELLANI et al, 2010]

Von ApoE gibt es drei Polymorphismen, Isotyp ϵ 2, ϵ 3 und ϵ 4, allerdings variiert ihr Aufkommen zwischen den ethnischen Gruppen. [FINCKH U, 2006] Analysen dieser Polymorphismen zeigen ein Ansteigen des ϵ 4-Allels und ein Abnehmen des ϵ 2-Allels bei AD-Patienten.

Der Mechanismus über den das ϵ 4-Allel mit der familiären AD und das ϵ 2-Allel, welches mit der sporadisch auftretenden AD assoziiert wird, ist unklar. Die gängigste Hypothese besagt, dass ApoE möglicherweise die Produktion, die Verteilung oder die Ausscheidung der β -Amyloid-Peptide beeinflusst. Studien zeigen eine weitere Hypothese: der Cholesterinstoffwechsel sowie der APP-Metabolismus sind miteinander verknüpft. Speziell, die Reduktion des zellulären Cholesterinspiegels resultiert mit Veränderungen im APP-Transport und APP-Prozessen mit einer resultierenden Reduktion der β -Amyloid-Bildung. [ST. GEORGE-HYSLOP et al, 2004]

Tabelle 2: Genetische Faktoren prädisponierend für Alzheimer [CASTELLANI et al, 2010]

Chromosom 21	A β PP Mutation	↑ A β_{42} Peptide
Chromosom 14	Präsenilin-1 Mutation	↑ A β_{42} Peptide
Chromosom 1	Präsenilin-2 Mutation	↑ A β_{42} Peptide
Down-Syndrom	A β PP Überexpression	↑ A β_{42} Peptide
Chromosom 19	APOE Polymorphismus	↑ A β_{42} Peptide
Chromosom 8	CLU Polymorphismus	A β Toxizität
Chromosom 11	PICALM Polymorphismus	Synaptic trading

3.1.4 Diagnosekriterien und Symptomatik

Das U.S. National Institute of Ageing und die Amerikanische Alzheimer Association haben Leitlinien für die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung herausgegeben. Liquor- und Bildgebungs-Biomarker waren bislang bei den gebräuchlichen Diagnosekriterien, wie z.B. den NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) Kriterien, nicht in die Bewertung eingeflossen. Die neuen Kriterien unterscheiden eine klinische von einer pathophysiologischen Festlegung, die sich auf den Nachweis von Biomarkern stützt. Dabei wird zusätzlich zwischen Biomarkern unterschieden, die Neurodegenerationen anzeigen (Liquor-Tau Anstieg, verminderter Glucose-metabolismus im Magnetresonanztomographen, fokale zerebrale Atrophie in der Bildgebung) und denen, die spezifisch auf eine Amyloid- β -Pathologie hinweisen (erniedrigtes Liquor Amyloid- β 42, Amyloid- β -Nachweis im Positron Emission Tomographen). [MCKHANN et al, 2011]

Die Alzheimer-Erkrankung tritt in drei Phasen auf: die manifeste Alzheimer-Erkrankung (typisch, atypisch, gemischt), die prodromale Alzheimer-Erkrankung (Patienten mit leichtem kognitivem Defizit auf dem Boden einer Alzheimer-typischen Pathologie) sowie drei präklinische Alzheimer-Stadien. Stadium 1 ist durch den Nachweis von Amyloid-Pathologie definierenden Biomarkern definiert. Stadium 2 liegt vor bei zusätzlich vorhandenen Biomarkern, die Neurodegeneration anzeigen. In Stadium 3 kommen kognitive Einbußen hinzu, deren Schweregrad nicht die Kriterien für das leichte kognitive Defizit oder die Alzheimer-Demenz erfüllt.

Diese Einteilung dient der frühzeitigen Identifizierung von Patientengruppen, mit hohem Risiko AD zu entwickeln. Diese Erkenntnis wird insbesondere für

experimentelle Therapie- und Präventionsstudien in Zukunft zunehmend von Bedeutung sein. [CLIFFORD et al, 2011; SPERLING et al, 2011]

AD kann Menschen auf eine unterschiedliche Art und Weise betreffen. Das häufigste Symptom aber ist eine stufenweise Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses. Die Ursache liegt darin, dass die Zerstörung der Gehirnzellen in Regionen stattfindet, in denen neue Erinnerungen normalerweise gespeichert werden. Typische Alzheimer-Symptome sind:

- Störungen des Kurzzeitgedächtnisses (Erinnerungslücken), welche Einfluss auf das Alltagsleben haben
- Abnehmende Problemlösungsfähigkeit
- Schwierigkeiten bei der Bewältigung von alltäglichen Aktivitäten im Haushalt, im Beruf oder in der Freizeit
- Orientierungslosigkeit (Zeit und Ort)
- Schwierigkeiten beim Verstehen von Bild- und Raumwahrnehmungen
- Plötzliche Probleme beim Sprechen und Schreiben
- Verstellen von Dingen und sie anschließend nicht mehr finden können
- Eingeschränktes Urteilsvermögen
- Sich zurückziehen von sozialen und beruflichen Kontakten
- Rasch wechselnde Gefühlsschwankungen und Persönlichkeitsveränderungen [ALZHEIMER ASSOCIATION, 2010]

3.2 Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)

3.2.1 Epidemiologie

Bei der Frontotemporalen Demenz (FTD), auch Pick-Krankheit genannt, handelt es sich um die dritthäufigste neurodegenerative Demenzursache, die vor allem vor dem 65. Lebensjahr auftritt. Die Krankheit ist charakterisiert durch eine progressive Veränderung der Verhaltensweise, der Persönlichkeit und der Sprachkenntnisse, verbunden mit einer auffälligen frontalen und temporalen lobären Atrophie. Die Prävalenz der FTD in der allgemeinen Bevölkerung in einem Alter zwischen 45 und 65 Jahren variiert von 7- 15 Betroffenen pro 100.000 und tritt somit viel seltener auf als die AD. [GRAHAM et al, 2005] In einer fortlaufenden Wiener Autopsiestudie an über 600 Demenzkranken betrug der Anteil der frontotemporalen Degeneration 2.7% [GRECK et

al, 2000; GRECK et al, o.J.]. 40% der betroffenen Patienten zeigen ein genetisches Auftreten. Häufig liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor. [GRAHAM et al, 2005] Nach mehreren Autopsiestudien wird eine relative Häufigkeit von 3-10% (3,6-3,8/100.000) angenommen. [SJÖGREN et al, 2006] Die Krankheit beginnt meist in einem jüngeren Alter als Alzheimer. Frauen sind von FTD etwa gleich häufig betroffen wie Männer. [SCARMEAS et al, 2004]

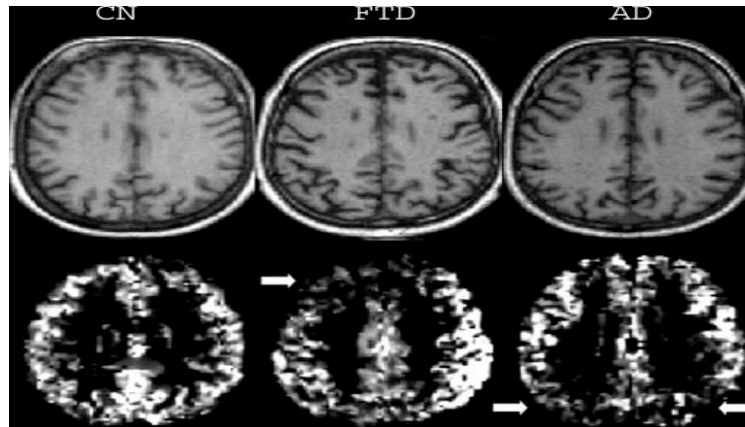
3.2.2 Pathophysiologie

Pathologisch gesehen, handelt es sich um neuronale Abweichungen und Glia-Abnormalitäten vom Tau, begleitet von einem Nervenzellverlust, einer astrozytären Gliose und Spongiose in den Schichten der Hirnrinde, meistens im Frontal- bzw. Temporallappen und den Basalganglien. [SCARMEAS et al, 2004] Obduktionsbefunde zeigen eine grobe Atrophie im Frontal- und vorderem Temporallappen. Mikroskopuntersuchungen deuten auf einen Verlust pyramidaler Neuronen und auf eine mikrovakuoläre Degeneration in den Schichten der frontalen und temporalen Hirnrinde, mit einem unterschiedlichen Grad einer kortikalen Gliose, hin. Patienten mit einer zusätzlichen Bewegungsstörung zeigen unter dem Mikroskop einen Verlust der unteren und oberen Motoneuronen sowie eine Degeneration des Corticospinaltrakts und der Bunina-Körperchen.

Die meisten Fälle der FTD können in zwei Kategorien unterteilt werden, welche auf die Gegenwart bzw. Abwesenheit von spezifischen Einschluss-Körperchen basieren: [RABINOVICI et al, 2010]

1. FTD mit Tau-positiven Einschlüssen: Inkludiert die klassische Pick-Krankheit, Progressive Supranukleare Palsy, Kortikobasale Degeneration, Argyrophile Körnerkrankheit und Patienten mit Mutationen im MAPT (Microtubule-associated protein tau)-Gen auf Chromosom 17.
2. FTD mit Tau-negativen, Ubiquitin und TDP (TAR DNA-bindendes Protein)-43-positiven Einschlüssen: Inkludiert Mutationen im Progranulin-Gen. Das ubiquinierte Protein wurde als das TDP-43 identifiziert. Bei FTD-Fällen mit ubiquinierten Läsionen, aber ohne TDP-43, wurde ein Zusammenhang mit einem anderen Protein, FUS (fused in sarcoma protein), nachgewiesen. [RABINOVICI et al, 2010; LEYTON et al, 2010]

Abbildung 3: Vergleich Magnetresonanztomographischer Bilder des Gehirns [DU et al, 2006]



Cognitive normal (CN) individual, a patient with frontotemporal dementia (FTD), and a patient with Alzheimer disease (AD)

3.2.3 Genetische Faktoren

Bei der sporadisch auftretenden Form der FTD ist die Pathophysiologie weitgehend unbekannt. Jedoch bei der vererbaren Form der FTD konnten 50 unterschiedliche Tau-Mutationen, einschließlich Mutationen in kodierenden Regionen, Missense-Mutationen, sowie Spleißstellen-Mutationen und -Zerstörungen identifiziert werden. [SJÖGREN et al, 2006] 10-50% der familiären Formen zeigen eine Chromosom 17-Lokalisation mit einer Mutation im Tau-Gen; diese Mutation wurde bei sporadisch auftretenden Formen selten entdeckt. Weiters konnten auch Verbindungen zu Chromosom 3p 11-12 und Chromosom 9p 21.1-12 nachgewiesen werden.

Es wurde festgestellt, dass nahezu alle diese Fälle eine Tau-Mutation darstellen, viele davon auch in nicht-kodierenden Sequenzen, welche ein alternatives RNA Splicing-Muster der vierten Mikrotubuli-bindenden Wiederholungseinheit beeinflussen. [SCARMEAS et al, 2004]

Die am häufigsten identifizierten Mutationen sind MAPT und Progranulin (PGRN), beide im Chromosom 17q21. Das Auftreten dieser beiden Mutationen ist gleichmäßig verteilt und wurde bei 5-10% der Patienten gefunden. Andere Mutationen umfassen das Valosin-Containing-Protein (VCP) und das CHMP2B-Gen, die aber sehr selten vorkommen.

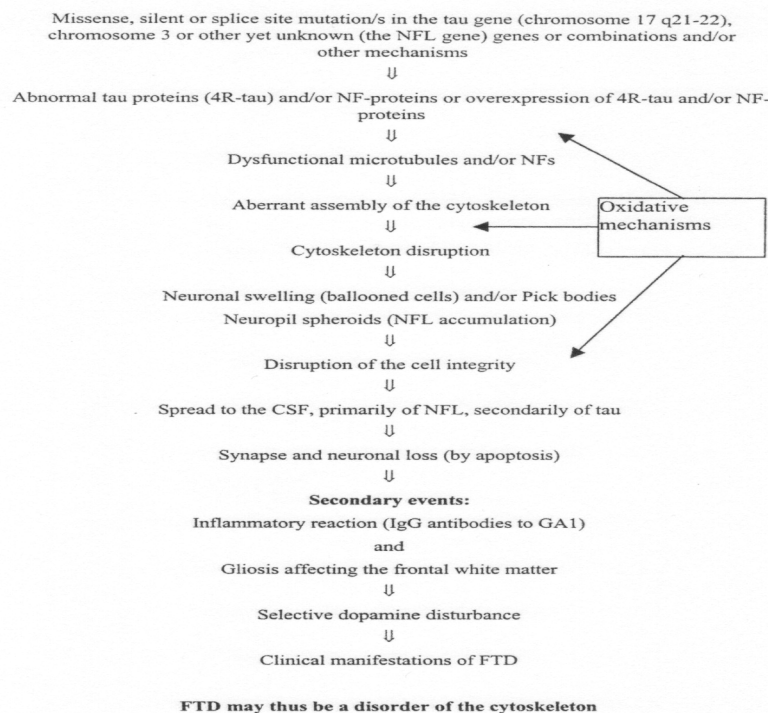
Die MAPT-Mutationen führen zu einer abnormalen intrazellulären Ansammlung von hyperphosphoreliertem Tau, während die Mutationen des PRGN-Gens eine reduzierte

Expression von Progranulin ergeben und mit der Ubiquitin-TDP-43-Pathologie assoziiert wird. MAPT-Mutationen sind verantwortlich für den klinischen Phänotyp Frontotemporale Demenz mit Parkinson, verbunden mit Chromosom 17 (FTDP-17), und PRGN-Mutationen für frontale/frontotemporale Verlaufsform und die primär-progressive Aphasie. [LEYTON et al, 2010]

Weiters konnte nachgewiesen werden, dass Zytoskeletproteine bei der FTD verändert sind, und dass die betroffenen Patienten einen erhöhten Antikörper-Serumspiegel gegenüber Ganglioside aufweisen, sowie einen erhöhten TNF α - und TNF β -Spiegel. Diese Erkenntnisse zeigen auf, dass autoimmune und inflammatorische Mechanismen in der Pathophysiologie der FTD eine Rolle spielen. [SJÖGREN et al, 2006]

Autosomale dominante Mutationen im PS 1-Gen werden normalerweise mit einem frühen Auftreten der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht, jedoch konnte mittlerweile auch eine Verbindung mit der FTD hergestellt werden. Zwei PS1-Mutationen mit bekannten FTD-Symptomen konnten bereits nachgewiesen werden: ein Patient hatte eine M146L-Mutation mit Pick-Körperchen und typischen Alzheimer-Plaques und ein weiterer Patient hatte eine G138V-Mutation nur mit Pick-Körperchen. [NEARY et al, 2005]

Abbildung 4: A hypothetical sequence of the pathogenesis of FTD [SJÖGREN et al, 2001]



3.2.4 Diagnosekriterien und Symptomatik

Die FTD zeigt eine sehr vielfältige klinische Symptomatik und hängt vor allem von der Lokalisation der betroffenen Hirnareale ab. Ein Gedächtnisdefizit steht bei dieser Erkrankung nicht im Vordergrund. Früh auftretende Persönlichkeitsveränderungen, eine Verflachung der affektiven Handlungen, ein Verlust der Krankheitseinsicht sowie eine Beeinträchtigung der sprachlichen Fähigkeiten, sind unter anderem die spezifischen Kennzeichnungsmerkmale einer FTD. Später können auch kognitive Defizite auftreten. Es können auch weitere Symptome wie Konzentrationsprobleme, Emotionslosigkeit, Antriebslosigkeit vereinzelt hinzukommen, jedoch ist der Verlauf der Erkrankung bei jedem Patienten verschieden. [RÜSSELER et al, 2009; GRECK et al]

In der wissenschaftlichen Literatur wird die FTD in drei klinisch definierte Prägnanztypen unterteilt, die vor allem im Frühstadium unterscheidbar sind. Jedoch ist einer Einordnung der betroffenen Patienten in den jeweiligen Typus schwierig, weil die einzelnen Krankheitstypen in ihrem Verlauf schon von Beginn an ineinander übergehen:

- Frontale/frontotemporale Verlaufsform mit führender Wesensänderung (Haupttyp)
- Primär-progressive Aphasie (führende nichtflüssige Aphasie)
- Semantische Demenz (führende flüssige, semantische Aphasie)

Diese Subtypisierung wird unter anderem in den Konsensuskriterien nach NEARY et al, 1998 aufgegriffen. [DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOTHERAPIE UND NERVENHEILKUNDE, 2009] Folgende Merkmale sind für die Diagnose wichtig:

1. Die Entwicklung von Verhaltensanomalien und kognitiver Defizite wird gezeigt durch entweder
 - a. Frühe und progressive Persönlichkeitsveränderung, charakterisiert durch Schwierigkeiten das Verhalten anzupassen, resultiert oft in unangebrachten Reaktionen und Tätigkeitenoder
 - b. Frühe und progressive Veränderungen der Sprache, charakterisiert durch Probleme bei der allgemeinen Aussprache und beim Benennen, sowie Problemen mit Wortbedeutungen

2. Die oben erwähnten Defizite/Störungen verursachen signifikante Probleme bei gesellschaftlichen oder beruflichen Anforderungen und stellen einen deutlichen Leistungsverlust dar
3. Der Verlauf ist charakterisiert durch einen schleichenden Beginn und einen kontinuierlichen Leistungsabfall
4. Die oben erwähnten Defizite/Störungen werden nicht durch eine andere neurologische oder systemische Erkrankung hervorgerufen und sind auch nicht substanzinduziert
5. Diese Defizite treten nicht ausschließlich während eines Deliriums auf
6. Diese Defizite können nicht durch eine psychische Erkrankung erklärt werden [GRAHAM et al, 2005]

3.3 Morbus Parkinson

3.3.1 Epidemiologie

Morbus Parkinson (PD) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach Alzheimer. Das durchschnittliche Alter der Betroffenen liegt bei 60 Jahren. Weltweit leiden etwa 4 Millionen Menschen an der Parkinson-Krankheit. Männer und Frauen sind gleich stark betroffen, wobei eine leichte Erhöhung bei Männern zu verzeichnen ist. Die Prävalenz von PD wird in den Industrieländern bei Menschen über 60 Jahren bei 1-2% geschätzt und bei den über 85-jährigen bei 3-5%. [MARQUES et al, 2010] In den europäischen Ländern reicht die Prävalenzrate 65,6 - 12.500 pro 100.000 und die Inzidenz von 5 - 346 pro 100.000. In asiatischen Ländern ist die Prävalenz geringer. Dies ist auf die unterschiedliche Umweltexposition sowie auf die ethnischen Differenzen bezüglich genetischer Prädispositionsfaktoren zurückzuführen. [CHEN et al, 2010] In Österreich dürften etwa 20.000 Personen an PD erkrankt sein. Aufgrund von verbesserten Therapiemöglichkeiten konnte die Lebenserwartung bei PD-Patienten in den letzten Jahren gesteigert werden. Mit zunehmendem Alter ist jedoch das Risiko groß, zusätzlich an einer Demenz zu erkranken. Durch epidemiologische Untersuchungen wurde aufgezeigt, dass durchschnittlich 40 % der von PD betroffenen Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Demenz entwickeln, das entspricht etwa 6.500 – 8.000 PD-Patienten. [ASENBAUM-HANKE et al, 2005]

3.3.2 Pathophysiologie

Morbus Parkinson ist eine langsam fortschreitende neurologische Erkrankung. Sie zählt zu den degenerativen Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems.

In der wissenschaftlichen Literatur wird PD unter dem Oberbegriff „Parkinson-Syndrom“ geführt und wird in 4 Gruppen unterteilt:

1. Idiopathisches bzw. primäres (ca. 75%) Parkinson-Syndrom (IPS)
2. Familiäre Formen des Parkinson-Syndroms
3. Symptomatisches bzw. sekundäres Parkinson-Syndrom
4. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen ("atypische Parkinson-Syndrome")

[LEITLINIEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, 2008]

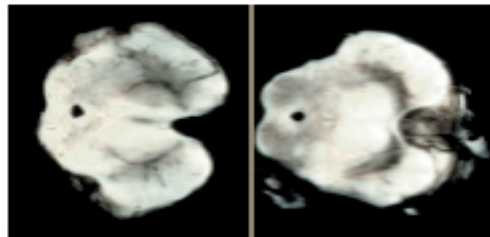
Tabelle 3: Detaillierte Klassifikation der Parkinson-Syndrome [HACKE W, 2010]

Idiopathische Parkinson-Syndrom (Parkinson-Krankheit)	<ul style="list-style-type: none"> - Akinetisch-rigider Typ - Äquivalenz-Typ - Tremordominanz-Typ - Monosymptomatischer Ruhetremor
Familiäre Formen des Parkinson-Syndroms	
Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> - Vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie) - Normaldruckhydrozephalus - Medikamenteninduziert: Klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin, Lithium, Kalziumantagonisten (Cinnarizin, Flunarizin), Valproinsäure, - Posttraumatisch - Toxininduziert (z.B. Kohlenmonoxid, Mangan) - Metabolisch (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)
Parkinson-Syndrome im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome)	<ul style="list-style-type: none"> - Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSAP) oder zerebellärer Typ (MSA-C) - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) - Kortikobasale Degeneration (CBD) - Spinozerebelläre Atrophien - Demenz von Lewy-Körper-Typ (DLB)

PD zeigt unterschiedliche pathologische Prozesse in den Basalganglien. [AZIZI, 2010] Betroffene Patienten zeigen neuropathologisch einen Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra pars compacta des Mittelhirns und das Auftreten von Lewy-Körperchen und eosinophilen intrazytoplasmatischen Zelleinschlüssen aus amyloidartigen Fasern und dem präsynaptischen Protein α -Synuclein. [MARQUES et

al, 2010; JELLINGER KA, 2003] Diese Zelleinschlüsse treten in pigmentierten und nicht-pigmentierten Neuronen des Hirnstammes und der Stammganglien auf. Die Parkinson-Erkrankung ist eine multiple Systemerkrankung, die sowohl das dopaminerge nigrostriäre System, als auch andere Neuronensysteme mit biochemischen Schädigungen betrifft. [JELLINGER KA, 2003]

Abbildung 5: Degeneration der Dopamin-produzierenden Zellen bei PD
[<http://www.kompetenznetz-parkinson.de/Parkinson/broschure.html>]



Links: Parkinson-Patient, Rechts: Mittelhirn einer Kontrollperson; Man sieht eine Abnahme der Schwärzung in der Substantia nigra als Folge der Degeneration der Dopamin-produzierenden Zellen

3.3.3 Genetische Faktoren

Die Ätiologie der PD ist weitgehend unbekannt, nur einige wenige genetische Faktoren und Umweltfaktoren wurden als beeinflussend auf die Erkrankung bisher aufgedeckt. [TOULOUSE et al, 2008] Die Wahrscheinlichkeit an PD zu erkranken liegt in der Normalbevölkerung bei ca. 1%. Dagegen haben Familienangehörige von PD-Patienten ein doppelt so hohes Risiko. 5-10% der PD-Patienten haben eine genetisch monogen determinierte Form des IPS. In den meisten Fällen ist PD nicht durch Deletion oder Punktmutation eines Parkinson-Genes bedingt, sondern ist vielmehr polygenetisch bestimmt.[GERLACH et al, 2007]

Mehrere Gene und chromosomale Loci werden mit der familiären Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht und werden von PARK 1 bis PARK 16 eingestuft. [MARQUES et al, 2010] Diese chromosomalen Loci inkludieren sechs autosomal dominante (PARK 1/4, 3, 5, 8, 11 und 13), sechs rezessive (PARK 2, 6, 7, 9, 14, und 15), ein X-verknüpftes (PARK 12) und zwei Gene mit einer unbekannt Form der Transmission (PARK 10 und 16). [VAN DER VEGT et al, 2009; MARQUES et al, 2010]

Tabelle 4: Park loci [MARQUES et al, 2010]

Loci	Gene	Chromosomale Genorte	Form der Parkinson-Krankheit
PARK 1	SNCA	4q21	Autosomal dominant
PARK 2	Parkin	6q25.2-q27	Juvenil; Autosomal rezessiv
PARK 3	Unbekannt	2p13	Autosomal dominant
PARK 4	SNCA	4q21	Autosomal dominant
PARK 5	UCHL-1	4p14	Autosomal dominant; Idiopathisch
PARK 6	PINK-1	1p35-p36	Autosomal rezessiv
PARK 7	DJ-1	1p36	Autosomal rezessiv; Frühes Auftreten
PARK 8	LRRK2	12q12	Autosomal dominant; Idiopathisch
PARK 9	ATP13A2	1p36	Frühes Auftreten
PARK 10	Unbekannt	1p32	Idiopathisch
PARK 11	Unbekannt	2q36-q37	Autosomal dominant; Idiopathisch
PARK 12	Unbekannt	X	Familiär
PARK 13	HTRA2	2p13	Idiopathisch
PARK 14	PLA2G6	22q13.1	Juvenil, Autosomal rezessiv; Levodopa-responsiver Dystonie-Parkinsonismus
PARK 15	FBX07	22q12-q13	Frühes Auftreten; Autosomal rezessiv; Pyramidales Parkinson-Syndrom
PARK 16	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt

PARK 1 wird das krankheitsverursachende Gen, welches auf dem langen Arm des Chromosoms 4 liegt, bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine Punktmutation, d.h. ein Nukleotid ist in der DNA-Sequenz dieses Gens vertauscht. Dieses Gen ist zuständig für die Synthese von α -Synuclein und ist ein wichtiger Bestandteil der Lewy-Körperchen.

Bei sehr jungen Patienten, die bereits in der zweiten bzw. dritten Lebensdekade an einem IPS erkrankten, wurde das PARK 2 entdeckt. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Form des juvenilen Parkinsonismus. Das Genprodukt ist allerdings unbekannt. In diesem Fall spricht man von einem L-DOPA-sensitiven Parkinson-Syndrom. Die betroffenen Patienten weisen in der Substantia nigra keine Lewy-Körperchen auf, aber eine selektive Degeneration in der Substantia nigra pars compacta ist vorhanden. Aber der genaue Mechanismus des mit Parkin assoziierten Zelluntergangs von dopaminergen Neuronen konnte noch nicht aufgeklärt werden.

Die PARK 3 - Form bezeichnet einen weiteren Gendefekt, lokalisiert auf dem kurzen Arm des Chromosoms 2 und wird autosomal dominant vererbt. Auch hier ist das Genprodukt unbekannt. Nicht alle Personen, die dieses Gen in sich tragen, erkranken an PD. Neuropathologisch weisen betroffene Patienten einen Neuronenuntergang in der Substantia nigra pars compacta und in den Lewy-Körperchen auf.

PARK 4 wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt. Die Ursache dieses Gendefektes ist eine Triplikation von α -Synuclein. Neuropathologisch befinden sich deutlich vermehrt Lewy-Körperchen sowohl in der Substantia nigra, als auch im Kortex.

PARK 5, welches auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 liegt, wird auch autosomal-dominant vererbt. Patienten weisen einen Defekt des UCH-L1-Gens auf. UCH-L1 ist für den Abbau von polyubiquitinierten Proteinen zuständig. Es wird angenommen, dass aufgrund dieses Defektes zu wenig gebundenes Ubiquitin freigesetzt wird und dass es durch den entstandenen Ubiquitin-Mangel zur Akkumulation von Proteinen und somit zum Ausbruch der PD kommt.

PARK 6 ist auf einen Defekt in der PTEN-induzierten Kinase 1 (PINK) zurückzuführen. Diese Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und betrifft vor allem sehr junge Menschen. PINK ist ein mitochondriales Matrixenzym mit einer Proteinkinase-Aktivität.

Bei PARK 7 spricht man von einer Mutation von DJ-1. Diese Form der familiären Parkinson-Erkrankung ist sehr selten. PARK 8 beruht auf einem Defekt des leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK)-Gens. Die Funktion des LRRK ist weitgehend unerforscht. PARK 9 liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1. Die Krankheit kann bereits zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr auftreten und wird auch Kufor-Rabek-Syndrom genannt. PARK 10 liegt auch auf dem kurzen Arm von Chromosom 1, der Gendefekt konnte aber bisher nicht aufgedeckt werden. PARK 11 liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 2 und auch bei dieser Form wurde der Gendefekt noch nicht entdeckt [GERLACH et al, 2007], wie auch bei PARK 12, der auf dem X-Chromosom liegt. Bei PARK 13 handelt es sich um das Gen HTRA2. Es liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 2. PARK 14 und 15 liegen auf dem langen Arm von Chromosom 22 und PARK 16 ist noch weitgehend unbekannt. [MARQUES et al, 2010]

3.3.4 Diagnosekriterien und Symptomatik

Es gibt keine spezifischen Methoden um den Beginn bzw. die unterschiedlichen Stufen einer Parkinson-Erkrankung zu identifizieren. Die Diagnose basiert auf klinischen Zeichen und Symptomen. [VERNON et al, 2009]

PD ist charakterisiert durch 4 Kardinalsymptome:

- Bradykinese (langsame und eingeschränkte Bewegungen)
- Rigor (Muskelstarre)

- Ruhetremor (unwillkürliches, sich rhythmisch wiederholendes Zusammenziehen entgegenwirkender Muskelgruppen)
- Posturale Instabilität (mangelnde Stabilität der aufrechten Körperhaltung) [MARQUES et al, 2010]

Signifikant für PD ist ein ungleichförmiger Beginn dieser motorischen Symptome. Tremor ist das sichtbarste Zeichen dieser Erkrankung und resultiert aus Schwingungsbewegungen der agonistischen und antagonistischen Muskeln. Das Auftreten eines Tremors erfolgt charakteristisch in Ruhe, kann jedoch auch in Bewegung auftreten. Einen Ruhetremor findet man am häufigsten in den distalen Abschnitten der Gliedmaßen. In einem späteren Stadium können auch die Lippen, der Kiefer und die Zunge zusätzlich betroffen sein. Am Ende einer PD tritt der Tremor zurück und eine Bradykinese und Steifheit erfassen den Körper. Die Bewegungsarmut führt zur Unfähigkeit, Körperbewegungen auszulösen; die Bradykinese und die Hypokinese (ansteigende Muskelbewegungsamplitude) sind Abstufungen der Akinese. Ein weiteres Problem hinsichtlich der Bewegung stellt der eingeschränkte Gang dar. Durch den Verlust der Balancereflexe ist das Risiko für Stürze sehr hoch. Der typische Parkinson-Gang ist charakterisiert durch schlurfende, kleine Schritte, schwingende Arme und eine vorwärtsgekrümmte Körperstellung. [BARTELS et al, 2008]

Bei 20-40% der PD-Erkrankten kann auch eine Demenz auftreten, die meistens mit kognitiven Veränderungen einhergeht.

Bereits am Beginn einer PD können auch nicht-motorische Symptome auftreten: [BARTELS et al, 2008]

Tabelle 5: Nicht-motorische Parkinson-Symptome [JELLINGER KA, 2011]

Geruch	Hyposmie (Störung des Geruchssinnes)
Schlaf	REM Schlafstörung, Schlaflosigkeit, Tagesschläfrigkeit, Restless-Leg-Syndrom (Syndrom der unruhigen Beine)
Autonom	
Gastrointestinal	Dysphagie, Obstipation, Schluckstörung
Urogenitaltrakt	Harndrang, Nykturie, Pollakisurie, Harnverhaltung, Impotenz
Kardiovaskulär	Orthostatische Hypotonie, Ohnmacht
Haut	Talgfluss, Hyperhidrose
Atemwege	Dyspnoe, Stridor,
Sensorisch	Schmerz, Anormale Empfindungen,
Visuell	Doppelt- und Verschwommensehen, Leseschwierigkeiten,
Neuropsychiatrisch	Angst, Verhaltensstörung, visuospatiale Defizite, Apathie, Aggressionen, Enthemmung, Halluzinationen, Psychosen, Demenz

Die Diagnose einer PD konzentriert sich im Wesentlichen auf das klinische Bild. Ähnliche Symptome, die auch andere Erkrankungen betreffen könnten, müssen

ausgeschlossen bzw. berücksichtigt werden. Das Erkennen von nicht-motorischen Symptomen ist unerlässlich für eine wirksame Therapie. [AZIZI SA, 2010]

3.4 Chorea Huntington

3.4.1 Epidemiologie

Bei Chorea Huntington (HD) handelt es sich um eine autosomal dominant vererbare neurodegenerative Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch Verhaltensauffälligkeiten, Verlust der geistigen Fähigkeiten, unwillkürliche Bewegungen einschließlich Chorea und Dystonie, die zu einem progressiven Verlust bestimmter Funktionen und der Unabhängigkeit führen. Die Prävalenz liegt in kaukasischen Ländern bei 10 pro 100.000. In Ländern wie Afrika oder Japan ist die Prävalenz viel niedriger und liegt bei 0,5 pro 100.000 [BLOCK et al, 2010], im Westen Europas und Norden Amerikas bei 4-10 pro 100.000. [NAARDING et al, 2001] Die ersten Krankheitssymptome einer HD treten in einem Alter zwischen 30 und 50 Jahren auf. [ROOS et al, 2010] Die Dauer der Erkrankung erstreckt sich durchschnittlich zwischen 15 und 20 Jahren, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. [NAARDING et al, 2001; GALPERN et al, 2007]

3.4.2 Pathophysiologie

Pathologisch gesehen, handelt es sich bei HD um eine progressive Degeneration von striatalen, GABAergen, mittleren stacheligen Neuronen und kortikalen Projektionsneuronen mit einer jeweiligen Verschonung striataler Interneurone sowie einer Atrophie des Nucleus caudatus [GALPERN et al, 2007; MACCARRONE et al, 2007] Diese stacheligen Projektionsneuronen können in zwei Klassen auf Basis ihrer axonalen Projektion sowie deren dendritischen Größe, Physiologie und Expression von Dopaminrezeptoren und Peptiden unterteilt werden. [EIDELBERG et al, 2011]

Neuronale Funktionsstörungen in den klinischen prämanifesten Phasen der Erkrankung inkludieren: neuropathologische Veränderungen, markanten Zellverlust, Atrophie im Putamen (ein Teil des Corpus striatum in den Basalganglien) und Caudatus neostriatum und die Akkumulation cytoplasmatischer Einschlüsse und Nucleuseinschlüsse, welche

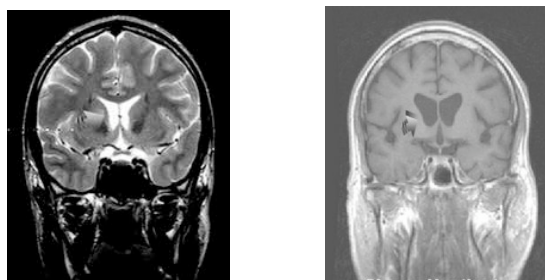
das mutierte Protein Huntingtin enthalten. [BLOCK et al, 2010] Huntingtin ist in allen Bereichen des Gehirns vertreten und ist ein Substrat für Proteasome. Das Endprodukt der Teilung des Huntingtins kann fibrilläre Aggregate im Nucleus oder Zytoplasma bilden, jedoch ist die Rolle dieser Aggregate, obwohl sie bei HD-Patienten nachgewiesen werden konnten, noch ungeklärt. [NAARDING et al, 2001]

Um die Schwere einer HD besser beurteilen zu können, hat der Neuropathologe J. P. VONSATTEL ein Einstufungssystem entwickelt. Es basiert auf der Vorlage der striatalen Degeneration in autopsierten Hirngeweben und klassifiziert HD in fünf unterschiedliche Grade von 0-4:

- *Grad 0* ist nach einer groben Untersuchung vom normalen gesunden Gehirn nicht zu unterscheiden; nach einer histologischen Untersuchung kann ein 30-40%iger neuronaler Verlust im Zentrum des Caudate nucleus festgestellt werden
- *Grad 1* zeigt eine Atrophie, Astroglie und einen neuronalen Verlust am Endstück und gelegentlich auch im Hauptkörper des Caudate nucleus
- *Grad 2 und 3* sind durch eine progressiv massive, striatale Atrophie gekennzeichnet
- *Grad 4* zeigt die schwerste Form der HD und inkludiert eine Atrophie sowie einen 95%igen neuronalen Verlust

Frühe neurologische Studien zeigten unter anderem, dass in Grad 3 und 4, Großhirnrinde, Globus pallidus, Thalamus, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra, weiße Substanz im Gehirn und Kleinhirn deutlich beeinträchtigt sind. Auch der Hypothalamus kann in einigen HD-Fällen verkümmert sein. [ZUCCATO et al, 2010]

Abbildung 6: Magnetresonanztomographische Aufnahmen einer Caudatus-Atrophie bei HD [http://www.charite.de/ch/neuro/klinik/patienten/ag_bewegungsstoerungen/index/info/Chorea_Huntington/Chorea_Huntington.htm]



Rechts: Caudatus-Atrophie (siehe Pfeil) an der schmaleren Taillierung bei Patienten mit HD, Links: Gesunde Vergleichsperson

3.4.3 Genetische Faktoren

Bei der Entstehung der typischen Hirnschäden bei HD verfolgen Forscher unterschiedliche Theorien. HD wird hervorgerufen durch eine Erweiterung des Basentriplets CAG (Cytosin, Adenin, Guanin) - Wiederholung im Huntingtin-Gen, welches eine Polyglutaminstrecke beim Amineterminus kodiert. [MUNOZ-SANJUAN et al, 2011] Die Erweiterung des Basentriplets erfolgt durch Mutation im Exon 1 des IT15-Gens des Huntingtin-Proteins, liegend auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4. Der genaue Mechanismus, wodurch Mutationen des Huntingtin-Gens HD verursachen, ist jedoch schwer zu erfassen. [GALPERN et al, 2007; KASPAROVA et al, 2006] Das gewöhnliche Huntingtin-Protein mit etwa rund 35 Glutamin-Wiederholungen ist wahrscheinlich antiapoptotisch. Das Wildtyp-Huntingtin, umgewandelt in ein konditionelles Modell, führt zu Bewegungsstörungen und zur striatalen sowie kortikalen Degeneration. Mutiertes Huntingtin tritt in den Zellkern ein, verliert die antiapoptotische Funktion, und bildet toxische Produkte. [UNDURTI et al, 2004] Das gewöhnliche IT15 Gen, enthält normalerweise 9 bis 35 Wiederholungen der DNA-Sequenz, bestehend aus Cytosin, Adenin und Guanin (CAG), welches für die Aminosäure Glutamin kodiert. Bei betroffenen HD-Patienten folgen 40-60 CAG-Wiederholungen hintereinander und führen somit zu einer mutierten Form des Huntingtin-Proteins, wo Glutamin dutzende Mal wiederholt wird. [CATTANEO et al, 2004; MACCARRONE et al, 2007] Dies wird vor allem durch ein Verrutschen der DNA-Polymerase bei der Replikation oder durch ein nichtreziprokes Crossing-over verursacht. Je häufiger sich diese Wiederholung ereignet, desto früher tritt die Erkrankung auf. Nicht alle Menschen dieses Genotyps entwickeln die Krankheit und auch nach einem Gentest sind keine definitiven Vorhersagen möglich. [WALKER et al, 2007]

3.4.4 Diagnosekriterien und Symptomatik

Die Konsequenz des Tragens einer Chorea Huntington-Mutation bedeutet eine massive Neurodegeneration des Gehirns, charakterisiert durch einen prävalenten Verlust von efferenten, mittleren, stacheligen Neuronen im Striatum der Basalganglien, der für die typischen Symptome der HD verantwortlich ist. [ZUCCHATO et al, 2010] Die bedeutendsten Symptome einer HD sind choreatische (=unwillkürliche) Bewegungen, Dystonie, Demenz und psychische Störungen. Die neurologischen Zeichen umfassen

Störungen der Augenmuskulatur, spontane Bewegungserregungen, Schwierigkeiten beim Stehen und Gehen. Die Endphase der Erkrankung ist durch einen Gewichtsverlust geprägt. Die typischen Symptome der juvenilen Form einer HD sind Hypokinese, Steifheit und kognitive Störungen. In 50% der Fälle tritt auch eine Epilepsie auf. [NAARDING et al, 2001; ROOS et al, 2010] Weitere Symptome können sein: Beeinträchtigungen beim Ausführen von Aufgaben, Erinnerungslücken, Aufmerksamkeitsdefizite, Impulsivität, Verlust der Motiviertheit und der Selbstfürsorge, emotionale Labilität und eine erhöhte Neigung zu Depressionen. [MUNOZ-SANJUAN et al, 2011] Verletzungen, hervorgerufen durch schwere Stürze, sowie mangelhafte Ernährung, Infektionen, Erstickungsanfälle und Entzündungen können zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Viele der HD-Patienten erliegen an einer Aspiration der Lunge aufgrund von Schluckstörungen. [ZUCCATO et al, 2010]

Die Diagnose stützt sich auf klinische Symptome und Zeichen. [ROOS et al, 2011] Neben der klinischen Symptomatik, besteht die Möglichkeit eines molekulardiagnostischen Verfahrens. Durch eine DNA-Untersuchung entnommener Blutproben wird festgestellt, ob beim Patienten eine Huntington-Mutation vorliegt. Personen, die aufgrund einer Huntington-Krankheit innerhalb der Familie ein erhöhtes Risiko haben Genträger zu sein, können diese molekulargenetische Untersuchung durchführen lassen. Durch diese prädiktive molekulargenetische Diagnostik kann man zwar feststellen, ob jemand das Huntington-Gen in sich trägt, spricht aber nicht für eine bereits vorhandene Erkrankung. Die prädiktive Diagnostik kann auch bei einer bestehenden Schwangerschaft als Pränataldiagnose eingesetzt werden, um festzustellen, ob das Kind im Mutterleib Genträger ist oder nicht. [DEUTSCHE HUNTINGTON HILFE e.V., o.J.]

3.5 Amyotrophe Lateralsklerose

3.5.1 Epidemiologie

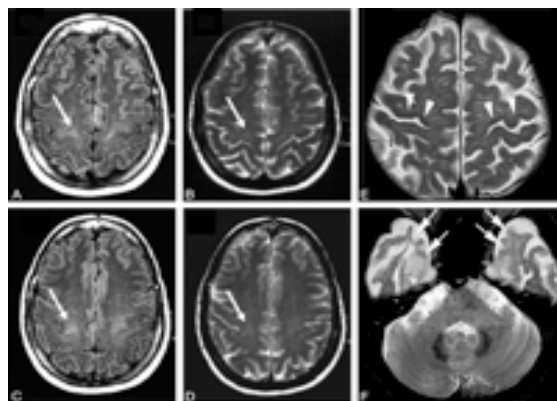
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems. 85-90% der Fälle treten sporadisch auf, nur eine Minderheit von 5-10% hat einen genetischen Hintergrund. [PATEL et al, 2009] Die Inzidenz der ALS liegt weltweit bei 1 pro 100.000. Epidemiologische Studien weisen auf eine dramatische Zunahme der Neuerkrankungen hin, was wahrscheinlich auf Umweltfaktoren sowie auf

bessere Diagnosekriterien zurückzuführen ist. ALS beginnt in einem durchschnittlichen Alter von 50 Jahren, kann aber auch jüngere Menschen betreffen. [CARRI et al, 2003] Männer zeigen bei der sporadischen Form der ALS eine höhere Inzidenz als Frauen, bei der familiären Form ist die Inzidenz bei beiden Geschlechtern gleich. Die Inzidenz von ALS liegt in Europa bei 2-16 pro 100.000. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der sporadischen Form von ALS liegt zwischen 58 und 63 Jahren, bei der familiären Form zwischen 47 und 52 Jahren. Die Inzidenz steigt dramatisch ab einem Alter von 80 Jahren an. [KIERNAN et al, 2011]

3.5.2 Pathophysiologie

Die pathologischen Kennzeichen dieser Erkrankung sind eine selektive und progressive Atrophie der Neuronen im Corticospinaltrakt, das Anschwellen von Perikarien und proximalen Axonen und die Gegenwart von Bunina-Körperchen (eosinophile, intrazelluläre Aggregate von dichtem, granularem, proteinösem Material, immunreaktiv für lysosomalen Cystein-Proteinase-Inhibitor Cystatin C), axonalen Sphroiden und Einschlüssen. Diese pathologischen Eigenschaften sind Folge der Degeneration der oberen Motoneuronen, motorischen Nervenzellen in der motorischen Hirnrinde und der unteren Motoneuronen, sogenannte Vorderhornzellen, im Hirnstamm oder Rückenmark. Die Endphase der Erkrankung ist gekennzeichnet durch erheblichen Verlust großer myelinisierter Fasern im Corticospinaltrakt und ventralen Nervenwurzeln. [PATEL et al, 2009; STRONG et al, 2003]

Abbildung 7: Magnetresonanztomographische Aufnahmen des Gehirns von Patienten mit ALS [AGOSTA et al, 2010]



MR-Bilder eines 66-jährigen (A-D) bzw. eines 58-jährigen ALS-Patienten (E-F): Die Bilder zeigen Veränderungen (Hyperintensität) im Corticospinaltrakt.

3.5.3 Genetische Faktoren

Bei 5-10 % der betroffenen Patienten handelt es sich um die familiär vererbare Form der ALS. Bei mehreren Genen oder Kandidatengen konnte eine Verbindung zur familiären ALS nachgewiesen werden. [EISEN et al, 2009]

Tabelle 6: Bekannte erbliche oder familiäre Varianten der ALS [EISEN et al, 2009]

Bezeichnung	Vererbungsmodus	Chromosom	Gen
ALS1	Autosomal dominant/rezessiv	21	SOD1
ALS2	Autosomal rezessiv (juvenil)	2	ALSIN
ALS3	Autosomal dominant	18	-
ALS4	Autosomal dominant (juvenil)	9	SENATAXIN
ALS5	Autosomal rezessiv (juvenil)	15	-
ALS6/FTD	Autosomal dominant	16	-
ALS7	Autosomal dominant	16	-
ALS8	Autosomal dominant	20	VAPB
ALS-FTD	Autosomal dominant	9	TDP-43
ALS10	Autosomal dominant	2	DYNACTIN
ALS11	Unbekannt	14	Angiogenin

Mutationen in SOD1 (kodiert Kupfer/Zink Ionen-bindende Superoxiddismutase), TDP (TDP-43; kodiert TAR-DNA-bindendes Protein), FUS (kodiert Verschmelzung in Sarkomen), ANG (kodiert Angiogenin, Ribonuclease, RNase A Familie 5) und OPTN (kodiert Optineurin) sind für die klinischen Phänotypen verantwortlich. SOD1-Mutationen induzieren eine „toxic gain of function“. TDP-43 und FUS sind multifunktionale Proteine und sind involviert in die Genexpression und Genregulation, einschließlich Transkription, RNA-splicing, Transport und Translation. Weiters spielen TDP-43 und FUS in der Verarbeitung der kleinen regulatorischen RNAs und in der RNA-Reifung eine Rolle. ANG ist ein Hypoxie-verantwortliches Gen, welches die RNA-Transkription reguliert. OPTN ist das verursachende Gen des primären Offenwinkelglaukoms, und OPTN-Mutationen heben die Unterdrückung der NFκB-Aktivität auf und verändern die zytoplasmatische Distribution von Optineurin. SOD1-Mutationen sind für 12-23% der familiären und 2-3% für die sporadische ALS verantwortlich; TDP für 5-10% der familiären ALS, FUS für 4% und ANG für 1%. [LISCIC et al, 2011; KIERNAN et al, 2011]

3.5.4 Diagnosekriterien und Symptomatik

Unter dem Begriff „Amyotrophe Lateralsklerose“ werden Erkrankungen zusammengefasst, die durch Symptome der Degeneration des oberen und des unteren Motoneurons gekennzeichnet sind und zu einer fortschreitenden Schwäche der Bulbär-, Extremitäten-, Thorax- und Abdominalmuskulatur führen. [KOLLEWE et al, 2008] Die klinische Symptomatik ist geprägt durch eine Kombination von spastischen und atrophischen Lähmungen der Muskulatur.

Abhängig von den initialen Symptomen wird zwischen einem spinalen oder bulbären Krankheitsbeginn unterschieden:

- Spinaler Krankheitsbeginn: Muskelschwäche der oberen und unteren Extremitäten, Ungeschicklichkeit durch Atrophie der Handmuskulatur, Gangunsicherheit, Muskelkrämpfe und Faszikulationen
- Bulbärer Krankheitsbeginn: Sprech- und Schluckbeschwerden [GRÜN et al, 2009]

Weitere Symptome sind Gewichtsverlust, Krampfanfälle, Muskelschwund, emotionale Labilität, Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit in Form einer FTD, spastische Lähmungen, Dysarthrie und Dysphagie. Neben diesen Krankheitssymptomen können noch Störungen der Atemwegsfunktionen wie Hypoventilation, Dyspnoe oder Pneumonie auftreten. [KIERNAN et al, 2011]

Wird bei einem Patienten ALS diagnostiziert, muss das heterogene Erscheinungsbild der ALS berücksichtigt werden, da es gerne von anderen Syndromen maskiert wird und es dadurch zu Fehldiagnosen kommen kann.

Tabelle 7: Diagnostische Kriterien der ALS [KOLLEWE et al, 2008]

Die Diagnose der ALS erfordert die Anwesenheit von:
- Zeichen des unteren Motoneurons (lower motor neuron)
- Zeichen des oberen Motoneurons (upper motor neuron)
- Symptomprogression
Die Diagnose der ALS erfordert die Abwesenheit von:

<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilitätsstörungen - Sphinkterdysfunktion - Visusstörungen - Autonome Störungen - Zeichen einer Fehlfunktion der Basalganglien - Symptome einer Demenz vom Alzheimer-Typ - ALS-„ähnliche“ Syndrome
Die Diagnose der ALS wird unterstützt durch:
<ul style="list-style-type: none"> - Faszikulationen in einer oder mehreren Regionen - Neurogene Auffälligkeiten im Elektromyographen - Normale motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten - Abwesenheit von Leitungsblöcken

4 Oxidativer Stress

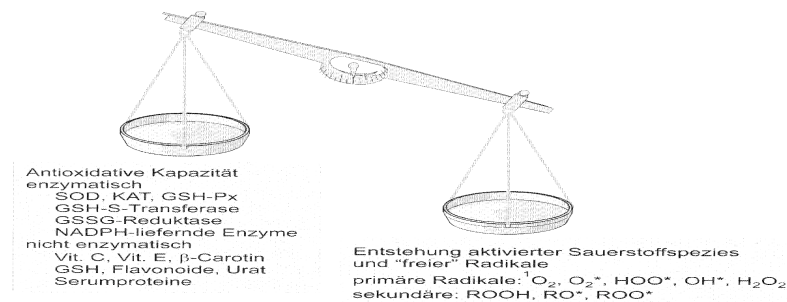
Das Gehirn eines Erwachsenen besitzt 10^{11} - 10^{12} Neuronen, welche durch doppelt so viele Neurogliazellen unterstützt und geschützt werden. Es gibt mehrere Typen von Gliazellen, Oligodendrozyten, Mikroglia und Astrozyten. Gliazellen galten lange als Versorger der strukturellen Unterstützung, um den Metabolismus zu unterstützen und um den Schutzneuronen zu helfen. Neue Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Gliazellen, insbesondere Astrozyten, eine anspruchsvolle neuronartige Rolle spielen. [EMERIT et al, 2004] Mikroglia sind ansässige Phagozyten des Zentralnervensystems und können umgehend auf Gehirnverletzungen unterschiedlicher Natur reagieren, das reicht von Krankheitserregern über aggregierte Proteine bis hin zu subtilen Änderungen in ihrem Mikroumfeld. [LEE MOSLEY et al, 2006]

Das Endothelium der kleinen Blutgefäße des Gehirns ist weitaus weniger durchlässig für Moleküle als andere vaskuläre Endothelien, obwohl essentielle Moleküle wie Glukose und die meisten fettlöslichen Moleküle dennoch durchdringen können. Zahlreiche andere Moleküle werden vom Gehirn ausgeschlossen und zwar von der sogenannten Blut-Hirn-Schranke. Die Blut-Hirn-Schranke grenzt auch zirkulierende Phagozyten vom gesunden Gehirn ab. Bei diesen anatomischen Besonderheiten und deren Physiologie, ist das Zentralnervensystem speziell empfindlich gegenüber oxidativem Stress.

Das Gehirn repräsentiert eines der wichtigsten Bereiche der geriatrischen Probleme. Ein wesentliches Problem beim alternden Gehirn ist die Bandbreite von ersten Erinnerungsverlusten und kognitiven Störungen bis hin zur schweren Demenz. Oxidativer Stress, mitochondriale Funktionsstörungen sowie neurologische Prozesse, die zum neuronalen Zelltod führen, sind Merkmale eines alternden Gehirns. [EMERIT et al, 2004]

Das Altern kann als ein progressiver unvermeidlicher Prozess betrachtet werden und kann teilweise mit der Akkumulation oxidativer Schäden in Biomolekülen in Verbindung gebracht werden. Übereinstimmend mit dieser Theorie ist die Annahme, dass oxidative Schäden in Nukleinsäuren, Lipiden, Proteinen oder Kohlenhydraten auf eine Störung der Prooxidant-Antioxidant-Balance des Organismus zurückzuführen sind. [MARIANI et al, 2005]

Abbildung 8: Oxidativer Stress [ELMADFA et al, 2004]



Oxidativer Stress entsteht, wenn die Produktion Freier Radikale oder deren Produkte über den antioxidativen Verteidigungsmechanismen liegt. Oxidativer Stress, der letztendlich aus einer erhöhten Bildung von Wasserstoffperoxid und vom Sauerstoff abgeleiteten Freien Radikale resultiert, kann biologische Moleküle zerstören und die Abfolge von Ereignissen initiieren, einschließlich einer Funktionsstörung der mitochondrialen Atmung, Exozitotoxizität, ein fataler Anstieg des zytosolischen Kalziums, und ist deshalb ein wesentlicher Faktor der Zytopathologie neurodegenerativer Erkrankungen. Die Bildung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) während der Anfangsphase der Proteinaggregation kann ein häufiger, fundamentaler, molekularer Mechanismus der zugrunde liegenden Pathogenese der oxidativen Schädigung, Neurodegeneration und des Zelltodes in unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen sein. Der kumulative oxidative Stress, die unterbrochene mitochondriale Atmung und die mitochondriale Schädigung werden assoziiert mit der Begünstigung des Zelltodes und der Degeneration. [JELLINGER KA, 2007]

Drei Molekülgruppen vermitteln die meisten Reaktionen, die zum oxidativen Stress führen: Freie Radikale, reaktive Sauerstoff- und reaktive Stickstoffspezies.

Freie Radikale sind Moleküle, die ein ungepaartes Elektron besitzen. [SORG et al, 2004] Ungepaarte Elektronen agieren als Elektronenakzeptoren anderer Moleküle und bewirken ihre Oxidation. Die häufigsten zellulären Freien Radikale sind Hydroxylradikale, Superoxidradikale und Stickoxide (NO). [MIGLIORE et al, 2009] Die Menge der Produktion der Freien Radikale wird durch die Balance vieler anderer Faktoren bestimmt, während der Ursprung der ROS-Bildung hauptsächlich durch Mitochondrien während des Elektronentransports in der oxidativen Phosphorylierungskette erfolgt. [MARIANI et al, 2005]

Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species - ROS) – Sauerstoffradikale, reaktive Sauerstoffspezies sowie auch Stickstoffspezies, sind Produkte des normalen zellulären Metabolismus. Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies sind dafür bekannt, eine zweifache Rolle als schädliche und günstige Spezies zu spielen, da sie entweder gesundheitsschädlich oder gesundheitsförderlich auf lebende Systeme wirken können. [VALKO et al, 2006] Günstige Effekte von ROS entstehen bei niedrigen bzw. moderaten Konzentrationen und umfassen physiologische Funktionen in der zellulären Antwort.

Vom Sauerstoff abgeleitete Radikale repräsentieren die wichtigste Klasse der in lebenden Systemen gebildeten Radikalspezies. Molekularer Sauerstoff (Disauerstoff) hat eine einmalige Elektronenkonfiguration und ist selbst ein Radikal. Durch das Hinzufügen eines Elektrons an Disauerstoff kommt es zur Bildung des Superoxidanionradikals ($O_2\cdot^-$). [VALKO et al, 2007] Superoxidanion, welches entweder durch metabolische Prozesse oder durch die folgende Sauerstoffaktivierung, ausgelöst durch physikalische Bestrahlung, gebildet wird, wird als primäre ROS betrachtet und kann zusätzlich durch Interaktion mit anderen Molekülen zur Bildung von sekundären ROS, entweder direkt oder vorherrschend durch Enzym- oder Metall-katalysierte Prozesse führen. [VALKO et al, 2005]

Die Produktion von Superoxid erfolgt meistens innerhalb der Mitochondrien einer Zelle. [VALKO et al, 2007] Die mitochondriale Elektronentransportkette ist die Hauptquelle von Adenosintriphosphat in Säugetierzellen und ist essentiell für das Leben. Während der Energieübertragung, sickert eine kleine Anzahl an Elektronen vorzeitig zum Sauerstoff durch, bildend das sauerstofffreie Radikal Superoxid, welches in die Pathophysiologie diverser Erkrankungen verwickelt ist. Superoxid wird sowohl vom Komplex I als auch vom Komplex III der Elektronentransportkette gebildet, und ist es einmal in seiner anionischen Form, ist es zu stark aufgeladen, um die innere Mitochondrienmembran zu überqueren. [MULLER et al, 2004]

Das Hydroxylradikal $\cdot OH$, ist die neutrale Form des Hydroxidions und besitzt eine hohe gefährliche Reaktivität. Produziert in vivo, reagiert $\cdot OH$ nahe des Ortes seiner Entstehung. [VALKO et al, 2007] Der Redoxstatus der Zelle steht im direkten Zusammenhang mit Eisen- und Kupferredoxpaaren und wird innerhalb strenger physiologischer Grenzen aufrechterhalten. Unter stressigen Konditionen setzt ein Überschuss an Superoxid „freies“ Eisen aus eisenhaltigen Molekülen frei. Die Freisetzung von Eisen durch Superoxid wurde in [4Fe-4S]-clusterhaltigen Enzymen der Dehydratase-Lyase-Familie gezeigt. Das freigesetzte Fe^{2+} kann an der Fentonreaktion

teilnehmen, resultierend in der Bildung von hochreaktiven Hydroxylradikalen. Unter stressigen Konditionen agiert $O_2^{\bullet-}$ als ein Oxidant für [4Fe-4S]-clusterhaltige Enzyme und ermöglicht die $\bullet OH$ -Produktion von H_2O_2 durch das Verfügbarmachen von Fe^{2+} für die Fentonreaktion. [VALKO et al, 2005] Das Superoxidradikal beteiligt sich an der Haber-Weiss-Reaktion, welche die Fentonreaktion und die Reduzierung von Fe^{3+} kombiniert und dadurch Fe^{2+} und Sauerstoff hervorbringt ($Fe^{3+} + O_2^{\bullet-} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$). Die Fe-S Cluster enthalten auch Eisenreaktionselement-bindende Proteine (IRE-BP). Diese Fe-S Cluster wurden als die Region der Proteine aufgefasst, welche den intrazellulären Eisenspiegel wahrnimmt und dementsprechend die Leistungsfähigkeit von IRE-BP für die Interaktion mit Eisenreaktionselementen verändert. In eisenreichen Zellen gebildetes IRE-BP hat Aconitaseaktivität. In Säugetierzellen sind Oxidantien dazu befähigt, zytosolische Aconitase in aktives IRE-BP umzuwandeln, wodurch die Konzentration an „freiem“ Eisen intrazellulär ansteigt.

Weitere reaktive Radikale, abgeleitet vom Sauerstoff, welche in lebenden Systemen gebildet werden können, sind Peroxylradikale ($ROO\bullet$). Das einfachste Peroxylradikal ist die protonierte Form $HOO\bullet$ und wird als Hydroperoxyl- bzw. Perhydroxylradikal bezeichnet. [VALKO et al, 2007] Peroxylradikale werden vorwiegend während der Lipidperoxidation gebildet, die durch die Entnahme eines Wasserstoffatoms aus ungesättigten Lipiden initiiert wird. [CUI et al, 2004] Es wurde nachgewiesen, dass Hydroperoxylradikale die Fettsäurenperoxidation über zwei parallel laufende Wege initiieren: der Fettsäuren-Hydroperoxid($LOOH$)-unabhängige und der $LOOH$ -abhängige Weg. Xanthinoxidase (XO) und Xanthindehydrogenase (XD) sind nicht verwandelbare Formen des gleichen Enzyms Xanthinoxidoreduktase (XOR). Im Purinkatabolismus, katalysiert XOR die oxidative Hydroxylierung von Hypoxanthin zu Xanthin und anschließend Xanthin zur Harnsäure. Die Harnsäure agiert als ein potenter Antioxidant und Fänger freier Radikale. Somit übernimmt XOR eine wichtige Funktion als ein zelluläres Abwehrenzym gegen oxidativen Stress. XO und XD synthetisieren zahlreiche ROS und RNS. Die Synthese sowohl von Antioxidantien als auch von freien Radikalen macht XOR zu einem wichtigen schützenden Regulator des zellulären Redoxpotentials.

Superoxid, produziert von Mitochondrien, kann zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2) reduziert werden, welches auch von Peroxisomen gebildet wird. [CHINTA et al, 2008] Der Sauerstoffverbrauch in den Peroxisomen führt zur H_2O_2 -Produktion, welches zur Oxidation diverser Moleküle verwendet wird. [VALKO et al, 2007] Peroxisomen enthalten auch CAT (Catalase), welches Wasserstoffperoxid zersetzt und vermutlich die Akkumulation der toxischen Verbindung verhindert. [CHINTA et al, 2008; VALKO et

al, 2007] Weiters hält es die empfindliche Balance in Bezug auf die jeweiligen Konzentrationen und Aktivitäten dieser Enzyme aufrecht, um keine effektive Erzeugung der ROS zu gewährleisten. [VALKO et al, 2007] Unter pathologischen Bedingungen können Peroxisomen zerstört werden und somit auch deren H_2O_2 -verbrauchenden Enzyme herunterreguliert werden, H_2O_2 wird daraufhin ins Zytosol freigesetzt, was oxidativen Stress zur Folge hat. [CHINTA et al, 2008; VALKO et al, 2007]

Reaktive Stickstoffspezies (reactive nitrogen species – RNS) – $NO\bullet$ ist ein kleines Molekül, besitzt ein ungepaartes Elektron und ist somit ein Radikal. Es wird in biologischen Geweben von spezifischen NO-Synthasen gebildet, welche Arginin zu Citrullin metabolisieren. $NO\bullet$ ist ein ergiebig reaktives Radikal, welches als ein wichtiges oxidierendes biologisches Signalmolekül in einer Vielzahl von physiologischen Prozessen agiert, einschließlich Neurotransmission, Blutdruckregulation, Abwehrmechanismen, Relaxation glatter Muskeln und Immunregulation. $NO\bullet$ besitzt eine große Stabilität in der Umwelt mit einer geringen Sauerstoffkonzentration. Es ist in wässrigen und fettigen Medien löslich und kann durch das Zytoplasma und die Plasmamembranen diffundieren. Weiters hat es Einfluss auf die neuronale Übertragung sowie auf die synaptische Plastizität im Zentralnervensystem. Im extrazellulären Milieu reagiert $NO\bullet$ mit Sauerstoff und Wasser, um Nitrat- und Nitrit-Anionen zu bilden.

Die Überproduktion von RNS wird nitrosativer Stress genannt. Nitrosativer Stress kann zu Nitrosierungsreaktionen führen, welche die Proteinstruktur verändert und ihre normale Funktion hemmt. Zellen des Immunsystems produzieren das Superoxidanion und NO, während oxidativer Burst (Freisetzung von ROS) im Rahmen inflammatorischer Prozesse ausgelöst wird. Unter diesen Bedingungen können NO und Superoxidanion zusammen reagieren, um signifikante Mengen von einem oxidativ aktiveren Molekül zu bilden, Peroxynitritanion ($ONOO^-$), ein starkes Oxidationsmittel, welches DNA-Fragmentierung und Lipidoxidation verursacht. [VALKO et al, 2007]

Eine Vielzahl der ROS wird im Rahmen eines normalen Metabolismus in den biologischen Systemen gebildet und sie übernehmen eine Reihe von wichtigen physiologischen Funktionen. Aber ihre Anhäufung über den Bedarf der Zellen hinaus, kann möglicherweise zur Zerstörung von Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren führen. [MIGLIORE et al, 2009] Proteinoxidation führt zum Verlust der Funktion des frühzeitigen Proteasomabbaus. Lipidperoxidation, die vorwiegend in der

Plasmamembran oder im Stratum corneum auftritt, ändert die physikalischen Eigenschaften der Zellmembranen oder der Epidermis und nebenbei die biologischen Funktionen. Eine Oxidation der DNA kann zu Genmutationen führen und somit eine abnormale Proteinsynthese, eine veränderte Genexpression, eine Apoptose und den Zelltod herbeiführen. [SORG et al, 2004]

Mehrere Gewebe, speziell das Gehirn, sind aufgrund ihres erhöhten Sauerstoffverbrauchs und der daraus folgenden Erzeugung großer Mengen an ROS, viel mehr anfälliger für oxidativen Stress. Das Gehirn benutzt ein Fünftel des vom Körper verbrauchten Sauerstoffs, obwohl es nur 5% des Körpergewichts ausmacht. Darüber hinaus, betrifft eine oxidative Schädigung eher das Gehirn, weil es im Vergleich zu anderen Geweben eine geringere Aktivität antioxidativer Enzyme wie Glutathionperoxidase oder Catalase vorweist und ist reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs), die sehr anfällig für eine Lipidperoxidation sind. Das Gehirn besitzt auch eine große Anzahl an Metallen, wie etwa Eisen, ein potenter Katalysator bei der ROS-Bildung. [MIGLIORE et al, 2009]

4.1 Oxidativer Stress und das alternde Gehirn

Das Nervensystem ist besonders den schädlichen Auswirkungen der ROS ausgesetzt. Während des normalen Alterns, lässt das Gehirn morphologische und funktionale Modifikationen zu, auswirkend auf Dendritenbäume und Synapsen, Neurotransmission, Zirkulation und Metabolismus, welche sich bei der Änderung der Motor- und Sensoriksysteme, Schlaf-, Erinnerungs- und Lernprozesse widerspiegeln. Unter den neuronalen Veränderungen, die beim Altern des Gehirns stattfinden, können Verminderungen der Kalzium-Hämostase und Verminderungen in der Sensitivität der katecholaminergen, dopaminergen, cholinergen und opioiden Systeme gezählt werden. Langfristiger oxidativer Stress, mitochondriale Funktionsstörungen und Entzündungsreaktionen sind die Hauptfaktoren.

8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ist ein Hydroxylradikal zerstörendes Guaninnukleotid, exzidiert aus der DNA durch Endonuklease-Reparaturenzyme und ist der meist verwendete Biomarker bei der oxidativen DNA-Änderung. Hohe Konzentrationen von 8-OHdG wurden in der nuklearen DNA (nDNA) und in der mitochondrialen DNA (mtDNA) in post-mortem Gehirnen von alternden Personen entdeckt. Die mtDNA scheint von dieser Zerstörung häufiger betroffen zu sein als die nDNA.

Die Lipidperoxidation nimmt beim oxidativen Stress eine zentrale Rolle ein und kann durch zahlreiche Methoden einschließlich der Quantifizierung von primären und sekundären Peroxidation-Endprodukten beurteilt werden. Malondialdehyd und 4-Hydroxy-2-Nonenal, zwei Aldehydmarker der Lipidperoxidation, steigen mit zunehmendem Alter sowohl im Zytoplasma der Neuronen und Astrozyten als auch in okulomotorischen Neuronen an.

Eine weitere Rolle spielt auch die Proteinoxidation im alternden Gehirn. Studien zeigen, dass es zu einem Anstieg oxidierter Proteine kommt, gemessen an Untersuchungen von Proteincarbonylgruppen in menschlichen Großhirnrinden. Die oxidative Inaktivierung der Enzyme ist ein weiterer Hinweis für eine alters-abhängige oxidative Zerstörung der Proteine. Das Proteasom ist eine große intrazelluläre Protease, präsent in allen Zellen des Zentralnervensystems, welches für den Großteil des intrazellulären Proteinabbaus zuständig ist. Gegenwärtige Studien weisen darauf hin, dass Änderungen der Proteasomaktivität während des Alterungsprozesses auftreten können. Altersbezogene Veränderungen der proteolytischen Prozesse können offensichtlich zu einem Anstieg der Proteinoxidation, Proteinaggregation und Neurodegeneration des alternden Zentralnervensystems beitragen. [MARIANI et al, 2005]

Ein oxidativer Schaden im hohen Maße betreffend die DNA, Lipide und Proteine wurden in post-mortem Geweben von Patienten mit PD, AD, ALS und ähnlichen Erkrankungen gefunden. [JELLINGER KA, 2007] Es stellt sich jedoch die Frage, ob der oxidative Stress bereits eine Rolle am Beginn bzw. beim Verlauf der Pathologie spielt oder nur eine Konsequenz der Neurodegeneration darstellt. Aktuelle Wissenschaftsliteraturen weisen darauf hin, dass der Verlust der Neuronen bei solchen Erkrankungen aus einem komplexen Zusammenspiel zwischen oxidativer Schädigung, exozytotischer Stimuli, Funktionsstörungen entscheidender Proteine und genetischen Faktoren resultiert. Aufgrund der hohen Stoffwechselrate wird angenommen, dass das Gehirn besonders empfindlich gegenüber ROS ist und die Effekte des oxidativen Stresses auf „postmitotische Zellen“ wie Neuronen könnten zunehmen. Die Peroxidation von zellulären Membranlipiden erzeugt reaktionsfreudige Aldehyde, wie 4-Hydroxy-2-nonenal (HNE). Eine erhöhte Konzentration von HNE wurde unter anderem in der AD-, PD- und ALS-Pathologie nachgewiesen. [MIGLIORE et al, 2005] Eine weitere Methode für das Erfassen der Lipidperoxidation ist die Konzentration von Malondialdehyd (MDA), welches sich aus dem Freie-Radikal-induzierten oxidativem Stress mehrfach ungesättigter Fettsäuren erhebt. [BOKOV et al, 2004] In der EVA (Etude du Vieillissement Arteriel)-Studie wurden Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS) gemeinsam mit einigen Antioxidantien im Plasma gemessen, um zu eruieren, ob eine kognitive Beeinträchtigung bei älteren Menschen mit

systemischem, oxidativem Stress assoziiert werden kann. Probanden mit erhöhten TBARS-Werten hatten ein erhöhtes Risiko für einen kognitiven Verfall, ebenso bei Probanden mit niedrigen Selen- und Carotinoidwerten im Plasma und niedrigen Vitamin E-Konzentrationen in Erythrozyten. [JUNQUEIRA et al, 2004]

Toxische Interaktionen zwischen reaktiven Transitionsmetallen und Freien Radikalen werden durch reduziertes Glutathion (GSH) reguliert. Störungen des GSH-Metabolismus wurden bei neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen, im Zusammenhang mit Abnormalitäten der Kupfer-Hämostase und Redoxbalance. Oxidative Schäden konnten bereits in frühen Phasen der AD, PD und anderen neurodegenerativen Prozessen gezeigt werden, aber auch bei normal alternden Menschen. Oxidative Schäden der nuklearen und mitochondrialen DNA spielen weiters eine entscheidende Rolle in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen.

Konvergierende Forschungslinien haben potentielle, häufig pathogene Mechanismen, die vielen unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen zugrunde liegen, aufgedeckt. Diese inkludieren:

1. Abnorme Proteindynamik mit Proteinefehlfaltung, mangelhafte Proteindegradierung und -aggregation
2. Oxidativer Stress und Bildung Freier Radikale/ROS
3. Beeinträchtigte bioenergetische und mitochondriale Funktionsstörungen
4. Fragmentierung neuronaler Golgi-Apparate
5. Unterbrechung des zellulären/axonalen Transports
6. Aktionen und Mutationen molekularer Chaperone
7. Beeinträchtigung der Neurotrophine
8. „neuroinflammatorische“ bzw. neuroimmune Prozesse

Abnorme Interaktionen zwischen Proteinen, welche in aberrierenden intra- und extrazellulären Ablagerungen von selbst-aggregierenden fehlgefalteten Proteinen resultieren, sind häufig pathologische Kennzeichen von vielen, wenn auch vielfältigen neurodegenerativen Erkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen der Bildung von Proteinaggregaten und Neurodegeneration konnte bewiesen werden, was auf toxische Aktionen von Substanzen, welche in den frühen Phasen gebildet werden, sowie auf lösliche Oligomere und protofibrilläre Derivate von fehlgefalteten Proteinen zurückzuführen sind. Die Hypothese des „toxischen Oligomers“ wird unterstützt durch die Entdeckung, dass ein einzelner monoklonaler Antikörper verbreitete konformative Epitope erkennen kann, die durch verschiedene krankheitsassoziierte Proteine,

einschließlich β -Amyloid, α -Synuclein und Polyglutamin-enthaltende Peptide gezeigt wird. Die Faltung bzw. die Fehlfaltung der Proteine wird durch molekulare Chaperone kontrolliert, welche eine normale Faltung ermöglichen und unangebrachte Interaktionen zwischen nicht-nativen Polypeptiden verhindern, und die Rückfaltung der Proteine fördern, die als Ergebnis des zellulären Stresses fehlgefaltet wurden. [JELLINGER KA, 2007]

4.2 Oxidativer Stress und Morbus Alzheimer

AD repräsentiert die häufigste Form der Demenz bei Senioren, dargestellt durch einen progressiven Verlust der Erinnerung und kognitiven Leistungsfähigkeit, welche die täglichen Funktionen und die Lebensqualität beeinflussen. Die Krankheit ist charakterisiert durch extrazelluläre Amyloid-Ablagerungen und Amyloidplaques sowie durch die Gegenwart von intraneuronalen Neurofibrillenbündeln, bestehend aus Aggregaten des hyperphosphoryliertem Tau-Proteins. Die primäre Komponente der extrazellulären Amyloid-Ablagerungen ist das β -Amyloid-Peptid, welches ein Produkt der proteolytischen Spaltung seines Vorläuferproteins APP ist. [MIGLIORE et al, 2009] Über die genaue Mitwirkung des oxidativen Stresses als Ursache dieser Erkrankung wird noch immer diskutiert und geforscht, denn das Gehirn von Alzheimer-Patienten kann mit zahlreichen Kennzeichen des oxidativen Stresses assoziiert werden und Letzteres steigert die Schwere der Symptome. [SORG et al, 2004]

MIGLIORE et al [2009] konnten Biomarker des oxidativen Stresses nicht nur in AD-Gehirnen nachweisen, sondern auch in biologischen Flüssigkeiten wie Urin, Blut und CSF (Liquor cerebrospinalis) sowie in peripheren Geweben wie zum Beispiel Blutzellen und Fibroblasten. Die Aktivität einiger antioxidativen Abwehrenzyme einschließlich der DNA-Basenexzisionsreparaturenzyme, war in AD-Stichproben im Vergleich zu den Kontrollen reduziert. Zum Zeitpunkt, an dem oxidative Schäden im AD-Gehirn beobachtet wurden, ging man davon aus, dass Amyloid-Plaques und Neurofibrillenbündeln die Hauptquellen des oxidativen Stresses sind. Diese Hypothese wurde jedoch im Laufe zahlreicher Studien revidiert. Zum jetzigen Zeitpunkt geht man davon aus, dass β -Amyloid-Peptide zuerst als antioxidative Verbindungen dem Zustand eines zunehmenden oxidativen Stresses entgegenwirken und sich nach Aggregation und Ablagerung in amyloiden Plaques zu einem Prooxidanten entwickeln. [MIGLIORE et al, 2009]

MARIANI et al [2005] konnten bezüglich AD zwei unterschiedliche Hypothesen aufstellen: entweder fungiert oxidativer Stress als Initiator oder Anomalien mitotischer Signale. Beide Prozesse sind erforderlich um die Krankheitspathogenese auszubreiten. Der exakte biochemische Pathogenesemechanismus der AD ist noch weitgehend unbekannt, jedoch gilt die Aufmerksamkeit ganz der Rolle des enormen Verlustes des Neurotransmitters Acetylcholin (erforderlich für Wahrnehmung und Erinnerung) und die mögliche Auswirkung von oxidativem Stress in seiner Entwicklung. Exozitotoxizität und die durch oxidativen Stress induzierte Auslösung degenerativer Signale, einschließlich der Aktivierung der Stress-Kinasen wie JUN-N-terminale Kinasen, scheinen auch eine wichtige Rolle zu spielen. Das Altern ist ebenfalls ein entscheidender Risikofaktor für AD. In einigen Studien konnten eine logarithmische altersabhängige Erhöhung oxidiertes Proteine, Lipide und DNA gezeigt werden. Neurodegenerative Erkrankungen werden auch mit metabolischen Defekten in Zusammenhang gebracht.

Oxidative Schäden können bei AD eine Rolle bei der Amyloidablagerung spielen. Eine komplexe wechselseitige Beziehung zwischen β -Amyloid-Ablagerung, Exozitotoxizität, Kalziumdysregulation und ROS-Produktion bei AD konnte festgestellt werden. Oxidierte Bedingungen verursachen Proteinvernetzung sowie β -Amyloid-Peptid-Aggregation und wirken mit bei der Aggregation von Tau und anderen Zytoskelettproteinen. Weiters konnte in Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass β -Amyloid-Aggregate nach einem Zwischenspiel mit der Nervenzellmembran zu einer Folge von Ereignissen führt, die eine intrazelluläre Akkumulation von ROS herbeiführen. β -Amyloid kann auch die Oxidation ungesättigter Kohlenhydrat-Seitenketten von Membranlipiden, den Zerfall der neuronalen Membran und eine Zellyse bewirken. Weiters kann es indirekt eine oxidative Mikroumgebung erzeugen.

Wie bereits erwähnt, konnten einige Merkmale oxidativer Schäden der DNA, Lipide und Proteine bei AD nachgewiesen werden. Eine signifikante Erhöhung von 8-OHdG in der nDNA und mtDNA, isoliert aus drei kortikalen Bereichen und dem Kleinhirn von AD-Patienten, konnte in Studien gezeigt werden. Die Konzentration war in der mtDNA höher als in der nDNA, und dies zeigt eine erhöhte Empfindlichkeit der Mitochondrien gegenüber oxidativem Stress. Erhöhte Werte des 8-OHdG konnten auch in der Lymphozyten-DNA festgestellt werden. Die Lipidperoxidation in AD-Gehirnen wurde durch das Messen von TBARS, HNE, MDA, Lipidhydroperoxide und Isoprostane bewertet. TBARS wurde in der frontalen und temporalen Kortex erhöht gefunden, HNE ist toxisch und Verursacher der Proteinanomalien bei AD. Erhöhtes HNE findet man in der Amygdala und im Hippokampus. [MARIANI et al, 2005]

Die mitochondriale Beteiligung an der Pathogenese der AD und ihre Beziehung zum oxidativen Stress ist eine gegenwärtige Hypothese in der wissenschaftlichen und klinischen Literatur. Eine Studie an autopsierten AD-Gehirnen zeigte eine erhöhte Proteinoxidation und eine erniedrigte Glutaminsynthetase(GS)-Aktivität, was vor allem im frontalen Pol des AD-Gehirns bewiesen werden konnte. Eine direkte Folge einer niedrigen GS-Aktivität kann eine abnehmende Beseitigung von Glutamat sein, und somit eine potentielle Erhöhung der Glutamatoxizität. Neurofibrillenbündeln und senile Plaques enthalten Maillardreaktionsendprodukte, welche durch den oxidativen Prozess gebildet werden. Glykolisiertes Tau-Protein in Neurofibrillenbündeln führt bei der sporadischen Form der AD zu oxidativem Stress in gezielten Neuroblastomzellen. Die Beweise für eine Beteiligung von ROS an der β -Amyloidose sind ausreichend, weiters gibt es einen direkten Nachweis für eine Verbindung zwischen β -Amyloidaggregation, ROS, oxidativer Stress-Bildung und Neurotoxizität. [CUI et al, 2004]

4.3 Oxidativer Stress und Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)

Oxidativer Stress wird mit zahlreichen neurodegenerativen, altersabhängigen Erkrankungen assoziiert. Die selten auftretende Erkrankung Morbus Pick teilt pathologische Kennzeichen mit einigen anderen neurodegenerativen Erkrankungen, welche mit oxidativem Stress in Verbindung gebracht werden können. Die klassische Pick-Krankheit ist makroskopisch charakterisiert durch frontale und temporale Atrophien, gekennzeichnet durch einen deutlichen neuronalen Verlust, begleitet von astrozytärer Gliose, vor allem in der frontalen und temporalen Hirnrinde, in der vorderen cingularen und insulären Kortex, Hippokampus und entorhinalen Kortex. Argentophile Tau-positive und Ubiquitin-positive intracytoplasmatische Einschlüsse (Pick-Körperchen) sind neuropathologische Kennzeichen dieser Erkrankung, begleitet von geschwollenen achromatischen Zellen (Pick-Zellen) und Tau-immunreaktiven Gliaeinschlüssen.

Durch oxidativen Stress induzierte molekulare Änderungen beeinflussen zahlreiche biologische Moleküle, speziell empfindliche Aminosäurerückstände auf Proteinen, dessen chemische Modifikation in der Bildung von spezifischen Markern wie Glutamin- und Aminoacidin-Semialdehyd endet. Proteinmodifikationen betreffen auch Lipide und Kohlenhydrate, über die Erzeugung von hochreaktiven Carbonylverbindungen, in

Prozessen bezeichnet als Glyco- und Lipoxidation, die zur Bildung von speziellen Addukten führen.

Einige pathologische Kennzeichen der Pick-Krankheit sind Proteinaggregate, die mit oxidativem Stress einhergehen, basierend auf der Beziehung zwischen oxidativen Schäden an Proteinen und proteasomaler Aktivität. [ILIEVA et al, 2010]

Weiters zeigen fehlerhafte Fibroblasten Veränderungen in der Genexpression, übereinstimmend mit der Bildung von ROS und RNS. Erhöhte mitochondriale Cholesterinwerte und ein Abbau von mitochondrialem Glutathion konnten in der Leber und im Gehirn von Pick-Mäusen nachgewiesen werden. [FU et al, 2010]

4.4 Oxidativer Stress und Morbus Parkinson

PD ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach AD und wird pathologisch charakterisiert durch einen progressiven Verlust von dopaminergen Neuronen, die Neuromelanin enthalten, in der Substantia nigra mit dem Vorliegen von eosinophilen intracytoplasmatischen Einschlüssen, bezeichnet als Lewy-Körperchen, welche Aggregate von α -Synuclein und Lewy-Neurite in hinterbliebenen Neuronen besitzen. [ROSNER et al, 2008]

Die signifikanteste Veränderung in der antioxidativen Abwehr der PD ist eine Abnahme der GSH-Konzentration in der Substantia nigra. Es gibt deutliche Hinweise auf mitochondriale Funktionsstörungen und gesteigerte oxidative Schäden der Lipide, Proteine und Nukleinsäuren im PD-Gehirn. Auch in peripheren Geweben betroffener PD-Patienten konnten oxidative Veränderungen beobachtet werden.

DJ-1 (Protein, involviert in der familiären Form der PD) „loss of function“-Mutationen sind für die vererbaren, früh auftretenden PD-Formen verantwortlich und ergeben eine Funktionsstörung der oxidativen Stress-Antwort. DJ-1 beschützt dopaminerge Neuronen vor oxidativem Stress durch die Hochregulation der Gluthathionsynthese sowie vor toxischen Folgen des mutierten humanen α -Synuclein durch eine gesteigerte Expression des Hitzeschockproteins 70. Eine Überexpression von DJ-1 in Neuroblastomzellen ergibt eine erhöhte zelluläre Abwehr gegen Rotenon- oder 6-Hydroxydopamin-Toxizität und reduzierte intrazelluläre ROS.

Mehrere Proteine, die mit der familiären Form der PD in Verbindung gebracht werden, einschließlich der PTEN-induzierten putativen Kinase 1 (PINK1), DJ-1, α -Synuclein, leucin-rich repeat kinase 2 und wahrscheinlich Parkin, sind entweder mitochondriale Proteine oder werden mit Mitochondrien assoziiert. Alle Verknüpfungen mit den

Stoffwechselwegen des oxidativen Stresses und Beschädigungen Freier Radikale untermauern dadurch die Bedeutung des oxidativen Stresses und der mitochondrialen Funktionsstörungen in der Pathogenese der PD. [MIGLIORE et al, 2009]

Die Ätiologie der PD ist noch weitgehend unklar, jedoch der Beweis für die Beteiligung Freier Radikale kommt von der Beobachtung, dass die Oxidation der Dopaminausbeute, möglicherweise toxische Semiquinone, und dass der beschleunigte Mechanismus von Dopamin durch Monoamin-Oxidase-B zu einer übermäßigen Bildung von Wasserstoffperoxid, Superoxidanionen und Hydroxylradikalen führen kann. [MARIANI et al, 2005] Dies führt zu dem Schluss, dass der Metabolismus von Dopamin möglicherweise für den hohen basalen Wert des oxidativen Stresses in der Substantia nigra verantwortlich ist. 1-Methyl-4-Phenyl-Pyridium-Ion (MPP+), das nicht durch die Zellmembran diffundieren kann, wird von dopaminergen Neuronen aufgenommen und produziert Symptome ähnlich denen der PD. Einmal im Cytoplasma, zerstört MPP+ die Zellen durch Eingreifen der mitochondrialen Atmungskette durch einen Mechanismus, welcher die Superoxidproduktion steigert. [SORG et al, 2004]

Der Mechanismus des Zelltodes konnte bei PD noch nicht nachgewiesen werden. Oxidativer Stress, abnorme mitochondriale Funktionen und Exozitotoxizität sind wahrscheinlich die wichtigsten Initiatoren bzw. Mediatoren der neuronalen Zerstörung. Ein grundlegender molekularer Weg zur PD-Entwicklung ist die abnorme Faltung, Funktion und Metabolismus der Proteine wie α -Synuclein und Parkin, die gleichzeitig Quelle und Ziel des oxidativen und nitrosativen Stresses ist. [MARIANI et al, 2005]

Es wurde nachgewiesen, dass PD mit einer erhöhten oxidativen Schädigung der DNA assoziiert werden kann. Eine ausgeprägte Erhöhung des 8-OHdG konnte bei PD-Patienten im Caudatum und in der Substantia nigra gefunden werden. [LEE MOSLEY et al, 2006] Hohe 8-OHdG-Konzentrationen wurden auch im Serum und im Liquor von PD-Patienten gefunden, wobei die Werte bei den Frauen höher waren als bei den Männern. Unbehandelte PD-Patienten zeigten eine gesteigerte chromosomale, primäre DNA-Schädigung und oxidative DNA-Schädigung in peripheren Blutlymphozyten.

Es gibt auch Beweise für eine erhöhte Lipidperoxidation in PD-Gehirnen. Malondialdehyd-Werte sowie die Cholesterin-Lipid-Hydroperoxid-Werte sind in der Substantia nigra erhöht. Erhöhte Proteincarbonyl-Werte wurden in zahlreichen PD-Gehirnregionen, einschließlich der Substantia nigra, den Basalganglien, Globus pallidus, Substantia innominata, der frontalen Kortex und im Kleinhirn gefunden. Weiters wurde erhöhtes 3-Nitrotyrosin in den Lewy-Körperchen und in amorphen Ablagerungen von intakten und degenerierenden Neuronen in der Substantia nigra von PD-Patienten nachgewiesen, sowie gesteigerte Liquornitrat-Konzentrationen und Nitrosyladdukte. Ein weiterer Beweis für eine oxidative Schädigung der Proteine bei

PD ist eine gesteigerte Expression der neuralen Häm-Oxygenase I und glykosylierter Proteine. Auch angestiegene Eisenkonzentrationen im Gehirn und eine progressive Siderose der Substantia nigra sowie reduzierte Ferritin-Werte sind Zeichen einer oxidativen Schädigung. Das Eisen-Neuromelanin-Zusammenspiel spielt eine bedeutende Rolle in der Entstehung von PD. Dieser Komplex ist eine Quelle für zytotoxische Freie Radikale und synthetisches Dopamin-Melanin, welches eine Lipidperoxidation ermöglicht, initiiert von Eisenionen. [MARIANI et al, 2005] Aktivierte Gliazellen konnten im Rahmen einer Neurodegeneration beobachtet werden. Diese können sich an dem Mechanismus des Nervenzelltodes durch die Bildung von ROS und unterschiedlichen Zytokinen, einschließlich dem Tumornekrosefaktor (TNF) α , einem potentiellen Mediator der Apoptose, beteiligen. [CUI et al, 2004]

4.5 Oxidativer Stress und Chorea Huntington

HD ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, gekennzeichnet durch kognitive Störungen und Bewegungsstörungen und endet schließlich mit dem Tod. Verursacht wird diese Erkrankung durch CAG-Ausdehnungen im Gen, welches für das Huntingtin-Protein kodiert. Die altersabhängige CAG-Trinukleotid-Ausdehnung in somatischen Zellen (Körperzellen) wird durch einen Beseitigungsprozess oxidierter Basenläsionen ausgelöst, angewiesen auf ein einzelnes Enzym der Basenexzisionsreparatur, 7,8-Dihydro-8-Oxoguanin-DNA-Glycosylase. Dies zeigt eine direkte molekulare Verbindung zwischen einer oxidativen Schädigung und der Toxizität der post-mitotischen, nicht-teilenden Neuronen durch die Antwort auf DNA-Schäden und fehlerhaften Reparaturprozessen von Einzelstrangbrüchen. [MIGLIORE et al, 2009]

Es wurde behauptet, dass die Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, welche spezielle Proteine bindet, die in die Pathogenese der Neurodegeneration und Apoptose verwickelt sind, einschließlich Huntingtin, die neuronale Energieproduktion beeinflussen kann. Ein unmittelbarer Beweis für einen Defekt in der oxidativen Phosphorylierung bei HD konnte durch eine Magnetresonanz-Spektroskopie bei HD-Patienten belegt werden. Eine dreifache Erhöhung der Lactatkonzentration in der okzipitalen Kortex sowie Erhöhungen in den Basalganglien wurden beobachtet.

Einige Studien zeigten DNA-Strangbrüche in HD post-mortem Geweben. Die Verabreichung von 3-Nitropropionsäure, ein neurotoxischer Wirkstoff, der die Succinat-Dehydrogenase verhindert, löst Gehirnläsionen, begleitet von einer gesteigerten Konzentrationen an 8-OHdG in den Basalganglien, aus. [MARIANI et al,

2005] Hohe 8-OHdG-Konzentrationen, ein Indikator oxidativer DNA-Schädigung, konnten im Serum und in Leukozyten von HD-Patienten nachgewiesen werden. [WEIR et al, 2011] Signifikant erhöhte Konzentrationen von oxidiertem Glutathion konnten im Striatum von HD-Patienten gefunden werden. Die mitochondriale Aconitaseaktivität, dessen Inaktivierung einen indirekten Indikator des oxidativen Stresses darstellt, ist um mehr als 90% im Caudatus und um mehr als 70% im Putamen von HD-Patienten reduziert. [JAKEL et al, 2000]

Die Mitwirkung des oxidativen Stresses in der Pathogenese von HD wurde ebenfalls durch das Messen der F₂-Isoprostan-Konzentration im CSF von HD-Patienten in der frühen Phase untersucht. Die Konzentration von F₂-Isoprostan ist bei HD-Patienten mäßig, aber signifikant höher verglichen mit einer Kontrollgruppe. Andere Studien haben auch erhöhte Konzentrationen an MDA, 3-Nitrotyrosin und Häm-Oxygenase in Bereichen der Degeneration gezeigt. [MARIANI et al, 2005] Erhöhte Konzentrationen von Plasmalipidperoxid, Milchsäure, HNE und MDA sind ebenfalls Kennzeichen für oxidativen Stress. [WEIR et al, 2011]

4.6 Oxidativer Stress und Amyotrophe Lateralsklerose

ALS ist eine altersbezogene neurologische Erkrankung, charakterisiert durch eine progressive Degeneration der Vorderhornzellen im Rückenmark und in den kortikalen Motoneuronen. Der Verlauf der ALS nimmt unaufhaltsam dramatisch zu. 50% der Patienten sterben innerhalb von drei Jahren nach Ausbruch der Krankheit.

Hinweise auf oxidative Schäden an Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren wurden größtenteils im Rückenmark und anderen Geweben, sowohl bei der sporadischen Form der ALS als auch bei der familiären Form der ALS, entdeckt. [MIGLIORE et al, 2009]

Weiters ist noch unbekannt, ob in diesem Fall der oxidative Stress als Initiator oder Verstärker der Symptome bzw. als beides agiert. [SORG et al, 2004] Außerdem konnte auf eine komprimierte DNA-Reparatur-Aktivität von oxidativen Schäden bei ALS hingedeutet werden.

Das für das zytosolische Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase-Protein (SOD1)-kodierende Gen war das erste ALS-identifizierte Gen, das zu den autosomal dominanten Formen zählt. Superoxiddismutasen sind Scavenger-Enzyme, die gegen Freie Radikale arbeiten, die hauptsächlich im Rahmen der mitochondrialen Atmung gebildet werden. Bis jetzt konnten über hundert SOD1 Mutationen beschrieben werden. Gegenwärtige Erkenntnisse geben an, dass die Toxizität des mutierten SOD1 möglicherweise aus einer

anfänglichen Fehlfaltung hervorgeht, reduzierend den nuklearen Schutz gegen oxidative DNA-Schädigung im Vergleich zu Wildtyp-Enzymen. Diese Hinweise unterstützen die Involvierung oxidativer DNA-Schädigung in der ALS-Pathogenese.

Autosomal rezessiv vererbte Formen der ALS, die vor dem 25. Lebensjahr auftreten, werden durch Mutationen im Alsin-Gen (ALS2) hervorgerufen, welches für ein Protein, das angeblich in den Zytoskelett- und Vesikeltransport involviert ist, kodiert. Neuronen aus ALS2 sind anfälliger gegenüber oxidativen Schäden im Vergleich zu primär kultivierten Neuronen. [MIGLIORE et al, 2009]

Einige Studien weisen darauf hin, dass sich die Einschlusskörperchen, charakteristisch für ALS, in die sporadische ALS und in die SOD1-verbundene familiäre ALS unterscheiden lassen. Bei der Analyse des Rückenmarks bei der sporadischen ALS wurde eine Immunreaktivität des HNE-Histidins und Crotonaldehyd-Lysins, verantwortlich für die Lipidperoxidation, gefunden; weiters das Carboxymethyl-Lysin (CML), indikativ für die Lipidperoxidation und Proteinglycoxidation; und schließlich Pentosidin, zuständig für die Proteinglycoxidation.

Weiters konnten bei der ALS oxidative Schäden in der DNA nachgewiesen werden. Hohe Konzentrationen des 8-OHdG wurden in Plasma, Urin und CSF von ALS-Patienten gefunden.

Es konnte auch eine gesteigerte Anzahl an Proteincarbonylen sowohl in der frontalen als auch in der motorischen ALS-Kortex nachgewiesen werden. Auch eine gesteigerte Proteinnitration spielt bei ALS-Patienten eine Rolle. Biochemische Messungen von 3-Nitrotyrosin und 3-Nitro-4-Hydroxyphenyllessigsäure zeigten eine signifikante Steigerung im lumbalen und thorakalen Rückenmark bei ALS-Patienten. Eine deutliche Zunahme von 3-Nitrotyrosin und nitrierter Mangan-Superoxid-Dismutase im Liquor konnte auch beobachtet werden. [MARIANI et al, 2005]

4.7 Umweltfaktoren und neurodegenerative Erkrankungen

Im Allgemeinen sind neurodegenerative Erkrankungen komplexe Krankheiten, welche vorwiegend sporadische Formen umfassen. Somit ist die Erforschung bzw. die Rolle der Exposition von Umweltfaktoren als Risikofaktor in deren Ätiologie. Epidemiologische Fall-Kontrollstudien, sowie „in vitro“- und „in vivo“-Untersuchungen erforschten das Potenzial vieler Umweltexpositionen, wie zum Beispiel Metalle, Luftverschmutzung oder Pestizide als Risikofaktoren für einige neurodegenerative Erkrankungen. Jedoch nur wenige Umweltfaktoren konnten in

vergangenen Studien als potentielle Risikofaktoren für eine Neurodegeneration herangezogen werden. Metalle (Eisen, Kupfer, Zink, Quecksilber, Aluminium), Pestizide, Insektizide, Herbizide und weitere Umweltfaktoren, die mit Neurodegeneration in Verbindung gebracht werden, haben alle gemeinsam die Fähigkeit, eine erhöhte Produktion von ROS und RNS mit anschließender oxidativer Schädigung zu fördern. [MIGLIORE et al, 2009]

Eine Pestizidexposition in verhältnismäßig geringer Dosis kann die Gehirnzellen beeinträchtigen, was letztendlich zu einem Verlust von Neuronen in bestimmten Gehirnregionen führt, und in kognitiven Beeinträchtigungen, gestörtem Erinnerungsvermögen, beeinträchtigter Aufmerksamkeit und gestörten motorischen Funktionen resultiert. [PARRON et al, 2011] BALDI et al [2003] berichteten von einem zweifach höheren Risiko für AD bei Personen, die beruflich Pestiziden ausgesetzt sind. [BALDI et al, 2003] Epidemiologische Studien konnten eine Verbindung zwischen PD und der Exposition von Pestiziden, Herbiziden, Insektiziden nachweisen. Erhöhte Pestizidkonzentrationen wurden in post-mortem Gehirnen von PD-Patienten gefunden. [BROWN et al, 2006] Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen zeigen, dass Pestizide eine kausale Rolle in sporadischen Fällen der PD spielen. [WANG et al, 2006]

Zahlreiche Übergangsmetalle wie Kupfer und Eisen sind für viele biologische Reaktionen wie die Synthese von RNA, DNA und Proteine essentiell. Kupfer übernimmt eine funktionelle Rolle in vielen Enzymen, welche oxidierende und reduzierende Reaktionen benötigen. Freies Eisen ist in Redoxvorgänge und in die resultierende Bildung Freier Sauerstoffradikale verwickelt. Das Potential des Eisens, oxidative Ereignisse zu begünstigen, führt zu zellulären Schäden, kontrolliert durch Eisen-bindende Proteine. [CAMPBELL et al, 2001] Eine Akkumulation von Aluminium und Eisen innerhalb der Gehirnareale beeinflusst jede der bereits erwähnten neurodegenerativen Erkrankungen. Eisen, speziell in der Gegenwart von Ascorbinsäure, ist ein starker Erzeuger des destruktiven Hydroxylradikals. Aluminium spielt eine Rolle beim Verdrängen von Eisen aus dem Ferritin-Molekül und vergrößert dadurch die destruktiven Effekte des Eisens. Es gibt Hinweise dafür, dass Aluminium Magnesium aus dem Albumin-Molekül verdrängt. Dadurch wird auf der einen Seite der Magnesiumtransport in das Gehirn beeinträchtigt, aber auf der anderen Seite wird der Durchgang für Aluminium über die Blut-Hirn-Schranke erleichtert. [BLAYLOCK, 1998]

Eisen ist in der Pathogenese von AD durch seine Präsenz in senilen Plaques und neurofibrillären Bündeln involviert. Weiters spielt Eisen eine Rolle bei der Bildung von Freien Radikalen durch die Fenton-Reaktion. Die Beziehung zwischen β -Amyloid und

den Übergangsmetallen wie Eisen und Kupfer führt zur Bildung von Hydrogenperoxid und somit zu einem oxidativen Schaden. Hohe Konzentrationen von Kupfer wurden in amyloiden Plaques von AD-Gehirnen gefunden. Hohe Eisen-Konzentrationen wurden in der Substantia nigra, jedoch nicht im Cerebellum, Caudate nucleus, Putamen oder zerebralen Kortex in post-mortem PD-Gehirnen nachgewiesen. Veränderte Kupfer-Konzentrationen wurden bei PD-Patienten in der CSF und im Gehirn gefunden. Variierende Kupferkonzentration konnten sowohl bei ALS- als auch bei HD-Patienten nachgewiesen werden. Eine Ansammlung von Eisen konnte in den Basalganglien von HD-Patienten gezeigt werden. [RIVERA-MANCIA et al, 2010]

Epidemiologische Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen AD und Aluminium untersucht, und diese sind zu widersprüchlichen Ergebnissen gekommen. Eine Studie von GRAVES et al [1990] konnte eine Beziehung von Aluminium in Antitranspiranten mit dem Auftreten von AD herstellen, LINDSAY et al [2002] konnten diese Beziehung im Rahmen ihrer Studie nicht bestätigen. Bei Studien mit Berufsgruppen, welche ständig Aluminium ausgesetzt sind, konnte auch kein Zusammenhang zwischen Aluminium und AD gezeigt werden. [GRAVES et al, 1990; LINDSAY et al, 2002; BROWN et al, 2005]

Ein weiterer Risikofaktor für AD bildet anorganisches Quecksilber, vorhanden in Amalgam-Zahnfüllungen, und agiert als Vermittler von ApoE.

Eine Studie in 2 großen kanadischen Städten behauptete, dass eine Luftverschmutzung mit Mangan zu einem neuronalen Verlust bei PD führen kann. Auch Blei konnte mit PD und ALS in Verbindung gebracht werden. [MIGLIORE et al, 2009] In pathologischen und analytischen Untersuchungen konnte ein Mangan-Überschuss bei sporadischen Fällen der ALS festgestellt werden. Alle Studien, die den Einfluss von Umweltfaktoren auf HD untersuchen wollten, sind gescheitert. [BOWMAN et al, 2011]

Im Gegensatz zu den genannten Risikofaktoren gibt es aber auch zahlreiche Ernährungsfaktoren mit antioxidativen Eigenschaften, wie Fisch, Öle, reich an Omega-3-Fettsäuren, Vitamine, Obst und Gemüse, die mit einer Neuroprotektion in Verbindung gebracht werden konnten. [MIGLIORE et al, 2009]

5 Der Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen

5.1 Protektive Faktoren

Die Verteilung schützender Antioxidantien im Gehirn hat einige interessante Funktionen. Beispielsweise gibt es eine relativ hohe Konzentration des wasserlöslichen Antioxidans Vitamin C im Gehirn. Dagegen unterscheiden sich die Konzentrationen an Vitamin E nicht wesentlich von denen in anderen Organen. Grundsätzlich variieren die Konzentrationen an Antioxidantien innerhalb der unterschiedlichen Regionen des Gehirns. Die geringste Vitamin E-Konzentration findet man z.B. im Kleinhirn. Weiters konnte nachgewiesen werden, dass enzymatische Antioxidantien wie Catalase, in geringen Konzentrationen im Gehirn vorliegen, verglichen mit anderen Geweben. Diese Tatsachen können zu einem potentiellen oxidativen Stress im Gehirn und somit zur Neurodegeneration beitragen. [GILGUN-SHERKI et al, 2001] In vielen klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Neurodegeneration durch die Aufnahme von Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, bestehend aus natürlichen Antioxidantien, verbessert bzw. verhindert werden kann. [UTTARA et al, 2009] Die Ergebnisse dieser Studien sind auf der einen Seite viel versprechend, jedoch auf der anderen Seite sehr schwankend. [MAZZA et al, 2007] Die Nahrungsaufnahme umfasst eine Vielfalt an Antioxidantien, welche eine wichtige Rolle bei der Neuroprotektion von unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen spielt. [UTTARA et al, 2009]

5.1.1 Antioxidantien

Antioxidantien sind Stoffe, welche die Oxidation eines Substrates bereits in kleinsten Mengen verhindern bzw. verzögern können. Antioxidative Abwehrmechanismen sind sowohl nicht-enzymatisch (Vitamine, Polyphenole, Glutathion usw.) als auch enzymatischer (Glutathionperoxidase, Superoxiddismutase, Catalase usw.) Natur. Im Normalfall gleicht die endogene antioxidative Abwehr die Produktion der ROS aus.

Die wichtigste Herkunft der Antioxidantien stellt die Nahrung dar, wobei die meisten der Familie der Phenole zugehören. [FUSCO et al, 2007] Neben den Polyphenolen,

spielen auch Vitamin C, Vitamin E, Coenzym Q10 und Carotinoide eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Gesundheit. [RATNAM et al, 2006] Die Antioxidantien aus der Nahrung agieren durch verschiedene Mechanismen und in unterschiedlichen Bereichen, jedoch ist die wichtigste Aufgabe diejenige als Fänger von Freien Radikalen:

- 1) neutralisieren direkt Freie Radikale,
- 2) reduzieren Peroxidkonzentrationen und reparieren oxidierte Membranen,
- 3) quenchen Eisen, um die ROS-Bildung zu verringern,
- 4) über den Lipidmetabolismus, kurzkettige freie Fettsäuren und Cholesterinester werden ROS neutralisiert. [FUSCO et al, 2007]

Die schützende Wirksamkeit der Antioxidantien hängt von der Art der gebildeten ROS ab, vom Ort der Bildung (Körperbarrieren wie die Blut-Hirn-Schranke reduzieren die Permeabilität der meisten Antioxidantien) und vom Schweregrad der Schädigung. [GILGUN-SHERKI et al, 2001]

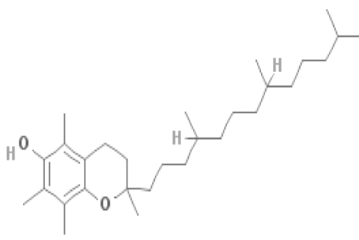
Tabelle 8: Referenzwerte für die jeweilige Nährstoffzufuhr [DGE, 2008]

Alter (Jahre)	Vitamin A		Vitamin B6		Vitamin B12 µg	Vitamin C mg	Vitamin E		Essentielle Fettsäuren % der Energie		Folsäure µg FÄ	Selen µg	Zink mg	
	mg RÄ		mg				mg TÄ		n-6	n-3			m	w
	m	w	m	w			m	w						
19 - < 25	1,0	0,8	1,5	1,2	3	100	15	12	2,5	0,5	400	30-70	10	7
25 - < 51	1,0	0,8	1,5	1,2	3	100	14	12	2,5	0,5	400	30-70	10	7
51 - < 65	1,0	0,8	1,5	1,2	3	100	13	12	2,5	0,5	400	30-70	10	7
>65	1,0	0,8	1,4	1,2	3	100	12	11	2,5	0,5	400	30-70	10	7

5.1.1.1 Vitamin E

Vitamin E ist ein fettlösliches Vitamin, gefunden in Zellmembranen und zirkulierenden Lipoproteinen. Es schützt vor oxidativen Schäden durch das Reagieren mit einer Vielfalt von Sauerstoffradikalen. [FUSCO et al, 2007]

Das fettlösliche Vitamin E ist eine antioxidative Verbindung, welche unterschiedliche Tocopherole und Tocotrienole inkludiert. Tocopherole und Tocotrienole bestehen aus



verschiedenen Isomeren, welche sich in der Anzahl und Position der Methylgruppe am Chromanring und durch eine gesättigte Phytylkette (α -, β -, γ -, δ -Tocopherol) oder eine ungesättigte Phytylkette (α -, β -, γ -, δ -Tocotrienole) unterscheiden. α -Tocopherol ist die effizienteste Isoform von Vitamin E hinsichtlich der

Abbildung 9: Vitamin E [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>]

antioxidativen Kapazität. [CANTUTI-CASTELVETRI et al, 2000] Seine antioxidative Funktion wird durch eine von Vitamin C geförderte Regenerierung unterstützt. [FUSCO et al, 2007] Vitamin E ist vor allem für den Schutz der Biomembranen vor Lipidperoxidation wichtig. Es überquert nicht gerne die Blut-Hirn-Schranke. Die Hauptquellen von Vitamin E stellen Öle dar. Die empfohlene Tagesdosis verändert sich je nach Alter, Geschlecht und nach dem jeweiligen Bedarf der Person. Die Beziehung zwischen Vitamin E-Zufuhr und neuronalen Funktionen in der Frühphasenentwicklung konnte bereits vor Jahren aufgestellt werden. Die Zufuhr hoher Dosen Vitamin E (100mg/kg/Tag) in der frühen Kindheit verhindert bzw. macht das Auftreten neurologischer Ausprägungen, hervorgerufen durch natürlich vorkommenden chronischen Vitamin E-Mangel, rückgängig.

Hinsichtlich des Alters konnte in zahlreichen Studien ein günstiger Effekt von Vitamin E auf die Immunfunktion, Krebs, Erkrankungen der Koronararterie bei Senioren nachgewiesen werden. Darüber hinaus spielt Vitamin E allgemein eine wichtige Rolle beim Erhalt der menschlichen Gesundheit. Weiters stellt sich die Frage, welche Rolle Vitamin E beim Erhalt der neuronalen Integrität und beim Schutz vor Zellverlust spielt. [CANTUTI-CASTELVETRI et al, 2000]

In Kulturen von embryonalen hippokampalen Neuronen konnte nachgewiesen werden, dass α -Tocopherol den von β -Amyloid-induzierten oxidativen Schaden an der Kreatinkinase modulieren kann, was im Gehirn von AD-Patienten signifikant beeinträchtigt ist. Wenn β -Amyloid₂₅₋₃₅ im Hippokampus von Ratten, welche vorher mit Vitamin E behandelt wurden, verwaltet wird, werden der neuronale Schaden sowie die Lipidperoxidation effizient verhindert.

SUNG et al [2004] erforschten die Vitamin E vermittelten Effekte in jungen transgenen AD-Mausmodellen und konnten nachweisen, dass eine frühe Vitamin E-Supplementation die β -Amyloid-Konzentrationen und -ablagerungen signifikant reduziert. Im Gegensatz dazu haben Mäuse, die Vitamin E in einem höheren Alter verabreicht bekommen haben, keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gebieten nach dem Vergleich mit der Placebogruppe gezeigt. [SUNG et al, 2004]

PERKINS et al [1999] analysierten den Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der Antioxidantien (Vitamin A, C, E, Carotinoide und Selen) im Serum und der Gedächtnisfunktion älterer Menschen. Ein niedriger Vitamin E-Wert kann durchwegs mit einem Gedächtnisdefizit assoziiert werden. [PERKINS et al, 1999]

Daten von der Rotterdam Studie, einer prospektiven Kohortenstudie unter älteren Menschen, wurden analysiert, um den Einfluss der Nahrung auf das Risiko einer Demenz zu untersuchen. Ein hohe Vitamin E- und Vitamin C-Aufnahme konnten mit einem verminderten Risiko für AD assoziiert werden. [RICCIARELLI et al, 2007]

In einer Studie an 769 Personen mit Mild Cognitive Impairment wurde die klinische Wirkung von 2000IE Vitamin E im Vergleich zu 10mg Donezepil (zur Behandlung von Demenz) täglich bzw. Placebo über 3 Jahre überprüft. Unter der Therapie von Donezepil lag die Progressionsrate in AD während der ersten 12 Monaten niedriger. Vitamin E zeigte keine signifikanten Effekte. [PETERSEN et al, 2005]

Eine große prospektive Studie (<1.000.000 Probanden) zeigte, dass Individuen, die über 10 Jahre regelmäßig Vitamin E zu sich nahmen, ein um die Hälfte geringeres Risiko haben an ALS zu sterben, als Personen, die nicht Vitamin E zu sich nahmen.

In zwei Studien [DESNUELLE et al, 2001; GRAF et al, 2005] wurden Patienten mit sporadischer ALS täglich 500 mg bzw. 5000 mg Vitamin E verabreicht. Beide Untersuchungen ergaben, dass es keine signifikanten Unterschiede zu den Placebogruppen gab. Es gab lediglich eine Tendenz zur Verbesserung bei Patienten mit der Vitamin E-Verabreichung.

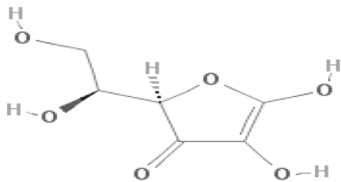
Ein mangelnder signifikanter Zusammenhang zwischen der Aufnahme antioxidativer Vitamine und dem Risiko für ALS konnte in zwei Untersuchungen nachgewiesen werden. [LONGNECKER et al 2000; NELSON et al, 2000] Jedoch waren beide Studien zu klein, um die spezifischen Auswirkungen einer Vitamin E-Supplementation zu eruieren. [RICCIARELLI et al, 2007]

In PD-Mausmodellen, einschließlich MPTP-Modellen, konnte in den meisten Studien kein positiver Effekt von Vitamin E beobachtet werden. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Zentralnervensystem-Bioverfügbarkeit der Tocopherole zurückzuführen. [CHANDRASHEKHAR et al, 2008] Menschen, die Vitamin E-reiche Nahrung zu sich nahmen, zeigten eine signifikante Reduktion neurodegenerativer Erkrankungen.

In der klinischen Studie DATATOP (Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism) wurde Vitamin E pharmakologisch eingesetzt. Frühe PD-Patienten erhielten 2000IE α -Tocopherol und/oder 10 mg Deprenyl und es wurde mit einer Placebogruppe verglichen. Ergebnis dieser Studie war, dass α -Tocopherol die Symptome einer PD weder hemmt noch die Symptome reduziert. [PIETRZIK et al, 2008; GEORGE et al, 2009]

5.1.1.2 Vitamin C (Ascorbinsäure)

Menschen sind nicht in der Lage Vitamin C selbst zu synthetisieren, wogegen Säugetiere es endogen in der Leber produzieren. [GILGUN-SHERKI et al, 2001] Vitamin C ist das bedeutendste wasserlösliche Antioxidant und agiert als erstes Abwehrsystem im Kampf gegen Freie Radikale im gesamten Blut und Plasma. Es ist ein leistungsstarker Inhibitor der Lipidperoxidation und regeneriert Vitamin E in Lipoproteinen und Membranen. [FUSCO et al, 2007]



Weitere Funktionen von Vitamin C sind die Beteiligung als Co-Faktor in zahlreichen Enzymreaktionen einschließlich der Catecholaminsynthese, die Kollagenproduktion und die Regulierung des Hypoxie-induzierten Faktors α (HIF- α).

Abbildung 10: Vitamin C [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>]

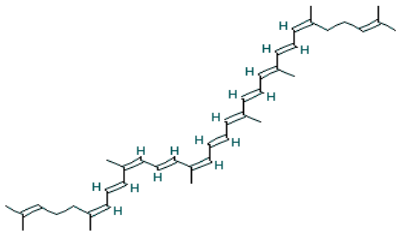
HIF- α ist ein Transkriptionsfaktor, der die Versorgung der Zelle mit Sauerstoff reguliert. Vitamin C wird mit Hilfe des Natrium-abhängigen Vitamin C Transporter-2 ins Gehirn und in die Neuronen transportiert. Vitamin C spielt auch eine wichtige Rolle als Neuromodulator bei der glutamatergen, dopaminergen, cholinergen und GABAergen Transmission. [HARRISON et al, 2009]

Vitamin C ist in der Lage in seiner oxidierten Form die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren. Es tritt sehr leicht in das Gehirn ein und wird im Hirngewebe als Ascorbinsäure zurückgehalten. Der Transport über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt über den Glucosetransporter GLUT1-Rezeptor. [GILGUN-SHERKI et al, 2001]

In der CACHE COUNTY-Studie wurde die Aufnahme von Vitamin C kombiniert mit Vitamin E bei 4.408 Probanden ermittelt. Diese Kombination konnte mit einer Abnahme bei der Prävalenz und Inzidenz einer AD assoziiert werden. [CASTELLANI et al, 2010; DUMONT et al, 2010]

In der HONOLULU ASIA AGING-Studie konnte ein signifikanter positiver Effekt einer Aufnahme von Vitamin E und Vitamin C auf eine gewöhnliche Demenz gefunden werden, jedoch nicht auf eine AD-Demenz. [DUMONT et al, 2010]

BOWMAN et al [2009] wollten im Rahmen ihrer Studie herausfinden, ob Ascorbinsäurekonzentrationen im Gehirn den Abbau kognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD voraussagen können. Weder CSF noch die Ascorbinsäurekonzentration im Plasma konnten den Grad der kognitiven Beeinträchtigung erklären, jedoch ermöglicht das Verhältnis von CSF und der



Lycopin sind die wichtigsten Vertreter der Carotinoide. Lycopin ist ein natürliches Pigment, synthetisiert von Pflanzen und Mikroorganismen, und man findet es in hohen Konzentrationen in Tomaten und in verarbeiteten Tomatenprodukten. Es ist bekannt für seine antioxidative Wirkung und ist ein effektiver Fänger Freier Radikale [THOMAS DR, 2006], in dem

Abbildung 12: Lycopin [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>]

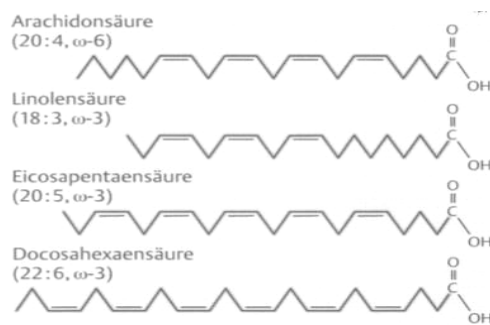
es DNA-Doppelstrangbrüche vermindert und den DNA-Widerstand gegen H₂O₂-induzierte Oxidation steigert. [OBULESU et al, 2011] β-Carotin kann im Gegensatz zu Lycopin in Vitamin A umgewandelt werden. [THOMAS DR, 2006] Lycopin ist in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und ist in geringen Konzentrationen im Zentralnervensystem enthalten. Signifikante Reduktionen der Lycopin-Werte konnten bei Patienten mit PD oder einer vaskulären Demenz nachgewiesen werden. Eine protektive Wirkung von Lycopin konnte auch bei ALS gezeigt werden. [RAO et al, 2007]

5.1.1.4 Ungesättigte Fettsäuren (ω-3-FS, ω-6-FS)

Fettsäuren können im Allgemeinen in gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (FS) kategorisiert werden. Gesättigte FS, wie Stearinsäure, sind in Erzeugnissen wie Fleisch, Milchprodukten, Süßigkeiten und Backwaren. Einfach ungesättigte FS sind vor allem in Olivenöl enthalten. [SOLFRIZZI et al, 2010] Die langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) werden in zwei Hauptgruppen unterteilt: Omega-3 und Omega-6. Omega-3-Fettsäuren sind in Fisch- und in einigen Pflanzenarten zu finden, während Omega-6-FS hauptsächlich in Pflanzenölen enthalten sind. Die spezifische Konzentration von Omega-3- und Omega-6-FS im Blut bzw. in der Zellmembran reflektiert die Aufnahme über die Ernährung.

Die Aufnahme von FS über die Nahrung beeinflusst den FS-Aufbau von Phospholipiden in der neuronalen Zellmembran. Die Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), vorwiegend aus Fischquellen, sind in die neuronalen Phospholipide integriert. Der FS-Aufbau bestimmt die biophysikalischen Eigenschaften neuronaler Membransysteme und beeinflusst die Neurotransmission.

Im Gegensatz zu Transfettsäuren zeigen Omega-3-FS gesundheitsfördernde Effekte: Sie sind wirksam bei zahlreichen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen,



speziell bei neurodegenerativen Erkrankungen. [MAZZA et al, 2007] In Rahmen von Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass FS, speziell DHA, den oxidativen Stress im Gehirn regulieren. Weitere neuroprotektive Mechanismen inkludieren: Regulierung von inflammatorischen Prozessen, postsynaptischen

Abbildung 13: Ungesättigte Fettsäuren [BIESALSKI et al, 2004]

dendritischen Gerüstproteinen, Gentranskription, Zellsignalisierung, Kaspaseaktivierung und Zellmembraneigenschaften. [MIYAKE et al, 2010]

LUKIW et al [2005] konnten im Rahmen einer Studie nachweisen, dass das von DHA-abgeleitete Neuroprotektin D1 ein starker Regulierer intrinsisch neuroprotektiver, anti-inflammatorischer und anti-apoptotischer Genexpressionsprogramme ist, welche das Überleben in gestressten menschlichen Gehirnzellen fördern. Omega-3-FS spielen eine Rolle in der Aktivität des Nervensystems, steigern die kognitive Entwicklung und das Gedächtnis-bezogene Lernen, erhöht die Neuroplastizität der Nervenmembranen, trägt bei zur Synaptogenese und ist in die synaptische Transmission involviert. [LUKIW et al, 2005] FONTANI et al [2005] haben die Effekte einer Omega-3-Supplementation auf einige kognitive und physiologische Parameter bei gesunden Personen untersucht: Eine Omega-3-Supplementation kann mit einer Verbesserung von Aufmerksamkeitsfunktionen und physiologischen Funktionen assoziiert werden, besonders mit denen, welche in komplexe kortikale Prozesse involviert sind. [FONTANI et al, 2005] Omega-3-FS sind ebenfalls zentrale Komponenten der Phospholipide in Gliamembranen und neuronalen Membranen und nehmen im Gehirn am Umbau und an der Synthese der Membrane sowie bei der Signaltransduktion teil. DHA kann sich an die Membranfluidität anpassen und sich an der Signaltransduktion und biodynamischen Aktivität der neuronalen Membran beteiligen. Omega-3-FS ändern die Membranfluidität durch Verlagerung des Cholesterins aus der Membran. Hohe Konzentrationen von DHA findet man in Membranphospholipiden von Synapsen. Diese sind bei neurodegenerativen Erkrankungen wie AD vermindert. Gründe für einen Mangel an DHA können unter anderem Nahrungsaufnahme oder ein beeinträchtigter Leber-DHA-Transport ins Gehirn sein. Im Einvernehmen mit diesen Rückschlüssen, haben diverse epidemiologische Studien auf die neuroprotektiven Konsequenzen einer Omega-3-FS-reichen Ernährung hingedeutet. Aber nicht nur ein geringer DHA-Gehalt im Serum ist ein signifikanter Risikofaktor für AD und weitere neurodegenerative

Erkrankungen, sondern auch geringe Konzentrationen von Omega-3-FS im Plasma können zu kognitiven Störungen oder Demenz führen. [MAZZA et al, 2007] Es muss aber auch darauf hingewiesen werden, dass eine zu hohe Zufuhr von DHA die Lipidperoxidation fördern und somit das Risiko für eine neurodegenerative Erkrankung erhöhen kann. [CUNNANE et al, 2009]

In einer Fall-Kontroll-Studie prüften TULLY et al [2003] an 148 AD-Patienten die zunehmend reduzierten Serum-Cholesterylester-DHA-Konzentrationen verbunden mit einer klinischen Demenz. Untersuchungen ergaben, dass eine hohe DHA-Zufuhr mit einem reduzierten AD-Risiko assoziiert werden kann und dass DHA einen möglichen präventiven Zweck bei Lerndefiziten bei AD-Patienten erfüllen kann. [TULLY et al, 2003] Ein positiver Nutzen einer DHA-reichen Ernährung konnte bei AD-Ratten nachgewiesen werden: Verbesserung der Lernfähigkeit, Erhöhung des DHA und AA (Arachidonsäure)-Verhältnisses und Reduzierung apoptotischer neuronaler Produkte.

Eine weitere Studie zeigte, dass über die Nahrung aufgenommene DHA in älteren AD-Mausmodellen vor β -Amyloid-Bildung bzw. -Anhäufung und einer potentiellen nachfolgenden Toxizität schützt. Einige Autoren behaupteten, dass ein DHA-induzierter Schutz vor Gedächtnisdefiziten in AD-Rattenmodellen mit Interaktionen des Cholesterins, der Palmitinsäure oder Stearinsäure mit β -Amyloid-Peptiden in Beziehung steht. [MAZZA et al, 2007]

Im Rahmen von Humanstudien konnte ein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von fettem Fisch, DHA und abnehmenden kognitiven Funktionen, assoziiert mit dem Altern, hergestellt werden. Die Rotterdam-Studie mit 5.395 Probanden untersuchte, ob die Aufnahme von Fisch, reich an Omega-3-FS, das Risiko für AD reduziert. Man konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Fettaufnahme und einer Minderung des Demenz-Risikos finden. Eine nachfolgende Studie zeigte, dass der Konsum von Fisch das Risiko minimieren kann und die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin das Risiko deutlich erhöht. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Menschen, die vermehrt Fisch aufnehmen, allgemein gesunde Ernährungsgewohnheiten mit einem hohen Obst- und Gemüsekonsum haben, und somit auch Antioxidantien wie Vitamin C, Carotinoide und Polyphenole zu sich nehmen. [CUNNANE et al, 2009]

ESKELINEN et al [2008] konnten im Rahmen der CAIDE (Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia)-Studie in Finnland einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von PUFAs und einer besseren semantischen Erinnerung herstellen. Eine häufige Fischzufuhr wurde mit einer besseren allgemeinen kognitiven Funktion und semantischer Erinnerung assoziiert. Zusätzlich hat eine höhere PUFA/gesättigte FS-Ratio positiven Einfluss auf die psychomotorische Geschwindigkeit und ausführende Funktionen. [ESKELINEN et al, 2008]

Andere Autoren haben von einer essentiellen Rolle der Omega-3-FS bezüglich Phosphatidylinositol 3-Kinase-vermittelten Insulinsignalisierung und von einem selektiven Schutz postsynaptischer Proteine berichtet. Eine Reduzierung der DHA im Rahmen einer verminderten Nahrungsaufnahme von Omega-3-FS verringert hippocampales Phosphatidylserin und steigert die neuronale Suszeptibilität für eine Apoptose.

Eine Studie von DARIOS et al [2006] zeigte, dass Syntaxin 3, ein Plasmamembranprotein, eine entscheidende Rolle beim Wachstum von Neuriten spielt und als direktes Ziel der Omega-6-FS AA fungiert. Die über die Nahrung aufgenommene Omega-3-FS Linolensäure und DHA können AA im aktivierten Syntaxin 3 ersetzen. [DARIOS et al, 2006; MAZZA et al, 2007]

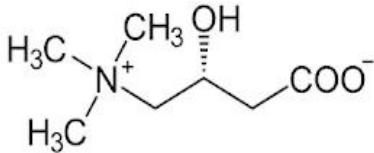
VELDINK et al [2007] haben den Einfluss von mehrfach ungesättigten FS und Vitamin E auf ALS untersucht. Eine hohe prämorbid Aufnahme von PUFAs und Vitamin E mit der Nahrung konnte mit einem 50-60%igen geringerem Risiko für die Entwicklung einer ALS assoziiert werden. [VELDINK et al, 2007]

Linolsäure und γ -Linolensäure (GLA) zeigten antidyskinetische Effekte bei Patienten mit Dyskinesie. Patienten mit verzögerten Bewegungsabläufen haben geringe Omega-3-FS und Omega-6-FS-Konzentrationen in den Zellmembranen roter Blutkörperchen, während niedrige AA-Werte mit spontanen unwillkürlichen Bewegungen korrelieren. Dies lässt auf einen Rückgang der abnormalen Bewegungen nach einer Behandlung mit essentiellen FS bei HD-Patienten schließen. Studien weisen darauf hin, dass die Zufuhr von GLA und EPA signifikante klinische Verbesserungen hinsichtlich motorischer und kognitiver Leistungsfähigkeiten zeigt. VADDADI et al [2002] behandelten über 19 Monate HD-Patienten mit einer Kapsel (2x Tag). Diese Kapsel enthielt 70 mg GLA, 35 mg EPA, 20 mg DHA, 50 mg ALA und 30 mg α -Tocopherol. Am Ende der Studie haben sich alle behandelten Patienten auf der Rockland-Simpson Dyskinesia Rating Scale (RSDRS) und Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) verbessert, während sich die Patienten mit Placebo verschlechtert haben. In einer internationalen Studie mit 135 HD-Patienten konnte nachgewiesen werden, dass der Ethylester von EPA einen vorteilhaften Effekt auf den UHDRS-Motor-score hat. [VADDADI et al, 2002; DAS et al, 2004]

SOLFRIZZI et al [2006] zeigten, dass eine hohe Aufnahme von einfach ungesättigten FS, mehrfach ungesättigten FS und der gesamten Energiezufuhr signifikant mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert werden kann. [SOLFRIZZI et al, 2006]

5.1.1.5 Acetyl-L-Carnitin (ALC)

Acetyl-L-Carnitin (4-N-Trimethylammonium-3-Hydroxy-Buttersäure) spielt eine Rolle bei der Kontrolle des mitochondrialen Acyl-Coenzym A/Coenzym A Verhältnisses, bei der peroxisomalen Oxidation von Fettsäuren und bei der Produktion von Ketonkörpern. [VAMOS et al, 2009] ALC transportiert langkettige Fettsäuren vom Zytosol zur mitochondrialen Matrix während der β -Oxidation und hemmt die Mitochondrien-abhängige Apoptose und die vom oxidativen Stress induzierte mitochondriale Schädigung. [PATEL et al, 2009]



In Tierversuchen konnten VAMOS et al [2010] ALC auch antioxidative Eigenschaften zuschreiben. ALC reduzierte den oxidativen Stress bei älteren Mäusen und agierte als Fänger Freier Radikale. Diese Ergebnisse

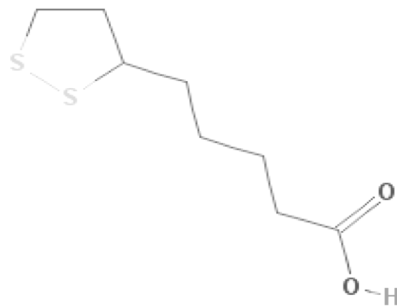
Abbildung 14: Acetyl-L-Carnitin [<http://www.brain-effect.com/de/inhaltsstoffe/l-Carnitin>]

konnten jedoch bei einer klinischen Studie mit HD-Patienten nicht erzielt werden, was aber auch auf die niedrige ALC-Dosis zurückzuführen ist. [VAMOS et al, 2010]

Das Hinzufügen von ALC verhindert Veränderungen in der mitochondrialen Atmungskettenkomplex-Aktivität und Proteinnitrosierung. Die Manipulation endogener zellulärer Abwehrmechanismen via ACL stellt eine innovative Vorgehensweise in der Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen dar. [MAZZA et al, 2007] In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass ALC den neuronalen Tod, der eine wichtige Rolle in der Pathogenese von AD spielt, reduziert bzw. blockiert. Diese Studien haben auch auf weitere neuroprotektive Mechanismen neben den antioxidativen Funktionen hingewiesen. Basierend auf dem Beweis, dass Hitzeschockproteine neuroprotektive Effekte gegen mit oxidativem Stress zusammenhängende Verletzungen ausüben können, und dass nutritive Antioxidantien in der Lage sind diese Hitzeschockproteine in Neuronen zu regulieren. Die Aufnahme von Antioxidantien wie ALC kann den durch oxidativen Stress hervorgerufenen Gehirnschäden in AD entgegenwirken. [FLANAGAN et al, 2010]

5.1.1.6 α -Liponsäure (ALA)

α -Liponsäure (ALA) wird in den Mitochondrien zu Dihydroliponsäure (DHLA) reduziert. ALA vermindert bei alternden Ratten die Lipidperoxidation und erhöht die antioxidative Funktion. [PATEL et al, 2009]



ALA ist ein aus 8 Kohlenstoffatomen bestehendes Dithiol, in zwei enantiomeren Formen vorliegend: R-Enantiomer (natürlich vorkommende Form) und S-Enantiomer. Synthetisches ALA ist ein racemisches Gemisch aus R- und S-Enantiomeren. Es steht im Rahmen einer normalen Ernährung zur Verfügung (besonders aus Geweben mit hoher metabolischer

Abbildung 15: α -Liponsäure [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>]

Aktivität wie das Herz) und kann durch die de novo-Biosynthese aus Fettsäuren und Cystein erhalten werden.

ALA ist ein Coenzym in der oxidierenden Decarboxylierung von α -Ketosäuren. ROSENBERG und CULLIK waren die Ersten, die die antioxidative Wirkung von ALA aufgedeckt haben. [CANTUTI-CASTELVETRI et al, 2000] Sie zeigten, dass ALA und seine reduzierte Form Dihydroliponsäure (DHHLA) gute Fänger von ROS und RNS wie Hydroxyl-, Peroxylradikalen, Singulett-Sauerstoff und Stickoxiden sind. ALA interagiert auch mit anderen Antioxidantien wie Glutathion, Ubiquinol, Thioredoxin, Vitamin C und indirekt auch mit Vitamin E und regeneriert diese in die reduzierte Form. [BUTTERFIELD et al, 2002] Weiters scheint ALA ein guter Chelator von Übergangsmetallen zu sein und mindert Symptome einer Neuropathie bei Ratten mit Vitamin E- oder Vitamin C-Mangel.

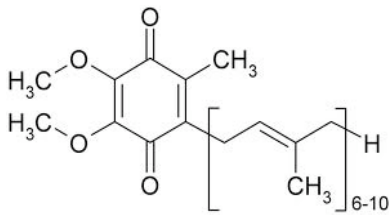
Es konnte nachgewiesen werden, dass ALA (100 mg/kg KG für zwei Wochen) die Gedächtnisleistung sowie auch die horizontale Bewegung bei älteren Mäusen verbessert. [CANTUTI-CASTELVETRI et al, 2000]

ALA wird durch die Nahrung zugeführt, über den Darm absorbiert, passiert sehr leicht die Blut-Hirn-Schranke und wird in den Mitochondrien synthetisiert. In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ALA und DHHLA die Glutathionwerte erhöhen [BUTTERFIELD et al, 2002]

SIEDLAK et al [2009] zeigten in ihrer Studie, dass eine chronische ALA-Verabreichung die Expression der Protein- und Lipidperoxidationkennzeichen oxidativer Veränderungen im Gehirn transgener A β PP-Mäuse und Kontrollmäuse verringert. Weiters konnte eine Ansammlung von Amyloid-Ablagerungen dramatisch gesenkt werden. [SIEDLAK et al, 2009]

ALA erhöhte signifikant die Überlebensrate in transgenen HD-Mäusemodellen in einer Studie von ANDREASSEN et al [2001]. [ANDREASSEN et al, 2001]

5.1.1.7 Coenzym Q10 (Ubiquinon)



CoQ10 ist eine fettlösliche, vitaminähnliche, ubiquitäre Verbindung, unerlässlich für eine Vielzahl an Aktivitäten, welche mit dem Energiemetabolismus und mit den höchsten Konzentrationen in Geweben mit einem hohen Energiebedarf wie Muskeln, Gehirn, Herz,

Abbildung 16: Coenzym Q10 [<http://www.brain-effect.com/de/inhaltsstoffe/coenzym-q10>]

Leber, endokrinen Drüsen und Nieren verbunden sind. [FINSTERER et al, 2010]

Es ist ein starkes Antioxidans, lokalisiert in der inneren mitochondrialen Membran und transportiert Elektronen vom Komplex 1 und 2 zum Komplex 3 der Elektronentransportkette. [LÖHLE et al, 2010] Es überquert die Blut-Hirn-Schranke und ist Fänger Freier Radikale in mitochondrialen- und Lipidmembranen. Die CoQ10-Konzentrationen vermindern sich mit zunehmendem Alter in menschlichen Geweben. [PATEL et al, 2009]

Studien zeigten reduzierte CoQ10-Konzentrationen bei PD-Patienten verglichen mit gesunden Menschen. Vielversprechende Resultate konnten mit CoQ10-Behandlungen bei PD und HD-Patienten erzielt werden: CoQ10 zeigte neuroprotektive Effekte in klinischen Studien. [LÖHLE et al, 2009]

In der ersten Studie über den Effekt von CoQ10 auf PD, in der über drei Monate 200 mg CoQ10 verabreicht wurden, fanden STRIJKS et al [1997] kein signifikantes Ergebnis. [STRIJKS et al, 1997; SPINDLER et al, 2009]

CoQ10-Konzentrationen waren in den Mitochondrien von Thrombozyten bei PD-Patienten signifikant niedriger. Weiters kann eine CoQ10-Verarmung zu einer zellulären Funktionsstörung bei PD beitragen. Das CoQ10-Verhältnis von der oxidierten zur reduzierten Form ist bei PD-Patienten erhöht und somit konnte ein erhöhter oxidativer Stress nachgewiesen werden. Eine orale Verabreichung von CoQ10 führte zu einer Erhöhung der Plasmawerte bei PD-Patienten. Eine sichere bzw. gut verträgliche Dosis liegt bei 2400 mg. [MOLYNEUX et al, 2008]

Zahlreiche Studien über die symptomatischen Effekte von CoQ10 zeigten widersprüchliche Resultate. Die Untersuchung im Rahmen der PARKINSON STUDY GROUP überprüfte die möglichen protektiven Effekte von CoQ10 in frühen PD-Erkrankungen. Es konnte nachgewiesen werden, dass hohe CoQ10-Dosen (1,2 g) die progressive Verschlechterung der Funktionen bei PD verlangsamt, jedoch die motorischen Funktionen nicht verbessert. [SHULTS et al, 2002] Im Gegensatz dazu

sind viele Untersuchungen bei dem Nachweis signifikanter vorteilhafter Effekte von CoQ10 gescheitert. [MOLYNEUX et al, 2008]

Die HUNTINGTON STUDY GROUP [2001] veröffentlichte eine Untersuchung (CoQ₁₀ and Remacemide Evaluation in Huntington's Disease/CARE-HD trial) mit HD-Patienten, denen über 30 Monate entweder 600 mg CoQ₁₀ oder ein Placebo verabreicht wurden. Die Probanden wurden zu Beginn und nach 30 Monaten nach einem bestimmten Schema (total functional capacity, TFC) der United Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), einer klinischen Skala speziell entwickelt zur Messung der Huntington Symptomatik, untersucht. Die CoQ₁₀-Gruppe zeigte eine tendenzielle Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit. [HUNTINGTON STUDY GROUP, 2001]

In der noch andauernden 2-CARE-Studie der HUNTINGTON STUDY GROUP werden die Verträglichkeit und der Blutspiegel nach der Aufnahme einer höheren CoQ₁₀-Konzentration (1,2 g, 2,4 g und 3,6 g/Tag) bei HD-Patienten und gesunden Probanden untersucht. In der vorangegangenen Pre-2-CARE-Studie konnte nach einer Behandlung mit hohen CoQ₁₀-Konzentrationen eine Reduktion von 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin, einem Marker für oxidative Schäden an der DNA, sowohl bei HD-Patienten als auch bei den Kontrollpersonen, beobachtet werden. [HUNTINGTON STUDY GROUP, 2010]

Die Gabe von CoQ₁₀ ist auch deshalb sinnvoll, da bei unbehandelten HD-Patienten die CoQ₁₀-Konzentration im Serum erniedrigt ist und sich durch eine CoQ₁₀-Gabe normalisiert, wie ANDRICH et al [2004] nachweisen konnten. [ANDRICH et al, 2004]

In einer Studie von FERRANTE et al [2005] wurde 31 ALS-Patienten eine Dosis von 3 g/Tag CoQ₁₀ verabreicht. Mit dieser Dosis konnten keine positiven Effekte erzielt werden. [FERRANTE et al, 2005]

KAUFMANN et al [2009] haben im Rahmen einer klinischen Phase III-Studie bei 185 ALS-Patienten die Wirkung von 1,8 g bzw. 2,7 g/Tag oder Placebo erforscht. Es gab zwar keine Sicherheitsbedenken, jedoch konnte die Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe, die 2,7 g CoQ₁₀/Tag zu sich nahm, und der Placebogruppe erkennen. [KAUFMANN et al, 2009]

Klinische Studien in Zusammenhang mit AD wurden bis zum heutigen Zeitpunkt keine durchgeführt. In AD-Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass exogenes CoQ₁₀ Neuroblastomzellen vor den neurotoxischen Auswirkungen des β -Amyloids schützen kann. Weiters unterdrückt eine CoQ₁₀-Supplementation bei AD-Mäusen die Carbonylproteine im Gehirn, welche ein Kennzeichen für oxidativen Schaden sind. Die Effizienz einer CoQ₁₀-Behandlung gegen β -Amyloid, welches zur mitochondrialen Funktionsstörung führt, konnte auch im Gehirn von Ratten beobachtet werden. CoQ₁₀

vermindert die Abnahme einer oxidativen Phosphorylierung und verhindert eine Zunahme der Wasserstoffperoxidproduktion, hervorgerufen durch neurotoxische Peptide. Ein neuroprotektiver Effekt von CoQ10 auf kognitive Funktionen konnte auch bei Mäusen mit kognitiven Funktionsstörungen gefunden werden. [MANCUSO et al, 2010]

5.1.1.8 Spurenelemente (Selen, Zink)

Selen ist ein essentielles Spurenelement im Körper und bildet eine wichtige Verbindung für zahlreiche Enzyme. Es übernimmt wichtige spezifische Funktionen im Zentralnervensystem und ist beim Verzögern von neurodegenerativen Erkrankungen sehr effektiv. [SINGH et al, 2007; VURAL et al, 2010] Selen ist aktiv in einer Vielzahl von Selenoproteinen; das erste identifizierte Selenoprotein war Glutathionperoxidase, welches die Oxidation von reduziertem Glutathion katalysiert und die Reduktion von Wasserstoffperoxid zu Wasser ermöglicht, welche die Lipidperoxidation und zelluläre Schäden verhindert. Selenoprotein P agiert ebenfalls als antioxidatives Enzym sowie Selen-Transporter und scheint sehr empfindlich auf Selen, welches über die Nahrung zugeführt wird, zu reagieren. [MAZZA et al, 2007]

Zink ist in die Funktion von mehr als 200 Enzymen verwickelt und spielt eine wichtige Rolle in der axonalen sowie synaptischen Transmission. Weiters ist es erforderlich für den Nukleinsäuremetabolismus, das Wachstum von Gehirn-Tubulin und Phosphorylation. [VURAL et al, 2010]

Die Aufnahme von Selen und Zink ist erforderlich für die Funktion und Expression endogener antioxidativer Enzyme und reichliche Mengen können Eisen-induzierte, MPTP und 6-OHDA induzierte dopaminerge Degeneration verringern.

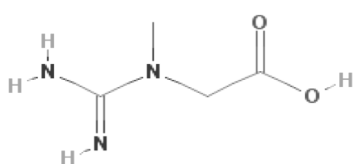
Zink und Selen wirken bei anti-inflammatorischen Funktionen in Form von einer Herunterregulation von MAPK p38, JNK and NF- κ B DNA-Bindung/AP-1 c Jun-Aktivierung mit, wobei die therapeutischen Wirkungen von Selen noch einen Anstieg der Glutathionperoxidase/-reduktion in der Lipidperoxidation, einer erhöhten Glukoseaufnahme, ATP-Produktion durch Glykolyse und anti-apoptotische Effekte inkludieren. [MAZZIO et al, 2011]

In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Zink-Werte im Plasma bei AD-Patienten signifikant niedriger sind. [VURAL et al, 2010] Eine weitere Untersuchung zeigte hohe Zink-Werte bei AD-Patienten, verglichen mit einer Kontrollgruppe, [GONZALEZ et al, 1999] bei einer anderen Untersuchungen gab es hingegen keinen Unterschied. [RULON et al, 2000] Eine gegenwärtige Studie zeigt eine Zink-

Akkumulation in post-mortem neokortikalen Geweben bei AD-Patienten, welche mit gesteigerten Amyloid-Werten in Geweben korrelieren. Dies kann man darauf zurückführen, dass Zink möglicherweise der primär verantwortliche Faktor für die Entwicklung neuronaler Veränderungen ist, welche zur Demenz führen. Die Reduktion der Zink-Konzentration im Plasma ist wahrscheinlich auf die Zink-Akkumulation im Gewebe zurückzuführen. [VURAL et al, 2010] Niedrige Zink-Werte wurden auch bei PD-Patienten nachgewiesen, gemeinsam mit Sehproblemen, Geruchs- und Geschmacksverlusten. Studien zeigten eine geringe Zink-Konzentration vor allem in CSF, und eine erhöhte Konzentration in der Substantia nigra, im Caudatus nucleus und lateralem Putamen, verglichen mit einer normalen Kontrollgruppe. [MOCCHEGIANI et al, 2005]

5.1.1.9 Kreatin

Kreatin (Methylguanidin-essigsäure) ist eine natürlich vorkommende Verbindung und spielt eine wichtige Rolle in der mitochondrialen Energieproduktion: es wird zu Phosphokreatin umgewandelt und kann Phosphorylgruppen in der mitochondrialen ATP-Synthese übertragen. Es zeigte bei Mäusen einen Schutz vor MPTP-induziertem Dopaminabbau und bemühte neuroprotektive Effekte bei transgenen HD- und ALS-Tiermodellen. [LÖHLE et al, 2010; RYU et al, 2005] Kreatin ist eine Guanidino-Verbindung synthetisiert aus Arginin, Methionin und Glycin, vorwiegend in der Leber, aber auch in den Nieren, Hoden, im Pankreas und Gehirn. Es kann auch über den



Verzehr von Fleisch und Fisch aufgenommen werden. [RYU et al, 2005]

Abbildung 17: Kreatin [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>]

Kreatin ist in der Lage bei HD die Energieproduktion in maroden Neuronen zu unterstützen, in dem es als Quelle der Adenosintriphosphat-Produktion agiert. In klinischen Studien hat die Zufuhr von Kreatin zu einem Verlangsamen der Progressionsrate von HD geführt. [MARTIN et al, 2008]

Neuroprotektive Effekte des Kreatins konnten in AD-Modellen mit kultivierten Neuronen nachgewiesen werden, welche neurotoxische Verletzungen durch Glutamatergische Toxizität oder durch die Exposition von β -Amyloid-Protein erlebten. Daher kann vermutet werden, dass eine Kreatinsupplementation am Beginn einer AD den Verlauf einer Neurodegeneration verhindern bzw. verzögern kann. Protektive Eigenschaften einer Kreatingabe konnten auch in ALS-Mausmodellen gefunden

werden. Zusätzlich zur Wirkung auf den zellulären Energiemetabolismus, ist die Neuroprotektion auf die antioxidative Eigenschaft zurückzuführen. KLIVENYI et al [2004] haben die neuroprotektiven Effekte einer oralen Kreatinaufnahme, gemeinsam mit Cyclooxygenase 2-Inhibitor, bei ALS-Mäusen beobachtet. [KLIVENYI et al, 2004; ANDRES et al, 2008] GROENEVELD et al [2003] wollten im Rahmen ihrer Studie die Effizienz von Kreatinmonohydrat auf das Überleben und den Krankheitsverlauf bei ALS-Patienten beurteilen. [GROENEVELD et al, 2003] Die Aufnahme von 10 g/Tag Kreatinmonohydrat konnte keine förderlichen Effekte zeigen. In einer anderen Studie mit 104 ALS-Patienten konnten SHEFNER et al [2004] mit 5 g Kreatin über einen Zeitraum von 6 Monaten auch keinen Vorteil finden. [SHEFNER et al, 2004] BENDER et al [2005] haben eine Veränderung in Gehirnstoffwechselproduktkonzentrationen nach Verabreichung von Kreatin in HD-Patienten gefunden. Zusätzlich konnte eine kleine bzw. keine Genesung der motorischen Fähigkeiten gezeigt werden. Kreatin war effektiv beim Verzögern einer Abwärtsentwicklung in der Unified Huntington's Disease Rating Scale: die Serum-8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin-Werte, ein Biomarker für oxidative DNA-Schäden, war bei HD-Patienten mit Kreatinbehandlung niedriger im Vergleich zur Placebogruppe. [BENDER et al, 2005; MARTIN et al, 2008]

5.1.1.10 Weitere natürliche Antioxidantien

Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe aus der Nahrung können in unterschiedliche Klassen unterteilt werden, wobei Polyphenole die größte Gruppe bilden. [RATNAM et al, 2006]

5.1.1.10.1 Polyphenole

Polyphenole sind natürliche Substanzen, verbreitet in Pflanzen, und ihr Vorkommen variiert in Blättern, Blumen, Gemüse und Früchten. Beachtliche Mengen dieser Verbindungen findet man im Tee, Rotwein oder Olivenöl. [RAMESH et al, 2010] Das moderate Trinken von Rotwein und die regelmäßige Aufnahme von polyphenolreichen Nahrungsmitteln scheint das Gehirn vor dem toxischen, oxidativem Stress zu schützen, in bestimmten Fällen werden auch kognitive Funktionen verbessert. [FERRARI CKB, 2007] Flavonoide bilden die größte Gruppe der polyphenolischen Phytochemikalien. Ihr Grundgerüst besteht aus zwei aromatischen Ringen, verbunden über drei Kohlenstoffatome, welche einen heterocyclischen Ring bilden. Mehr als 4000 unterschiedliche Arten der Flavonoide konnten bisher identifiziert werden, viele von ihnen sind verantwortlich für die bunten Farben der Blumen, Früchte und Blätter. [DI

[MATTEO et al, 2007] Flavonoide bilden die größte und die wichtigste Gruppe der Polyphenole und können in unterschiedliche Klassen unterteilt werden: Flavone, Flavanone, Isoflavone, Flavonole, Flavanole und Anthocyanine. [SUN et al, 2008] Die bemerkenswerte antioxidative Aktivität dieser Verbindungen wird von den zahlreichen phenolischen Hydroxylgruppen am aromatischen Ring bewirkt. Flavonoide bieten eine effiziente Eisen-chelatbildende Aktivität und zeigen ihre wichtigen physiologischen Effekte in Pathologien, in welchen der oxidative Stress eine wichtige Rolle spielt. Sie sind dazu befähigt Superoxidanionen und Hydroxylradikale zu fangen. In roten Blutkörperchen verbessern Polyphenole den Zellwiderstand gegen oxidative Schäden und hemmen die LDL-Oxidation im Plasma. Weiters können Flavonoide den Zelltod nach einer Glutamatschädigung durch das Abfangen von Radikalen, das Erhalten der richtigen Glutathionwerte und die Hemmung des Ca^{2+} -Einstroms verhindern. [BUTTERFIELD et al, 2002]

Tabelle 9: Polyphenolreiche Nahrungsmittel [Ferrari CKB, 2007]

Polyphenolreiche Nahrungsmittel
Apfel, Beeren (Preisel-, Heidel-, Brombeere), Erdbeeren, Zwiebel, Grüner und Schwarzer Tee, Kakao und Schokolade, Granatapfel, Brokkoli, Paprika, Rote Beete, Bananen, Rotwein und Traubensaft, Tomaten, Olivenöl, Gartenbohnen, Bockshornkleesamen, Naturreis, Kraut, Hirse.....

5.1.1.10.2 Flavonoide

5.1.1.10.2.1 Ginkgo biloba

Ginkgo biloba wird schon seit Jahrhunderten in der traditionellen chinesischen Kräutermedizin für die Behandlung diverser Krankheiten verwendet. Ginkgosamen wirken als Astringens bei Beschwerden wie Asthma oder chronischer Bronchitis. [FU et al, 2011] Mit wissenschaftlichen Studien über die biologische Aktivität von Extrakten getrockneter Ginkgo-Blätter (EGb) wurde vor 20 Jahren begonnen. Ginkgo-Extrakte, die vorwiegend dem medizinischen Zwecke dienen, beinhalten 24% Flavonoide und 6% Terpenoide. Die antioxidative Funktion der Flavonoide und die anti-inflammatorische Funktion der Terpenoide machen die Ginkgo-Pflanze zu einem wichtigen Nahrungsmittel in der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen. [BUTTERFIELD et al, 2002]

Das standardisierte Ginkgo biloba-Extrakt EGb 761 ist ein häufig eingesetztes pflanzliches Heilmittel bei Demenz und kognitiven Beeinträchtigungen. [WEINMANN et al, 2010] EGb 761 besitzt auch die Fähigkeit unterschiedliche neurologische

Erkrankungen wie AD zu behandeln. Aufgrund der antioxidativen Wirksamkeit spielen EGb eine maßgebliche Rolle bei der Neuroprotektion durch die Abnahme des bax/bcl 2-Verhältnisses (Proteine, die bei Apoptose eine Rolle spielen), Umkehrung von Ischämie-induzierten Reduktionen der Cyclooxygenase III-mRNA in hippokampalen Neuronen, Hemmung der Stickstoffoxidsynthese, Abfangen Freier Radikale und Unterdrückung der Lipidperoxidation. Experimentelle Hinweise gibt es auch hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkungen, einschließlich der Verbesserung mitochondrialer Funktionsstörungen, Blockade von NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat), Abfangen von Radikalen, Senken des oxidativen Stresses, Reduktion neuronaler Schäden und Abnahme der Thrombozytenaggregation. [WU et al, 2011]

Der Einfluss von EGb auf kognitive Funktionen wurde auch in Tiermodellen evaluiert: die Behandlung mit Ginkgo steigert die Gedächtnisleistung sowohl in jungen als auch in alten Ratten und verbessert das Kurzzeitgedächtnis bei Mäusen. [HOWES et al, 2003]

EGb ist am ergiebigsten in frühen Stadien der AD. Es verhindert eine β -Amyloid-Toxizität, eine Schlüsselrolle in der Entwicklung dieser Erkrankung, in Gehirnzellen. Eine Studie mit AD-Patienten führte zu signifikanten Verbesserungen der kognitiven Funktionen im Vergleich zu einer Placebogruppe. [AKHONDZADEH et al, 2006]

SCHNEIDER et al [2005] konnten in ihrer Studie mit AD-Patienten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Ginkgo-Gruppen (120mg bzw. 240 mg/Tag) und der Placebogruppe finden. Die Wirksamkeit von Ginkgo konnte bei dieser Studie nicht nachgewiesen werden. [SCHNEIDER et al, 2005; FU et al, 2011]

McCARNEY et al [2008] konnten in ihrer Studie mit 176 Teilnehmern keinen Beweis für die Wirksamkeit von 120 mg Ginkgo biloba bei einer leichten bis mittleren Demenz finden. Zusätzlich zeigte die Ginkgo Evaluation of Memory Study auch keinen positiven Effekt von 240 mg EGb 761 in der Prävention von Demenzerkrankungen bei alten Menschen mit oder ohne kognitive Störungen. [McCARNEY et al, 2008; WEINMANN et al, 2010]

5.1.1.10.2.2 *Ingwer*

Gewürze wie Ingwer (*Zingiber officinale*) gehören zu den gängigsten Nahrungszugaben, die Geschmack und Würze von Lebensmitteln aufwerten sollen. Abgesehen vom seinem Geschmack, ist Ingwer vor allem bekannt für seine Anzahl potentieller bioaktiver phytochemikalischer Inhaltsstoffe, vorwiegend Gingerole (Zingerone, Zingerol) und deren zugehörigen dehydrierenden Produkten, Shoagole und volatile Öle, welche Sesquiterpene und Monoterpene beinhalten. [OBOH et al, 2010] Daneben besitzt Ingwer in seiner Wurzelrinde noch Anthocyanine und Tannine.

[OBOH et al, 2010] In der Volksmedizin, einschließlich der Ayurveda und Traditionell Chinesischen Medizin, wird medizinischer Ingwer für die Behandlung und Betreuung der AD eingesetzt, ebenso wie der Ingwerextrakt. [OBOH et al, 2010] In vitro-Studien sowie Tierexperimente haben gezeigt, dass Ingwer antioxidative Wirkungen besitzt und vor dem Schaden Freier Radikale schützen kann. [OBOH et al, 2010] In vitro-Daten haben nachgewiesen, dass die aktiven Prinzipien des Ingwers Nervenzellen schützen und eine Einsatzmöglichkeit bei AD darstellen. [KIM et al, 2002] Ingwer ist ein Inhibitor der Acetylcholinesterase. Acetylcholin befindet sich in den Synapsen der Großhirnrinde und ein Mangel an Acetylcholin ist ein Merkmal der AD und führt zu einer hohen Aktivität der Acetylcholinesterase. OBOH et al [2010] konnten nachweisen, dass Ingwerextrakte die von Natriumnitroprussid induzierte Lipidperoxidation im Hirngewebe hemmen, was auf die Fähigkeit dieser Phytochemikalie, von Natriumnitroprussid produzierte $\cdot\text{NO}$ -Radikale abzufangen, zurückzuführen ist. Hohe Konzentrationen der Quinolinsäure werden auch mit einigen neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Ingwer beschützt das neuronale Gewebe gegen die Oxidotoxizität der Quinolinsäure. [OBOH et al, 2010]

Tabelle 11: Bekannte Effekte von Flavonoiden [BLAYLOCK RL, 1998]

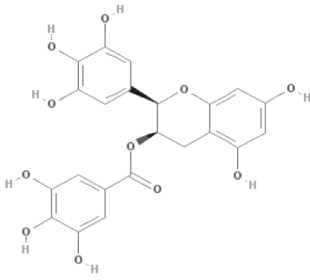
Neuroprotektive Effekte sekundärer Pflanzenstoffe und Flavonoide

Starker Fänger freier Radikale
 Eisen- und Kupfer-Chelation
 Direkte Interaktion mit Zellmembranen (verbessert Fluidität)
 Erhöhung der Glucoseaufnahme durch Neuronen
 Regenerierung anderer Antioxidantien
 Wiederherstellung von zellulärem Glutathion
 Reduktion der Exzitotoxizität
 Hemmung der Lipoxygenase und Cyclooxygenase
 Hemmung der Phospholipase A₂
 Anti-inflammatorische Eigenschaften

5.1.1.10.3 *Catechine und Theaflavine*

5.1.1.10.3.1 *Grüner Tee*

Grüner Tee ist ein Getränk aus gedünsteten und getrockneten Blättern der *Camellia sinensis*-Pflanze, einer in Asien heimischen Strauchpflanze. [WEINREB et al, 2004] In den Teeblättern konnten reichlich polyphenolische Verbindungen nachgewiesen werden. [BUTTERFIELD et al, 2002] Die größten therapeutischen Bestandteile des Grünen Tees sind Catechine und Catechinderivate, wobei Epigallocatechin-3-gallat die repräsentativste und am meisten analysierte Verbindung darstellt.



Es ist ein effektiver β -Amyloid-Aggregationshemmer, vermindert die β -Amyloid-Bildung durch Aktivierung der α -Sekretase, hemmt die β -Sekretase, reduziert die Expression der Eisen-regulierenden APPs und hemmt Monoaminoxidase, ein Fänger hoch-effizienter ROS und Übergangsmetallionenchelator. Andere Bestandteile des

Abbildung 18: Epigallocatechin-3-gallat [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>]

grünen Tees, wie Epicatechin und Epicatechin-3-gallat zeigen auch ein ähnliches Verhalten wie Epigallocatechin-3-gallat. [ZHANG et al, 2007] In geringen Konzentrationen findet man im Grünen Tee auch Quercetin, Kaempferol, Myricetin sowie deren Glycoside. [BUTTERFIELD et al, 2002]

Epigallocatechin-3-gallat, ein aktiver Bestandteil des Grünen Tees, hat anti-apoptotische, krebsschützende, anti-mutagene und anti-neurodegenerative Effekte. Der Konsum von Grünem Tee kann die Enzymaktivität, involviert in die antioxidative Abwehr und den Kohlenhydratmetabolismus, erhöhen. [PATEL, 2009] Eine schützende Wirkung des Grünen Tees auf die Gewebsexpression des Zentralnervensystems in verminderten Konzentrationen der Lipidperoxidationsprodukte konnte nachgewiesen werden. In vivo - und in vitro - Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, dass Verbindungen im Schwarzen Tee auch antioxidative Eigenschaften besitzen. Der spezifische Mechanismus, in welcher Form Polyphenole im Tee ihre neuroprotektive Wirkung ausüben, konnte noch nicht eindeutig definiert werden. [OSTROWSKA et al, 2007]

Im Rahmen von Tierversuchen zeigte Epigallocatechin-3-gallat eine schützende Rolle gegen das Neurotoxin MPTP, einem Verursacher der PD. Epigallocatechin-3-gallat beschützt ebenso Neuronen durch die Aktivierung zahlreicher Signalwege, einschließlich der MAP-Kinase, wesentlich für das Überleben von Zellen. [PANDEY et al, 2009] Eine grundsätzliche chemische Pathologie bei neurodegenerativen Erkrankungen ist die Akkumulation von Eisen an Standorten, wo Neuronen sterben. Der Aufbau eines Eisengradienten stellt gemeinsam mit ROS einen großen Auslöser der neuronalen Toxizität dar und deren Untergang in neurodegenerativen Erkrankungen. Tee flavonoide, vor allem die Theaflavine im Schwarzen Tee zeigen, dass sie starke Eisen-chelatisierende, Radikal-fangende und anti-inflammatorische Aktivitäten besitzen und vor neuronalem Tod in einer Vielzahl von zellulären und tierischen Modellen mit neurologischen Erkrankungen schützen. [MAZZA et al, 2007]

Epidemiologische Studien haben nachgewiesen, dass der tägliche Konsum von mindestens zwei Tassen Grünem Tee das Risiko für PD reduziert. [WEINREB et al,

2004] Einige in vitro-Studien zeigten, dass Extrakte vom Grünen Tee Neuronen vor β -Amyloid-induzierten Zerstörungen bewahren können.

Epigallocatechin-3-gallat kann den proteolytischen Prozess von APP in vivo und in vitro regulieren. In neuronalen Zellkulturen kann es den nicht-amyloidogenen α -Sekretase-Weg fördern, während Epicatechin die Bildung von β -Amyloid-Fibrillen reduzieren kann. REZAI-ZADEH et al [2005] beobachteten, dass Epigallocatechin-3-gallat bei einer Dosis zwischen 5-20 μ M die β -Amyloid-Peptid-Produktion senkt. Epicatechin und Epicatechin-3-gallat hingegen fördern bei einer hohen Konzentration (80 μ M) diese Produktion in neuronalen Zellen. Die Gegenwart von Epicatechin und Epicatechin-3-gallat hemmt Epigallocatechin-3-gallat daran, die Bildung von β -Amyloid-Peptiden zu reduzieren. Weiters ist Epigallocatechin-3-gallat dazu befähigt, die Aktivierung von NF κ zu blockieren und den Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Weg und den Protein Kinase C-Weg zu modulieren. [REZAI-ZADEH et al, 2005; RAMASSAMY et al, 2006]

Tabelle 10: Hauptkomponenten von Grünem und Schwarzem Tee (15 g Blätter in einem Liter Wasser) [OSTROWSKA et al, 2007]

	Anteil im Grünen Tee (mol/dm ³)	Anteil im Schwarzen Tee (mol/dm ³)
Catechine	3893,9	260,0
Epigallocatechin-3-gallat	1780,5	118,7
Epicatechin	512,2	27,6
Epicatechin-3-gallat	448,7	80,0
Theaflavine	2,59	75,1
Theaflavin	1,06	41,0
Theaflavin-3-gallat	0,56	13,4
Theaflavin-3'-gallat	0,28	10,2
Theaflavin-3,3'-gallat	0,69	10,5
Flavonole	212,9	139,7
Kaempferol	60,1	86,7
Quercetin	93,1	47,0
Myricetin	59,7	6,0
Kohlenhydrate	1136,8	289,6
Proteine	129,8	22,3
Mineralstoffe	763,9	199,8

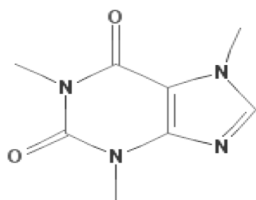
5.1.1.10.3.2 Schwarzer Tee

In der SINGAPORE CHINESE HEALTH STUDY haben TAN et al [2008] die Wirkungen von Grünem und Schwarzem Tee untersucht: das Trinken von Schwarzem Tee konnte mit einem reduzierten Risiko für PD in Verbindung gebracht werden,

wegen der Grüne Tee diese Wirkung nicht zeigen konnte. Jedoch war dieses reduzierte Risiko abhängig vom täglichen Zigaretten- und Kaffeekonsum der jeweiligen Probanden. Diese protektiven Effekte sind auf das Nikotin in den Zigaretten sowie auf den Koffeingehalt im Kaffee zurückzuführen. [TAN et al, 2008] Schwarzer Tee enthält vor allem die Theaflavine: Theaflavin, Theaflavin-3-gallat, Theaflavin 3'-gallat und Theaflavin 3,3'-gallat. Diese Theaflavine besitzen wie die Catechine eine hohe antioxidative Kapazität. Catechine und Theaflavin 3,3'-gallat sind in der Lage die Xanthinoxidase-Aktivität, wodurch die ROS-Bildung verhindert wird, und die Aktivität induzierbarer Stickoxidsynthase, wodurch die Bildung des Freien Radikals Stickoxids verhindert wird, zu hemmen. HIGDON et al [2003] konnten in ihrer Studie an Makrophagen von Mäusen zeigen, dass Theaflavin und Epigallocatechin-3-gallat effektiv die induzierbare Stickoxidsynthase hemmt. Weiters wurde bewiesen, dass Grüner und Schwarzer Tee die Aktivität von der Cyclooxygenase COY-2 und die 5-, 12- sowie 15-Lipoxygenase hemmen. Diese Enzyme sind Teile der enzymatischen Lipidperoxidation. Theaflavine und Epigallocatechin-3-gallat agieren auch als Fänger des Superoxidradikals, wobei Theaflavin 3,3'-gallat am effektivsten wirkt. Untersuchungen in vitro ergaben, dass Lösungen aus Schwarzem Tee auch andere ROS, wie Singulett-Sauerstoff und Hydroxyl-Radikale, abfangen können. [HIGDON et al, 2003; OSTROWSKA et al, 2007]

5.1.1.10.4 Koffein

Koffein (1,3,7-Trimethylxanthin) ist ein pflanzliches Alkaloid. Es wird wegen seiner stimulierenden Wirkung auf das Zentralnervensystem konsumiert. [GLADE MJ, 2010;



AGUIAR et al, 2006] Epidemiologische und experimentelle Studien weisen auf positive Eigenschaften des Koffeins, das am häufigsten aufgenommene psychoaktive Mittel, auf neurodegenerative Erkrankungen hin. Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke spielt unter anderem eine Rolle in der Pathogenese von AD und PD. CHEN et al [2008] zeigten,

Abbildung 19: Koffein [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>]

dass Koffein die Blut-Hirn-Schranke stabilisiert. [CHEN et al, 2010] Kaffee enthält eine Vielzahl von Substanzen mit potenziell antioxidativer Wirkung, wie Melanoidine und Chlorogensäure [GOMEZ-RUIZ et al, 2007].

Die akuten Effekte von Koffein auf die kognitiven Fähigkeiten sind umfangreich dokumentiert [NAWROT et al, 2003]. Weniger gut untersucht sind die langfristigen

Auswirkungen auf neurologische Funktionen. In einigen Humanstudien erhöhte der Kaffeeconsum die Aufmerksamkeit, die Konzentrationsfähigkeit, die Fähigkeit Probleme zu lösen und die Wachsamkeit. Die Aufnahme eines einzelnen Bolus von 32-50 mg Koffein führte zu signifikanten Verbesserungen in der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit. [GLADE MJ, 2010]

Studien konnten einen beeinflussenden Zusammenhang zwischen Koffein und PD feststellen. [AGUIAR et al, 2006] In einigen Kohortenstudien konnte nachgewiesen werden, dass ein Kaffeeconsum das Risiko für PD besonders bei Männern signifikant reduziert. [PALACIOS et al, 2010] Koffein, ein Antagonist des striatalen Adenosinrezeptors, verringert die Neurotoxizität in experimentellen PD-Modellen. Neuroprotektive Effekte von Koffein gegen MPTP-induzierte dopaminerge Toxizität konnten ebenfalls dokumentiert werden. Phytochemikalien wie Koffein agieren als Antioxidans und verringern somit oxidativen Stress, einen Initiator der PD. [JOGHATAIE et al, 2004] Eine umfangreiche Metaanalyse bisher durchgeführter Untersuchungen zu Kaffeeconsum und der Häufigkeit von PD bezieht sich auf 26 epidemiologische Studien. Insgesamt ergab sich ein um 25% verringertes Risiko, wobei eine Dosisabhängigkeit von der Koffeinaufnahme gezeigt werden konnte. Da die Effekte sowohl bei Kaffee- als auch Teeconsum zu beobachten waren, kann davon ausgegangen werden, dass insbesondere Koffein und nicht andere Inhaltsstoffe für den Schutzeffekt verantwortlich sind. [COSTA et al, 2010].

ARENDASH et al [2006] konnten nachweisen, dass ein regelmäßiger Kaffeeconsum das Risiko auch für AD reduziert. [ARENDASH et al, 2006] Cholesterin ist mit der Pathogenese der sporadisch auftretenden AD in Form eines Risikofaktors, der β -Amyloid und oxidativen Stress erhöht, verknüpft. Nachdem Koffein antioxidative Eigenschaften besitzt und in transgenen Mausmodellen einer familiären AD bereits die β -Amyloid-Werte reduzieren konnte, haben PRASANTHI et al [2010] in ihrer Studie Hasen Cholesterin-reiches Futter zugeführt und gleichzeitig das Trinkwasser mit Koffein versetzt. Koffein reduzierte in dieser Studie die β -Amyloid-Werte, die Tau-Phosphorylation und den oxidativen Stress, gemessen durch die reduzierte Konzentration von ROS und Isoprostanen. [PRASANTHI et al, 2010]

Wichtige Daten zur Auswirkung von Kaffeeconsum auf Demenz und AD lieferte eine finnische Studie aus dem Jahr 2009. Bei der CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia)-Untersuchung wurde der tägliche Kaffeeconsum von mehr als 2.000 Personen ermittelt. Die tägliche Trinkmenge wurde mit niedrig (0 bis 2 Tassen), mäßig (3 bis 5 Tassen) oder hoch (mehr als 5 Tassen) eingestuft. Die Auswertung ergab, dass Kaffeetrinker deutlich seltener an Demenz erkrankten als diejenigen, die in mittleren Jahren gar nicht oder nur wenig Kaffee getrunken hatten. Die stärkste

Risikoreduktion fand sich mit 65% bei der Gruppe mit mäßigem Kaffeekonsum. [ESKELINEN et al, 2009].

ESKELINEN und KIVIPELTO [2010] haben neun Longitudinalstudien in einer Metaanalyse zusammengefasst. Die Assoziation zwischen Kaffeekonsum und Auftreten von Demenz und AD an insgesamt 22.658 Probanden über Zeiträume von bis zu 30 Jahren ergab ein um 60% vermindertes Risiko, bei einem Konsum von drei bis fünf Tassen Kaffee pro Tag. Neben dem Koffein werden für diese Effekte aber auch andere Kaffee-Inhaltsstoffe verantwortlich gemacht. [ESKELINEN et al, 2010]

5.1.1.10.5 Anthocyanine

5.1.1.10.5.1 Heidelbeeren

Heidelbeeren enthalten hohe Konzentrationen von Flavonoiden mit einer hohen antioxidativen Aktivität. [DUFFY et al, 2008] Die Flavonoide, welche in den Heidelbeeren enthalten sind, sind hauptsächlich Anthocyanine. Diese besitzen gefäßschützende, krebsschützende und anti-inflammatorische Eigenschaften. [BUTTERFIELD et al, 2002] Diese Anthocyanine können nach dem Verzehr von Heidelbeeren in ihre intakte glykosylierte Form absorbiert werden. In einer HPLC (Hochleistungs-flüssigkeitschromatographen)-Analyse konnte im menschlichen Serum, nach dem Konsum von 100 g Heidelbeeren, die Gegenwart von Anthocyaninen (1,2 g) aus 25 unterschiedlichen Heidelbeerextrakten ermittelt werden. Diese Absorption könnte einige positive Effekte auf das Gehirn haben. [RAMASSAMY et al, 2006] Studien mit einer kurzfristigen Zugabe von Heidelbeeren (8 Wochen) zeigten bei älteren Ratten eine positive Wirkung, was altersbezogene Defizite bei kognitiven und motorischen Funktionen betrifft. Die ROS waren bei allen behandelten Tieren in der Striata niedriger, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die signifikanten Effekte von Heidelbeeren auf kognitive und motorische Handlungen umfassen eine Vielzahl von Aktionen, einschließlich neuronale Signalisierung und anti-inflammatorische Effekte. [PAPANDREOU et al, 2008]

MALIN et al [2011] konnten in ihrer Studie an Ratten ähnliche Ergebnisse erzielen: Bei Ratten, die zusätzlich mit Heidelbeeren gefüttert wurden, konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe das Erinnerungsvermögen verbessert werden. [MALIN et al, 2011]

Einen weiteren Beweis konnten JOSEPH et al [2003] in ihrer Studie mit APP/PS1-Mäusen, in welchen genetische Mutationen zu einer Überproduktion von β -Amyloid-Peptiden führten und Kennzeichen von senilen Plaques sind, sehen: Mäuse, supplementiert mit Heidelbeerextrakten erzielten beim kognitiven Leistungstest ein

signifikant besseres Ergebnis als die nicht-supplementierten transgenen Mäuse. Die Supplementation von Heidelbeerextrakten hatte jedoch keinen Einfluss auf die Bildung bzw. den Abbau von β -Amyloid-Peptiden oder auf die Anzahl der senilen Plaques. [JOSEPH et al, 2003; RAMASSAMY et al, 2006]

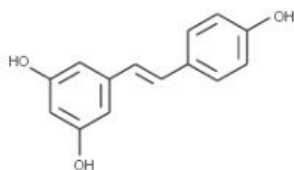
DUFFY et al [2008] haben in ihrer Studie den Einfluss von Heidelbeeren auf die Neurotoxizität untersucht: Es konnte nachgewiesen werden, dass Ernährungsinterventionen mit Heidelbeeren eine effektive neuroprotektive Strategie in der Prävention und auch Therapie von AD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen sind. Eine Ernährungsweise, angereichert mit Heidelbeeren, unterdrückt möglicherweise degenerative Prozesse im Gehirn, bedingt durch oxidative oder inflammatorische Stressoren. [DUFFY et al, 2008]

Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass eine Ernährung, angereichert mit Heidelbeerextrakten, einen neuronalen Verlust und einen Anstieg kognitiver Beeinträchtigungen verhindert. Dies ist auf die antioxidativen sowie anti-inflammatorischen Eigenschaften und auf die Regulierung der Zellsignalisierung zurückzuführen. [RAMASSAMY et al, 2006] Durch das Verändern der Zellsignalisierung kommt es zu einer Verbesserung bzw. Erhöhung der neuronalen Kommunikation und neuroprotektiver Hitzeschockproteine. [SHUKITT-HALE et al, 2008]

5.1.1.10.6 Resveratrol

5.1.1.10.6.1 Weintrauben/Rotwein

Resveratrol ist ein Polyphenol und präsent in vielen Pflanzen und Früchten wie etwa Weintrauben, Erdnüssen und unterschiedlichen Beerensorten, Blumen und Blättern. [HAYES DP, 2011] Weiters findet man Resveratrol auch in orientalischen Kräuterpflanzen, die bei Fieber, Hyperlipidämie, Atherosklerose und Inflammation eingesetzt werden. [SUN et al, 2008]



Es kann die Blut-Hirn-Schranke überqueren und induziert neuroprotektive Effekte in Form von direkten antioxidativen Auswirkungen und Abfangeigenschaften, durch ihre Fähigkeit zelluläre antioxidative Abwehrmechanismen zu

Abbildung 20: Resveratrol [SUN et al, 2008]

modulieren und zu steigern sowie durch die Regulierung der Gentranskription. [HAYES DP, 2011]

Zahlreiche in vivo und in vitro Studien der letzten Jahre deuten auf protektive Effekte von Resveratrol und dessen Derivate auf neurodegenerative Erkrankungen hin. Durch diese spezifischen Aktivitäten sind sie in der Lage die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen wie ALS, PD, HD und AD zu verändern bzw. zu verzögern. [SUN et al, 2008; HAYES DP, 2011] Mehrere Studien mit Ratten zeigten, dass eine häufige Zufuhr von Alkohol zu einer mitochondrialen Funktionsstörung in den Neuronen und somit zu einer Neurodegeneration führt. Im Gegensatz dazu, konnte nachgewiesen werden, dass eine moderate Aufnahme von Alkohol mit dem verminderten Auftreten von AD in Zusammenhang gebracht werden kann. Eine Studie mit Menschen im Alter von mehr als 65 Jahren zeigte, dass sich die Aufnahme von ein bis sechs alkoholischen Getränken in einer Woche, unabhängig von der Art des Alkohols, das Risiko für AD reduziert, verglichen mit einer abstinenten Gruppe. In einer weiteren Studie konnte nachgewiesen werden, dass ein monatlicher bzw. wöchentlicher Konsum von Wein sowohl das Risiko für eine Demenz als auch für eine AD deutlich vermindert. [RAMESH et al, 2010]

Unterschiedliche pharmakologische Aktivitäten des Resveratrols konnten nachgewiesen werden, einige von ihnen konnten unter anderem auch mit AD in Zusammenhang gebracht werden. Resveratrol hemmt die Cyclooxygenase-1 und reduziert die Cyclooxygenase-2. Weiters hemmt es die Monoaminoxidase A, verringert den Level des abgesonderten und intrazellulären β -Amyloids durch das Fördern des Proteaseabbaus des Peptides und fungiert als effizientes Antioxidans. [ZHANG et al, 2007] Lyophilisierter roter Wein ist reich an Antioxidantien und blockiert die Glutamat-induzierte Apoptose in Neuronen. Das Verhindern der Apoptose ist wahrscheinlich auf die Hemmung der Caspase 3-Aktivität zurückzuführen. [PATEL et al, 2009] Studien mit PD-Zellkulturen demonstrierten neuroprotektive Effekte von Resveratrol in leichten oxidativen Schäden, induziert durch Neurotoxine. [SUN et al, 2008]

Ein weiterer wichtiger Bestandteil des Weins sind Flavonoide. Die antioxidativen Funktionen der Flavonoide beinhalten die transkriptionelle Hochregulierung antioxidativer Enzyme wie die Glutathion-synthetisierenden Enzyme sowie eine hemmende Funktion auf 5-Lipoxygenase, involviert in die Lipidperoxidation. [RAMESH et al, 2010]

MARAMBAUD et al [2005] berichteten, dass Resveratrol die Konzentration von abgesonderten oder intrazellulären β -Amyloid-Peptiden reduziert. Resveratrol hemmt die β -Amyloid-Produktion nicht, fördert jedoch den intrazellulären Abbau des β -Amyloids.

Untersuchungen haben auch bewiesen, dass Resveratrol die Zellen vor β -Amyloid-induzierter ROS-Bildung schützt. Weiters zeigten Studien mit Rattenmodellen eine

vorbeugende Wirkung des Resveratrols bezüglich kognitiver Beeinträchtigungen. [MARAMBAUD et al, 2005; SAIKO et al, 2008]

ZHANG et al [2010] konnten in ihrer Studie zeigen, dass Resveratrol neuroprotektive Auswirkungen auf Dopaminneuronen gegen Liposaccharid-induzierte Neurotoxizität in in vitro-PD-Modellen hat. [ZHANG et al, 2010]

PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma cofactor) ist ein transkriptioneller Co-Aktivator, der in zahlreiche bioenergetische Prozesse verwickelt ist. Seine kritische Rolle liegt in der Fähigkeit, eine Vielzahl von „downstream“-Transkriptionsfaktoren zu aktivieren. Eine beeinträchtigte PGC-1 α -Expression kann an den Verhaltensstörungen und dem neuronalen Verlust, charakteristisch für HD, beteiligt sein. HD-Mäuse zeigten eine signifikant reduzierte PGC-1 α -Expression in den mittleren stacheligen Neuronen. HO et al [2010] konnten nachweisen, dass Resveratrol keine effektive Therapie in Bezug auf HD darstellt und zu keiner signifikanten Verbesserung der motorischen Funktionen führt. [HO et al, 2010]

Weitere Funktionen von Resveratrol sind die Reduzierung der Lipidperoxidation und neurologischen Zellzerstörung, Verminderung induzierter Läsionsareale, Reduzierung der Anzahl von Krampfanfällen, Beeinträchtigung von Bewegungskoordinationen und Verbesserung der Lernfähigkeit. [VANG et al, 2011]

5.1.1.10.7 Ginsenoide

5.1.1.10.7.1 Ginseng

Die Ginsengwurzel wird als pflanzliches Heilmittel benutzt und es werden ihm zahlreiche therapeutische und pharmakologische Eigenschaften zugesprochen. [LÜ et al, 2009] Es wird vor allem in der Traditionell Chinesischen Medizin für die Verbesserung des Lernens und Erinnerungsvermögens angewendet. [ECKERT GP, 2010] Ginsenoside, steroidartige Verbindungen im Ginseng, sind die aktiven Inhaltsstoffe, die hinter der pharmakologischen Wirksamkeit dieser Kräuterpflanze stecken. Diese Wirksamkeit inkludiert die Vasorelaxation, Antioxidation, Anti-Inflammation und einen möglichen Schutz vor Krebs. [LÜ et al, 2009; PATEL et al, 2009] Ginseng hat einen protektiven Effekt bei einer transienten Ischämie im Vorderhirn, hervorgerufen durch antioxidative Aktivität und das Abfangen von Hydroxylradikalen. Weiters kann es die NO-Abgabe und -Synthese ändern und den Ca²⁺-Einstrom in Neuronen reduzieren. [PATEL et al, 2009] Therapeutisch eingesetzt wird Ginseng vor allem aufgrund seiner adaptogener Wirkung. Es erhöht die Körperresistenz gegenüber Stress, Traumata, Angst- und Erschöpfungszuständen.

Ginseng bzw. Ginsenoside habe protektive Wirkungen in zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen gezeigt, auch wenn sich die einzelnen Erkrankungen hinsichtlich ihrer Symptome und Pathogenese unterscheiden. Ginseng agiert als ein Antioxidans, unterdrückt die Aktivierung der Caspase-3 und von Stresskinasen, fördert das Überleben von Zellen durch die Erhöhung der Nervenwachstumsfaktor-mRNA-Expression. Es schützt Neuronen in unterschiedlichen Krankheitsstadien, greift ein in den Stresskinasen-Signalweg, unterdrückt die Aktivierung von Caspasen, welche als vor- bzw. nachgeschaltete Ereignisse in der Apoptosekaskade fungieren und verlangsamt die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen. Untersuchungen ergaben, dass Ginseng effektiv bei der Unterdrückung pathologischer Veränderungen in zellulären Modellen und Tiermodellen der AD, PD und HD wirkt. [HO et al, 2010] Ginsenoide zeigen weiters protektive Effekte gegen Homocystein-induzierte Exzitotoxizität sowie eine Ausdehnung des Neuritenwachstums und schützt Neuronen vor dem Zelltod. Die Ginsengwurzel scheint in der Lage zu sein, das Überleben und Wachstum von Neuriten von kultivierten kortikalen Neuronen zu unterstützen. Die Ginsenoidformen Rb1 und Rg3 beschützen Neuronen von der Glutamat-induzierten Neurotoxizität. [JIA et al, 2009]

Die therapeutische Wirkung von Ginseng bei Patienten mit AD wurde von HEO et al [2008] in einer klinischen Studie analysiert. Patienten mit einer milden Form der AD in einem Alter von 50 Jahren bzw. älter wurden für die Studie herangezogen. Nach einer zwölfwöchigen Ginseng-Aufnahme zeigte die Ginseng-Gruppe mit einer täglichen Aufnahme von 9 g beim Mini-Mental-Status-Test (Screening-Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite) und bei der Alzheimer Disease Assessment Scale (Erfassung psychopathologischer Symptome und kognitiver Leistungen) signifikantere Verbesserungsprozesse im Vergleich zur Gruppe mit einer täglichen Aufnahme von 4,5 g bzw. der Kontrollgruppe. [HEO et al, 2008; TIAN et al, 2010; FU et al, 2009]

VAN KAMPEN et al [2003] berichteten, dass die lange orale Einnahme des Ginsengextraktes G115 bei Nagetieren signifikant vor neurotoxischen Effekten von PD, verursachend MPTP und MPP+, schützt. Tiere, welche mit Ginseng behandelt wurden, zeigen weniger Schäden und geringeren neuronalen Verlust in der Substantia nigra pars compacta nach einer MPP+-Exposition. Bestimmte Ginsenoide hemmen die Dopaminaufnahme in Synaptosomen von Ratten und bieten einen Schutz gegen MPP+. Ginsenoid Rg1 unterbricht die Dopamin-induzierte Erhöhung von ROS oder NO-Bildung in Pheochromocytoma-Zellen. Weiters unterdrückt Ginseng die MPP+-induzierte Apoptose. Das Ginsenoid Rg1 zeigt protektive Effekte hinsichtlich MPTP-induzierter Apoptose in der Substantia nigra von Mäusen. Diese anti-apoptischen Effekte sind wahrscheinlich auf eine reduzierte Expression der Stickstoffoxydsynthase

und auf eine Unterdrückung der Caspase-3-Aktivierung zurückzuführen. [VAN KAMPEN et al, 2003; JIA et al, 2009]

WU et al [2009] konnten im Rahmen ihrer Studie nachweisen, dass die Ginsenoide Rb1, Rc und Rg5 die primären mittleren stacheligen striatalen neuronalen Kulturen (MSN) vor Glutamat-induzierten Apoptose in „in vitro HD-Proben“ bewahren. Ginsenoide in kleinen Dosen (0.01 μM) zeigten protektive Effekte, Ginsenode in hohen Dosen (1.0 μM) zeigten keine signifikant protektive Wirkungen. Ein Glutamat-induzierte Ca^{2+} -Überladung spielt eine Rolle bei der Pathogenese von HD. Ginsenoide in hohen Dosen (10-100 μM) können diese Ca^{2+} -Überladung in MSN reduzieren. [WU et al, 2009]

Ginseng und seine Komponenten verhindern einen neuronalen Verlust auch bei ALS-Modellen. [JIA et al, 2009]

5.1.1.10.8 Curcumin



Die Indische Kost ist reich an Gewürzen wie roter Chili, Koriander oder Kurkuma. Das gelbe Currygewürz Kurkuma wird in Indien als Konservierungsmittel und Heilmittel verwendet.

Die Prävalenz für AD ist in Indien in einem

Abbildung 21: Curcumin [RINGMAN et al, 2005]

Alter zwischen 70 und 79 Jahren um das 4,4fache kleiner als in den Vereinigten Staaten. [RAMESH et al, 2010]

Curcumin ist ein gelb-oranger Farbstoff, extrahiert aus dem Currygewürz Kurkuma und ist ein phenolisches Antioxidans. Mehrere pharmakologische Effekte konnten für diesen Farbstoff nachgewiesen werden. Curcumin besitzt ein $\text{A}\beta$ -Aggregation-blockierendes, ein antioxidatives und anti-inflammatorisches Potential und weist eine hohe Metall-Chelatisierungsfähigkeit auf.

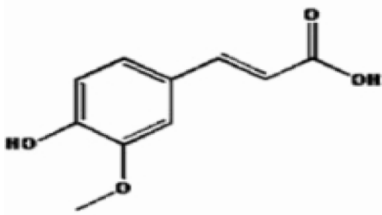
Darüber hinaus wirkt der Curcumin-Kupfer-Komplex stärker in Bezug auf das Fangen von Superoxidanionen oder anderen Radikalen im Vergleich zum ursprünglichen Curcumin. [ZHANG et al, 2007] Metalle können eine β -Amyloid-Aggregation sowie Toxizität herbeiführen und sind im AD-Gehirn konzentriert. Eine Chelatisierung dieser Metalle kann die Aggregation und Neurotoxizität reduzieren. Die Interaktion von Curcumin mit Kupfer und Eisen stellt einen wichtigen Mechanismus gegen AD dar. [AGGARWAL et al, 2009] Weiters zeigt Curcumin anti-lipofuscine Wirkungen sowie Anti-Aging Effekte im Gehirn und mildert neuronale Verletzungen und oxidativen

Stress im hippokampalen Gewebe von Ratten. Eine Studie von JAIN et al [2006] zeigte, dass Curcumin die Proteinglycosylation und die Lipidperoxidation, hervorgerufen durch hohe Glucosewerte, verhindert. Die Studie weist auch darauf hin, dass Curcumin die Produktion von Sauerstoffradikalen verhindert und die Glucoseverwertung in Erythrozyten erhöht. Dies ist der Beweis dafür, dass eine Curcumin-Supplementation zelluläre Funktionsstörungen, assoziiert mit Diabetes mellitus, unterbindet. [JAIN et al, 2006] CHEN et al [2006] synthetisierten Curcumin-Analoga und fanden heraus, dass Verbindungen, welche eine Ortho-Diphenoxyl-Funktionalität hervorrufen, eine größere antioxidative Aktivität besitzen. Die 4-Hydroxy-3-Methoxyphenylgruppe spielt auch eine wichtige Rolle in der antioxidativen Aktivität. [CHEN et al, 2006] In AD-Tiermodellen reduzierte Curcumin die Menge an Amyloid und oxidierten Proteinen und verhinderte kognitive Defizite. KIM et al [2001] fanden heraus, dass Curcumin und seine Analoga Demethoxycurcumin und Bis-Demethoxycurcumin in Ratten und in menschlichen Nabelschnurzellen vor β -Amyloid-induziertem oxidativen Stress schützen, und dass die Verbindungen höhere antioxidative Kapazitäten besitzen als α -Tocopherol. Die Inflammation bei AD-Patienten ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Expression von inflammatorischen Cytokinen und aktivierten Microglia. [KIM et al, 2001] LIM et al [2001] untersuchten, ob Curcumin einen Einfluss auf die AD-Pathologie bei Mäusen hat. Curcumin reduzierte signifikant die Konzentration an oxidierten Proteinen, und dieses Ergebnis konnte mit einer niedrigen Curcumin-Dosis erzielt werden. [LIM et al, 2001] ATAMNA et al [2006] zeigten, dass sich β -Amyloid-Peptide mit Häm verbinden und zur Bildung einer Peroxidase führen. Dieser Vorgang spielt eine wichtige Rolle in der Zellpathologie von AD, und Curcumin unterbindet diese Peroxidase. [ATAMNA et al, 2006] GARCIA-ALLOZA et al [2007] konnten ebenfalls nachweisen, dass Curcumin die Amyloid-Pathologie in vivo kennzeichnet, existierende Plaques stört und partiell entstellte Neuriten in AD-Mausmodellen wiederherstellt. [GARCIA-ALLOZA et al, 2007] BAUM et al [2008] haben eine klinische Studie von Curcumin mit AD-Patienten durchgeführt: Curcumin erhöhte die Plasmakonzentrationen von Vitamin E und β -Amyloid-40 im Serum. Letzteres reflektiert die Fähigkeit von Curcumin, β -Amyloid-Depots im Gehirn zu zerlegen. [BAUM et al, 2008]

5.1.1.10.9 Ferulasäure

Ferulasäure ist ein allgegenwärtiger Pflanzeninhaltsstoff und entspringt aus dem Metabolismus von Phenylalanin und Tyrosin. Es kommt in Samen und Blättern in

seiner freien Form vor, kovalent verknüpft mit Lignin und anderen Polymeren. [SRINIVASAN et al, 2007]



Die Ferulasäure ist auch Hauptbestandteil von Früchten sowie einigen Gemüsesorten wie Zuckermais und ist bekannt für seine antioxidative Wirkung. [HAMAGUCHI et al, 2009] ROS und RNS spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese neurodegenerativer

Abbildung 22: Ferulasäure [HAMAGUCHI et al, 2009]

Erkrankungen. Ferulasäure gilt als ein potentieller Fänger der ROS und RNS und reduziert nebenbei die Möglichkeit eines Angriffs auf Proteine durch Freie Radikale und verhindert somit eine oxidative Modifikation. [SRINIVASAN et al, 2006]

Untersuchungen konnten nachweisen, dass eine langfristige Anwendung der Ferulasäure Mäuse vor β -Amyloid-induzierten Lern- und Gedächtnisdefiziten schützt. Weiters bewahrt Ferulasäure Neuronen vor β -Amyloid-induziertem oxidativen Stress und Neurotoxizität, welche in der Pathogenese von AD eine Rolle spielen.

HAMAGUCHI et al [2009] konnten in ihrer Untersuchung keine signifikante Effekte der Ferulasäure auf β -Amyloid-Oligomere und β -Amyloid-Ablagerung finden. [HAMAGUCHI et al, 2009]

YAN et al [2001] zeigten, dass eine längere Aufnahme der Ferulasäure vor β -Amyloid-Toxizität in vivo schützt. Neben antioxidativen Wirkungen hat die Ferulasäure auch anti-inflammatorische Effekte. [YAN et al, 2001]

KANASKI et al [2002] berichteten, dass Ferulasäure vor Veränderungen durch Freie Radikale in der Gestaltung der synaptosomalen Membranproteine schützt. Die Gegenwart von antioxidativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften der Ferulasäure kann zu einer Hemmung der Leukotrienproduktion führen und somit den oxidativen Stress im Gehirn reduzieren. [KANASKI et al, 2002]

KIM et al [2004] zeigten, dass eine langfristige Aufnahme von 300 μ M Ferulasäure die Toxizität von β -Amyloid-Peptiden, hervorgerufen durch eine Hemmung der Microgliaaktivierung, in vivo verringert. [KIM et al, 2004]

SULTANA et al [2005] haben nachgewiesen, dass 10-50 μ M Ferulasäure die β -Amyloid-Toxizität, hervorgerufen durch oxidativen Stress, in hippokampalen Kulturen herabsetzt. Dem Ethylester der Ferulasäure werden auch neuroprotektive Eigenschaften zugesagt, was auf die Hochregulierung protektiver Enzyme wie Hämoxxygenase-1 und Hitzeschockproteine zurückzuführen ist. [SULTANA et al, 2005]

Tabelle 12: Neurochemische Effekte einiger Nahrungsmittel [BUTTERFIELD et al, 2002; RAMESH et al, 2010; FERRARI CKB, 2007]

Natürliche Verbindung	Nahrung bzw. Getränke für das Gehirn	Effekt/Funktion
Vitamin A & Carotinoide	Fleisch, Tomaten, Karotten, Spinat	Antioxidans
Vitamin B ₆ , B ₁₂	Fleisch, Bohnen, grünes Blattgemüse, Bananen, Cerealien	Teilnahme an Gluconeogenese und Glycogenolyse, Umwandlung von Homocystein
Vitamin C	Zitrusfrüchte, Paprika, Kraut, Tomaten, Kohlsprossen, Brokkoli, Süßkartoffeln	Antioxidans
Vitamin E	Sonnenblumen-, Erdnuss-, Walnuss-, Sesam- und Olivenöl, Eidotter, Vollkomprodukte	Antioxidans
Ferulasäure	Tomaten	Antioxidans
Liponsäure	Fleisch	Antioxidans
Epigallocatechin-gallat	Grüner Tee	Antioxidans, anti-inflammatorisch
Resveratol	Rotwein, Weintrauben	Antioxidans, anti-inflammatorisch
Curcumin	Kurkuma	Antioxidans, anti-inflammatorisch
Anthocyanine	Heidelbeeren, Rotwein	Antioxidans
Omega-3-Fettsäuren	Fisch	Antioxidans, anti-inflammatorisch
Selen	Meeresfrüchte, Fleisch, Zwiebel, Körner	GPx verringert oxidativen Stress
Zink	Fleisch, Eier, Meeresfrüchte, Vollkomprodukte	Antioxidans

5.1.1.11 Enzymatische Antioxidantien

Enzymatische Antioxidantien umfassen unter anderem die Superoxiddismutase (SOD), Catalase (CAT) und Glutathionperoxidase (GPx). Die antioxidativen Enzyme SOD und CAT, werden nicht durch die Nahrung aufgenommen und haben eine hohe Affinität und Reaktionsquote mit ROS. Enzymatische Antioxidantien sind potentielle Akteure bei der Behandlung von durch oxidativen Stress hervorgerufenen akuten Erkrankungen. SOD und CAT sind die wirksamsten in der Natur vorkommenden Antioxidantien. [RATNAM et al, 2006] SOD existiert in unterschiedlichen Isoformen, welche sich durch ein aktives Metallzentrum, durch die Aminosäurezusammensetzung, durch Kofaktoren und andere Besonderheiten differieren. [RAHMAN K, 2007] Beim Menschen unterscheidet man drei Typen von SOD: zytosolisches CuZn-SOD, mitochondriale Mn-SOD und extrazelluläres SOD. SOD katalysiert die Dismutierung von Superoxid in Sauerstoff- und Wasserstoffperoxid. Es ist in der Natur in eukaryotischen und prokaryotischen Organismen weit verbreitet. [RATNAM et al, 2006] SOD neutralisiert Superoxidionen in Form von oxidativen und reduktiven Kreisläufen der aktiven Übergangsmetallionen. CuZn-SOD besitzt zwei identische Untereinheiten. Jede dieser Untereinheiten umfasst eine aktive Seite, einen dinuklearen Metallcluster, zusammengestellt aus Kupfer- und Zinkionen, und es katalysiert speziell die Umwandlung von Superoxidionen zu Sauerstoff und H₂O. Das mitochondriale

Mn-SOD ist ein Homotetramer und besitzt ein Manganatom pro Untereinheit. Es zyklisiert während der Zwei-Stufen-Dismutierung von Superoxid von Mn(III) zu Mn(II) und wieder zurück zu Mn(III). Das extrazelluläre SOD enthält Kupfer und Zink und ist ein tetrameres, sekretorisches Glycoprotein mit einer hohen Affinität für Glycosaminoglycane wie Heparin oder Heparinsulfat. Seine Regulierung in Geweben von Säugetieren wird vorwiegend von Zytokinen koordiniert. [RAHMAN K, 2007] SOD und Salen-Mangan-Komplexe wie etwa sein prototypischer Vertreter EUK-8 schützten im Tierversuch Mäuse vor neurodegenerativen Effekten des MPTP, insbesondere vor der MPTP-induzierten Neurotoxizität. [GILGUN-SHERKI et al, 2001]

CAT ist in Peroxisomen von aeroben Zellen gegenwärtig und sehr effizient beim Fördern der Umwandlung von H_2O_2 zu H_2O und molekularem Sauerstoff. [RAHMAN K., 2007] CAT hat die höchste Aktivität in der Leber, gefolgt von den Erythrozyten und der Lunge. [RATNAM et al, 2006] Eine weitere CAT-Funktion ist die Verhinderung der NO-Bildung. [PATEL et al, 2009] CAT besitzt eine sehr hohe Umsatzrate: ein Molekül CAT ist in der Lage, in einer Minute 6 Millionen Moleküle H_2O_2 zu H_2O und molekularem Sauerstoff umzuwandeln. [RAHMAN K, 2007] Die Putrescin-modifizierte CAT überquert leicht die Blut-Hirn-Schranke und erhält die Enzymaktivität im Rückenmark von Ratten aufrecht, wenn sie in das Zentralnervensystem übergeben wird. Putrescin ist ein Polyamin, welches an die Carbonsäuregruppen der CAT in Form einer kovalenten Bindung angeheftet ist. PUT-CAT und CAT verzögern den Beginn der Erkrankung bei G93A Mäusen, wobei PUT-CAT eine erheblichere Rolle spielt, was auf die größere Blut-Hirn-Schranke-Permeabilität von PUT-CAT zurückzuführen ist.

Ein weiteres wichtiges Enzym, welches H_2O_2 zu H_2O reduziert, ist Glutathionperoxidase. [PATEL et al, 2009]

Man unterscheidet bei GPx zwei Formen: die Selen-abhängige (Glutathionperoxidase) und die Selen-unabhängige (Glutathion-S-Transferase) Form. Diese Unterschiede sind auf die Anzahl der Untereinheiten, auf die katalytischen Mechanismen und auf die Bindung des Selens zurückzuführen. Der Glutathionmetabolismus ist einer der wichtigsten antioxidativen Abwehrsysteme in den Zellen. Es gibt vier unterschiedliche Selen-abhängige GPx beim Menschen. Sie sind bekannt für das Hinzufügen von zwei Elektronen, um Peroxide durch die Bildung von Selenolen zu reduzieren. Die antioxidativen Eigenschaften dieser Seleno-Enzyme erlauben ihnen die Eliminierung von Peroxiden als potentielle Substrate der Fenton-Reaktion. [RAHMAN K, 2007] GPx benützt das Tripeptid Glutathion (GSH) als Substrat. Ansteigende Mengen dieses Substrats können die GPx-Funktion erhöhen. [PATEL et al, 2009] GSH ist

hochkonzentriert in Zellen und katalysiert die Umwandlung von H₂O₂ oder organischer Peroxide zu H₂O oder Alkohol. Es konkurriert auch mit CAT um H₂O₂ als Substrat und ist die wichtigste Quelle zum Schutz niedriger Konzentrationen an oxidativem Stress. [RAHMAN K, 2007] In einer Studie mit 9 unbehandelten PD-Patienten konnte eine Verabreichung von GSH die mit einer PD einhergehenden Bewegungsstörungen um 42% verbessern. [GILGUN-SHERKI et al, 2001]

5.1.2 „Mediterrane Ernährung“ und neurodegenerative Erkrankungen

Epidemiologische Studien sind die Hauptbeitragenden bei der Aufklärung der Potenziale von Antioxidantien in der Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. Diese Studien haben signifikante Unterschiede in der Inzidenz verschiedener Erkrankungen unter ethnischen Gruppen, welche unterschiedliche Lebensstile zeigen und unterschiedlichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind. [RATNAM et al, 2006]

Das Interesse gilt hier nicht einzelnen Nahrungsmitteln, sondern dem Zusammenwirken mehrerer Nahrungskomponenten sowie dem Ernährungsmuster. [SOLFRIZZI et al 2010] Die Spanische Mittelmeer-Diät ist ein Beispiel für epidemiologische Anhaltspunkte, welche als effizient in der Prävention von neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen werden konnten. [RATNAM et al, 2006]

Die Weltgesundheitsorganisation hat eine Studie bezüglich eines Ernährungsmusters in 7 unterschiedlichen mediterranen Ländern mit dem Resultat in Auftrag gegeben, dass Männer auf der Insel Kreta ein geringeres Risiko haben, an einer Herzerkrankung zu sterben. Diese Erkenntnis ist auf die hohe Aufnahme von Fetten in Form von Olivenöl zurückzuführen. [PEREZ-LOPEZ et al, 2009] Dieses Ernährungsmuster ist charakterisiert durch eine reichlich vorhandene Pflanzenkost in Form von Früchten, Gemüse, Brot, unterschiedlichen Getreidearten, Kartoffeln, Bohnen, Nüssen und Samen, frischen Früchten als typische Nachspeise; Olivenöl als die Hauptquelle einfach ungesättigter FS; Milchprodukte in Form von Joghurt und Käse; geringe bis mäßige Zufuhr von Fisch, abhängig von der Nähe zum Meer; geringe bis mäßige Aufnahme von Geflügelfleisch; maximal 4 Eier pro Woche; geringe Mengen an rotem Fleisch und Wein in geringen bis mäßigen Mengen, üblicherweise während einer Mahlzeit. [FEART et al, 2010] Die gesundheitsfördernden Effekte der Mediterranen Ernährung sind jedoch

auch mit einer höheren körperlich aktiven Lebensweise und mit sozialen und kulturellen Angelegenheiten verbunden.

Erhöhter oxidativer bzw. nitrosativer Stress beeinträchtigt die Integrität und Funktion von Neuronen. Pflanzliche Kost reich an antioxidativen Phenolen, hat protektive Wirkungen auf zentrale Neuronen. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass die Mediterrane Ernährung mit einem geringeren Risiko für AD assoziiert werden kann. Ebenso hat diese Form der Ernährung einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. In der prospektiven „EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) Griechenland“-Kohortenstudie wurden zum Beispiel kognitive Funktionen evaluiert: die Mediterrane Ernährung steht im unmittelbaren Zusammenhang mit kognitiven Funktionen. [PEREZ-LOPEZ et al, 2009] SCARMEAS et al [2006] konnten im Rahmen ihrer Studie nachweisen, dass das Einhalten der mediterranen Ernährungsform mit einem signifikant geringerem Risiko für die Entwicklung einer AD assoziiert wird, sowie mit einer langsameren kognitiven Beeinträchtigung. Die Mediterrane Ernährung agiert bei oxidativem Stress und bei Inflammation, beide wichtige Komponente in der Pathogenese der AD, als multipler potentieller Mechanismus. Komplexe Polyphenole und viele andere Substanzen mit wichtigen antioxidativen Verbindungen wie etwa Vitamin C, Vitamin E und Carotinoide konnten in hohen Konzentrationen gefunden werden. [SCARMEAS et al, 2006]

Hinsichtlich PD konnten GAO et al (2008) in einer prospektiven Kohortenstudie zeigen, dass eine, der Mediterranen Ernährung ähnliche Ernährungsform (reich an Früchten, Gemüse, Vollkornprodukten, Leguminosen, wenig Geflügelfleisch und Fisch) das Risiko für die Entwicklung einer PD reduziert. [GAO et al, 2008]

BURGENER et al [2008] überprüften 34 Studien von Ernährungsinterventionen, einschließlich der Mediterranen Ernährung, hinsichtlich der Prävention und Therapie von AD: die Fachliteratur unterstützt die These, dass die Ernährung einen präventiven Effekt auf neurodegenerative Erkrankungen haben kann, der Beweis dafür ist jedoch limitiert. [PEREZ-LOPEZ et al, 2009]

5.1.3 Hormone

Neben den Neurotransmittern und Neuropeptiden bildet das Gehirn Hormone bzw. Neurohormone sowie Rezeptoren, welche peripher abgesonderte Hormone erkennen.

Hormone sind sehr empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen. Einmal in der Peripherie gebildet, können sie ganz leicht die Blut-Hirn-Schranke überqueren und das Verhalten sowie die Wahrnehmung durch das Binden an verschiedene Rezeptorentypen im Gehirn beeinflussen bzw. verändern. In den letzten Jahrzehnten zeigten Untersuchungen, dass eine Vielzahl an Hormonen und deren jeweilige Systeme im Bereich des kognitiven Alters und somit auch bei neurodegenerativen Erkrankungen, im speziellen Fall bei AD, fehlreguliert sind.

Die Beobachtung, dass eine altersbedingte Reduktion der Konzentrationen einiger Hormone wie Östrogene, Testosteron, Dihydroepiandrosterone und Wachstumshormone vorliegt, führt zur Folgerung, dass diese Änderungen des endokrinen Systems möglicherweise bei der Pathophysiologie von AD mitwirken. Die Tatsache, dass AD vermehrt bei Frauen auftritt, ist auch wahrscheinlich auf die neuroendokrine Beteiligungshypothese zurückzuführen. Jedoch ist die Verwicklung und die komplexe Rolle der Hormone in der Pathophysiologie der AD noch immer Gegenstand von Untersuchungen. [LUPIEN et al, 2009]

5.1.3.1 Östrogene

Östrogene sind Steroidhormone, produziert hauptsächlich von den Eierstöcken, werden aber in geringen Konzentrationen ebenso mithilfe der Aromatase-P450-Umwandlung der Androgene in der Peripherie und im Zentralnervensystem gebildet. Natürlich vorkommende Östrogene inkludieren Estron, Estradiol und Estriol. [PEREZ et al, 2007] Retrospektive epidemiologische Studien haben darauf hingewiesen, dass postmenopausale Frauen nach einer Hormonbehandlung eine geringere Inzidenz für AD aufweisen. Die prospektive WOMEN'S HEALTH INITIATIVE MEMORY STUDY wurde initiiert, um den Einfluss einer Hormonersatztherapie auf die Inzidenz für Demenzerkrankungen zu eruieren: In dieser Studie verzögerte die Hormonbehandlung AD nicht. [SCOTT et al, 2007] Die genauen Mechanismen, wie Östrogen AD beeinflusst, sind noch weitgehend unbekannt. Zahlreiche Studien zeigten, dass Östrogen die Neuronen vor einer β -Amyloid-Toxizität, oxidativen Stress und Exzitotoxizität, die allesamt Geschehnisse in der Pathogenese der AD sind, schützen kann. Weiters induziert Östrogen die Dephosphorylierung des Tau-Proteins und verhindert dessen Hypophosphorylierung in Neuronen. [BRANN et al, 2007]

Die Inzidenz und Prävalenz für PD ist bei Männern höher als bei Frauen. Ein Östrogenmangel nach den Wechseljahren führt zur Verschlechterung der PD-assoziierten Symptome, wobei die Zunahme von Estradiol bei Frauen in einem frühen

Stadium der PD den Schweregrad der Symptome verringert. Studien haben gezeigt, dass eine Hormonbehandlung mit Östrogen neben einer Verringerung der Symptome, die motorischen Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen mit motorischen Fluktuationen verbessert. Weiters beeinflusst Estradiol die Dopaminsynthese und -freisetzung sowie die Differenzierung von Dopamin-Neuronen. [VEGETO et al, 2008] Genistein ist ein Phytoöstrogen mit leichten östrogenen Effekten, welche neuroprotektive Wirkungen in Situationen des oxidativen Stresses zeigen. [PATEL, 2009]

5.1.3.2 Testosteron

Bei jungen Männern wird Testosteron, ein Androgen (Sexualhormon), von der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse reguliert und unter dem Einfluss des luteinisierenden Hormons in den Hoden gebildet. Im Blut ist es an das Sexualhormon-bindende Globulin bzw. Albumin gebunden. [BORST et al, 2007]

Androgene zeigen starke neuroprotektive Effekte in unterschiedlichen Bereichen. [LITTLE et al, 2009] Ihre Aufnahme wird mit einer Beschleunigung der Nervenregenerationsrate und mit einer Verringerung des neuronalen Verlustes in Verbindung gebracht. [PIKE et al, 2009] Ein Androgenmangel führt zu einer Reduzierung der synaptischen Dichte in den Hippokampi von Nagetieren und nicht-menschlichen Primaten, löst Neurotransmitterveränderungen in der präfrontalen Kortex von Nagetieren aus und erhöht die β -Amyloid-Konzentration im menschlichen Plasma. Niedrige Testosteron-Konzentrationen in Kombination mit hohen Estradiol-Werten führen zu einer schlechteren Leistung bei Tests für kognitive Fähigkeiten. [SCOTT et al, 2007] Eine Zufuhr von Testosteron verbessert die räumliche Wahrnehmung, das Arbeitsgedächtnis und das verbale Erinnerungsvermögen. [GRUENEWALD et al, 2003] Andere Studien haben die Signifikanz der Beziehung zwischen Testosteron-Werten, Wahrnehmung und AD diskutiert. [SCOTT et al, 2007] Testosteron zeigte allerdings keine signifikante Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten. [ALMEIDA et al, 2003] Die Baltimore Longitudinal Study of Aging zeigte ein 26% geringeres Risiko für AD nach einer sogenannten Testosteronersatztherapie (5-20 mg/Tag). [BASSIL et al, 2009]

5.1.3.3 Glucocorticoide

Glucocorticoide sind klassische Steroidhormone, synthetisiert von der Nebennierenrinde. Sie beeinflussen nahezu jede Zelle im Körper. [BUCKINGHAM JC, 2006; TAIT et al, 2008] So spielen sie eine wichtige Rolle in vielen neuronalen Funktionen, vermittelt von klassischen genomischen Effekten via intrazellulären Glucocorticoidrezeptoren oder nichtgenomischen Mechanismen. Vor allem das Glucocorticoidhormon Cortisol ist essentiell für kognitive Beurteilungen und beeinträchtigt zahlreiche kognitive Bereiche, wie etwa Aufmerksamkeit, Wahrnehmungsvermögen, Erinnerungsvermögen und emotionale Prozesse. Cortisol beteiligt sich am Energiemetabolismus und an der Genexpression im Gehirn und koordiniert Verhaltensadaptierungen gegenüber inneren Konditionen und Umweltbedingungen durch die Regulierung von vielen Neurotransmittern und Nervenschaltkreisen. [DAI et al, 2004]. Ein funktionierendes Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System, beginnend mit der Synthese und Freisetzung von Corticotropin-abgebenden Hormonen aus dem medialen paraventriculärem Kerngebiet des Hypothalamus, gefolgt von der Synthese und Freisetzung von Adrenocorticotropinen aus der Hypophyse, kulminierend in der Produktion von Glucocorticoiden und Catecholaminen in den Nebennieren, ist notwendig für ein Überleben des Organismus. Eine Fehlfunktion dieses Systems konnte mit einem Auftreten von AD in Zusammenhang gebracht werden.

Zahlreiche Studien haben von einer veränderten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, bemerkt durch die erhöhte Glucocorticoidsekretion und verringerte Ansprechempfindlichkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei AD-Patienten, beobachtet. [LUPIEN et al, 2009]

DAI et al [2004] konnten eine Glucocorticoidresistenz im AD-Gehirn nachweisen. Diese Resistenz kann mit dem Schweregrad neuropathologischer Veränderungen in Verbindung gebracht werden und ist beteiligt an neuroendokrinen Veränderungen, neuropathologischen Mechanismen und Demenz. [DAI et al, 2004]

Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass die Glucocorticoidkonzentrationen ein Fortschreiten von AD voraussagen können. CSERNANSKY et al [2006] haben in einer langjährigen Studie Glucocorticoidkonzentrationen und kognitive Ereignisse bei älteren AD-Patienten sowie bei gesunden Menschen untersucht. Erhöhte Cortisol-Werte bei AD-Patienten prognostizieren einen größeren Anstieg der klinischen Symptomatologie und schnelleren Rückgang kognitiver Funktionen. So gibt es neben den positiven Effekten auch negative Effekte der Glucocorticoide bei neurodegenerativen Erkrankungen. [CSERNANSKY et al, 2006; LUPIEN et al, 2009]

5.1.3.4 Dihydroepiandrosterone

Dihydroepiandrosteron und Dihydroepiandrosteronsulfat sind Steroide, synthetisiert hauptsächlich in den Nebennieren und in kleinen Mengen im Gehirn. Dihydroepiandrosteron ist die Vorstufe von Testosteron, Estron und Estradiol, interagiert mit anderen Hormonen und Neurotransmittern. Es ist bekannt für seinen Einsatz gegen Glucocorticoide und schützt das Gehirn vor potentiell auch schädlichen Einflüssen der Glucocorticoide. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Dihydroepiandrosteron die Effekte des Glutamats erhöht und die Effekte der γ -Aminobuttersäure (GABA) verringert. [LUPIEN et al, 2009] Untersuchungen haben bestätigt, dass Dihydroepiandrosteron Neuronen vor schädlichen Einflüssen beschützt. [LAZARIDIS et al, 2011] Dihydroepiandrosteron/-sulfat nehmen bei Krankheit, Stress und mit zunehmendem Alter ab. Weiters konnten auch geringe Konzentrationen bei AD-Patienten beobachtet werden. Eine Beziehung zwischen PD und Dihydroepiandrosteron/-sulfat konnte noch nicht hergestellt werden. [LUPIEN et al, 2009] Eine Zufuhr von Dihydroepiandrosteron/-sulfat verbessert kognitive Fähigkeiten bei älteren Menschen. Jedoch konnte noch keine klinische Studie einen signifikanten Beweis dafür finden, dass eine dauerhafte Dihydroepiandrosteron/-sulfat-Aufnahme das Erinnerungsvermögen fördert bzw. verbessert, einige davon haben sogar einen negativen Effekt beobachtet. Die Supplementation hat auch keine positiven Auswirkungen bei der Behandlung von AD gezeigt. [SORWELL et al, 2010]

5.1.3.5 Catecholamine

Catecholamine agieren als Hormone sowie als Neurotransmitter und werden von der Aminosäure Tyrosin, welche durch das Enzym Tyrosinhydroxylase zu Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) oxidiert wird, abgeleitet. Epinephrin wird synthetisiert durch die Methylierung von Norepinephrin durch Phenylethanolamin-N-Methyltransferase vorwiegend in chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks und in adrenergischen Neuronen des rostralen ventrolateralen verlängerten Rückenmarks im kaudalen Hirnstamm.

5.1.3.5.1 Epinephrine (Adrenalin)

Epinephrin ist ein primäres Catecholamin, abgesondert vom Nebennierenmark und wird in Folge von Stress ausgeschüttet. Epinephrin wird auch mit neurodegenerativen

Erkrankungen, speziell mit AD, in Verbindung gebracht. Die Degeneration des hippocampalen cholinergen Systems ist eine wichtige pathologische Eigenschaft der AD. In einer Studie konnte eine abnehmende Epinephrin-Konzentration im Plasma von AD-Patienten nachgewiesen werden. Jedoch konnte diese Abnahme in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden. [LUPIEN et al, 2009]

5.1.3.5.2 Norepinephrine (Noradrenalin)

Eine weitere Quelle zirkulierender Catecholamine, neben dem Nebennierenmark, sind postganglionäre noradrenerge Neuronen des sympathischen Nervensystems, welche Norepinephrine freisetzen. Norepinephrine spielen eine entscheidende Rolle in der Homoöstatik, besonders in Hinblick auf Blutdruckreaktionen und kardiovaskuläre Reaktionen und die Regulierung der Körpertemperatur. Es stellt ebenso in bestimmten Situationen eine schnelle und passende Reaktion der Skelettmuskulatur, des Herzens und anderer Organe sicher. Norepinephrin überquert nicht die Blut-Hirn-Schranke und aufgrund seiner Affinität zu β_2 -adrenergen Rezeptoren, involviert in die Glucoseregulierung und afferente Signalisierung via den Nervus vagus, ist seine direkte Beeinflussung auf das Zentralnervensystem und somit auf die Gedächtnisleistung und das Verhalten bescheiden. Im Zentralnervensystem ist die Hauptquelle von Norepinephrin der Locus ceruleus. Im Fall eines neuronalen Verlustes, wie etwa bei AD, ist vor allem die Zellgruppe des Locus ceruleus betroffen. Dieser Verlust der Locus ceruleus-Neuronen konnte im Rahmen von Studien mit der Pathogenese einer AD in Zusammenhang gebracht werden, da eine Locus ceruleus-Degeneration Entzündungsreaktionen und β -Amyloid-Bildung aktiviert. [LUPIEN et al, 2009]

5.1.3.6 Insulin

Insulin ist ein anaboles Polypeptidhormon und wird vor allem von den β -Zellen im Pankreas synthetisiert. Es spielt die Hauptrolle bei der Regulation des Energiemetabolismus und bei der Aufrechterhaltung stabiler Blutglucose-Konzentrationen. [LUPIEN et al, 2009] Insulin wird in das Zentralnervensystem über die Blut-Hirn-Schranke mit Hilfe von sättigbaren, Insulinrezeptor-vermittelten Transportprozessen transportiert [CRAFT et al, 2004], erreicht dadurch seine Rezeptoren in unterschiedlichen Regionen des Gehirns wie etwa den Kortex oder Hippokampus. Bei der Funktion des Hippokampus spielt Insulin eine entscheidende Rolle und ist in den Prozess Lernen und Denken involviert. [LUPIEN et al, 2009]

Weiters konnten im Hippokampus und in Teilen der Großhirnrinde eine große Dichte an Insulinrezeptoren gefunden werden. Die Aufgaben der Insulinrezeptoren im Gehirn unterscheiden sich ein wenig von denen in peripherem Gewebe. Die Insulinrezeptoren kontrollieren den Glucosetransport in spezifische Gehirnregionen und erfüllen eine nicht vollständige Aufgabe in der Entwicklung und Funktion des Zentralnervensystems. [SCHULINGKAMP et al, 2000]

Studien weisen darauf hin, dass eine intravenöse Insulinadministration mit einer Verbesserung der Gedächtnisleistung verbunden ist und außerdem endogenes Insulin und nicht Glucose zu einer Gedächtnisförderung führt. [LUPIEN et al, 2009] In einigen Untersuchungen versuchte man, die Verbindung zwischen Insulinkonzentrationen und der Pathogenese von AD zu finden. Frühe Studien berichteten von reduzierten Serumglucosewerten und erhöhten Insulinwerten nach oralen Toleranzglucosetests bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Andere Studien wiederum konnten dieses Ergebnis nicht nachweisen. [SCHULINGKAMP et al, 2000] Jedoch konnte das Vorliegen von Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden. [GASPARINI et al, 2002] In Autopsieuntersuchungen konnten Veränderungen der Mengen an Insulin und Insulinrezeptoren und der Funktion von Insulinrezeptoren und der Signaltransduktion bei AD-Patienten gemessen werden. [SCHULINGKAMP et al, 2000]

Bei PD-Patienten konnte eine hohe Prävalenz für eine Insulinresistenz nachgewiesen werden. Insulin erhöht Dopamintransporter mRNA in der Substantia nigra und reguliert die Dopaminkonzentrationen im Gehirn. Eine erhöhte Prävalenz für Diabetes und Insulinabnormalitäten konnten auch für HD-Patienten gezeigt werden. Diese Insulinabnormalitäten inkludieren charakteristische Polyglutaminexpansion, welche mit einer reduzierten Insulin-Genexpression sowie mit der Regulierung des Insulinrezeptors Tyrosin-Kinase Substratprotein IRSp53 assoziiert werden. [CRAFT et al, 2004]

5.1.3.7 Melatonin

Melatonin (5-Methoxy-N-Acetyltryptamin) ist ein endokrines Hormon, wird in der Epiphyse gebildet und wird reguliert durch den Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus. Der biosynthetische Weg der Melatoninsekretion beginnt mit L-Tryptophan, welches in Serotonin umgewandelt wird, dann zu N-Acetyl-5-Hydroxytryptamin metabolisiert wird und in der Melatoninsynthese endet. [LUPIEN et al, 2009] Eine optimale Melatoninproduktion ist nur im Dunkeln gewährleistet. [BONNEFONT-ROUSSELOT et al, 2010] Melatonin zeigt auch, als starker Fänger

Freier Radikale in isolierten zellfreien Systemen, eine antioxidative Wirkung. Es ist vor allem für das Zentralnervensystem von Bedeutung, wo es antioxidative Gene hervorruft, und es vermindert die Liposaccharid-induzierten Entzündungsreaktionen. [BONDY et al, 2007]

Im Gegensatz zu anderen Antioxidantien zeigt Melatonin sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften: Es überquert physiologische Barrieren und reduziert oxidative Schäden in einer fett- und wasserhaltigen Umgebung der Zellen. Es weist eine indirekte antioxidative Rolle durch das Unterstützen von Superoxiddismutase- und Glutathionperoxidaseaktivitäten auf; stimuliert die Bildung von Glutathion in den Zellen; stimuliert die γ -Glutamylcysteinsynthese, wodurch es zur Erhöhung des Glutathionspiegels kommt; und fördert die Aktivität der Glutathionreduktase, welche oxidiertes Glutathion in seine reduzierte Form umwandelt. Direkte antioxidative Funktionen spielen bei der Lipidperoxidation und bei der Degradierung der DNA eine Rolle. Die zuletzt genannte Handlung ist auf ein direktes Abfangen der Freien Radikale und der Aktivierung von DNA-Reparaturenzymen zurückzuführen. [BONNEFONT-ROUSSELOT et al, 2010]

Weitere Funktionen sind: Verbesserung der Anzeichen von Unruhe, hervorgerufen von Liposacchariden; Unterdrückung der β -Amyloid-induzierten Interleukinsekretion und die Umwandlung der mtDNA im Gehirn in zirkuläre und linearisierte Formen durch Ethanol. Diese kann aber bei gleichzeitiger Behandlung mit Melatonin abgeschwächt werden. Die wichtigste Funktion des Melatonins, die Neuroprotektion, konnte bereits in einigen Studien bewiesen werden. [BONDY et al, 2007]

In Wurzeln, Blättern, Früchten, Samen und einigen Pflanzenarten konnten relevante Mengen an Melatonin gefunden werden. Besonders Nahrungsmittel wie Schwarzer Senf, Weißer Senf, Wolfsbeere, Kurkuma oder Kirschen sind reich an Melatonin. Eine effiziente Aufnahme von Melatonin durch Nahrungsmittel, welche die Blutplasmakonzentration beeinflusst, ist mit 200pg/ml^{-1} (862pmol/l^{-1}) in der Nacht und mit 10pg/ml^{-1} (43pmol/l^{-1}) während des Tages relativ niedrig. [BONNEFONT-ROUSSELOT et al, 2010]

5.2 Beeinflussende Faktoren

Im Allgemeinen sind neurodegenerative Erkrankungen, mit der Ausnahme von monogenen Erkrankungen, komplexe Krankheiten, welche eine Vielzahl an sporadischen Fällen umfassen. Epidemiologische Studien haben sich aus diesem Grund in den letzten Jahren auf die Ernährung sowie die Umweltfaktoren als Risikofaktoren für die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen konzentriert. Viele Studien ergaben jedoch widersprüchliche Ergebnisse. [MIGLIORE et al, 2009]

5.2.1 Adipositas

Adipositas bezieht sich auf eine Vermehrung des Fettgewebes im Körper und resultiert aus einer erhöhten Energieaufnahme und einem verminderten Energieaufwand durch körperliche Aktivität. [LUCHSINGER et al, 2007] Übergewichtige Menschen zeigen oft einen gestörten Energie- und Fettmetabolismus, charakterisiert durch erhöhte Werte an Glucose, Triglyceriden und Lipoproteinen mit sehr niedriger Dichte im Blut. [MATTSON MP, 2009]

Einige Studien haben die Beziehung zwischen Adipositas und AD untersucht: Ein hoher BMI (Body-Mass-Index $> 30\text{kg/m}^2$) im mittleren Alter wird mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert. In einigen anderen Studien aber konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Adipositas und AD hergestellt werden. [LUCHSINGER et al, 2007] WHITMER et al [2007] konnten nachweisen, dass Menschen mit einem BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ ein dreifach höheres Risiko für AD haben, und Menschen mit einem BMI von $\geq 25\text{kg/m}^2$ ein doppelt so hohes Risiko. [WHITMER et al, 2007] Die CARDIOVASCULAR HEALTH-Studie zeigte, dass ein erhöhter BMI in einem mittleren Alter von 50 Jahren mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergeht, wohingegen ein erhöhter BMI bei den älteren Probanden (> 65 Jahre) dies nicht zeigte. [FITZPATRICK et al, 2009] Oxidativer Stress kann durch eine hohe Gesamtfettaufnahme und höhere Energiezufuhr sowie durch die Aufnahme tierischer Fette erhöht werden und ist somit mit einem erhöhten Risiko für PD verbunden. Die HONOLULU-ASIA-AGING-Studie beobachtete bei japanisch-amerikanischen Männern mit größerer Trizepshautfaltendicke, Schulterblatt Hautfaltendicke und höherem BMI eine höhere Prävalenz für PD. Eine ähnliche Untersuchung in der NURSES' HEALTH AND THE HEALTH PROFESSIONALS'-Studie konnte dagegen

keinen direkten Zusammenhang zwischen dem BMI und dem PD-Risiko finden. Nur bei den Nichtrauchern konnte der Taillenumfang und die Waiste-To-Hip-Ratio mit einem PD-Risiko positiv assoziiert werden. [KASTEN et al, 2007]

5.2.2 Erhöhter Homocysteinspiegel (Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folsäure)

Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folsäure sind in die Methylierung von Homocystein involviert. Homocystein ist eine nicht essentielle Aminosäure und wird vom Methioninmetabolismus abgeleitet. [VON ARNIM et al, 2010; OBEID et al, 2006] Folsäure und Vitamin B₁₂ werden für die Umwandlung von Homocystein zu Methionin benötigt, und Vitamin B₆ für die Umwandlung von Homocystein zu Cystein. [LUCHSINGER et al, 2004] Eine geringe Aufnahme bzw. ein erhöhter Bedarf an Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folsäure oder der Polymorphismus von Enzymen resultiert in einer Homocysteinämie (=erhöhter Homocysteinspiegel im Blut). [VON ARNIM et al, 2010]

Homocystein fördert die neuronale Degeneration und wirkt somit bei psychiatrischen und altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen mit. Die Plasmakonzentration von Homocystein steigt mit zunehmendem Alter an. [OBEID et al, 2006] AD ist charakterisiert durch hohe Homocystein-Werte und niedrige Folsäure-Werte, und durch eine gestörte Umwandlung von Homocystein zu Methionin. [MIGLIORE et al, 2009, Juli] Zahlreiche Studien zeigten eine Verbindung neurodegenerativer Erkrankungen, speziell jene mit Demenz, mit einer verminderten Vitamin B₁₂ - und Folsäureaufnahme sowie mit erhöhten Homocysteinwerten. [JONES RW, 2007] TROEN et al [2008] haben 10 Wochen lang Mäusen eine Vitamin-B-arme Nahrung zugeführt. Die dabei induzierte Homocysteinämie beeinträchtigte das Lernen sowie Erinnerungsvermögen und führte zu einer signifikanten Verdünnung der hippokampalen Mikrogefäße. Personen mit hohen Homocystein-Werten haben ein doppelt so hohes Risiko, eine AD zu entwickeln, als Personen mit niedrigen Werten. [TROEN et al, 2008] DE LAU et al [2007] dokumentierten eine umgekehrte Beziehung zwischen Plasmafolat, und der Kognition und Leistungsfähigkeit, unabhängig von der Homocystein-Konzentration. [DE LAU et al, 2007] WAHLIN et al [2008] zeigten, dass die Effekte eines niedrigen Vitamin B₁₂- und Folsäure-Wertes unwesentlich bei allen kognitiven Tests bei klinischer bzw. präklinischer AD sind. Eine hohe Aufnahme von Folsäure und B-Vitaminen wurde mit einem geringeren Auftreten eines kognitiven Rückgangs und einer

geringeren Inzidenz für AD assoziiert. [WAHLIN et al, 2008] In der FACIT (Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness)-Untersuchung wurden gesunden älteren Probanden 800 µg Folsäure über einen Zeitraum von 3 Jahren verabreicht. [DURGA et al, 2007] Ein positiver Effekt auf kognitive Beeinträchtigungen konnte nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu, konnte in der ALZHEIMER DISEASE COOPERATIVE-Studie [AISEN et al, 2008] mit einer Verabreichung von 5 mg Folsäure, 25 mg Vitamin B₆ und 1 mg Vitamin B₁₂/Tag über einen Zeitraum von 18 Monaten keine Verzögerung des kognitiven Verfalls bei AD-Patienten gezeigt werden. [VON ARNIM et al, 2010]

Vitamin B₁ (Thiamin) ist wichtig für den Metabolismus und die Freisetzung von Acetylcholin in präsynaptischen Neuronen. Die Synthese von Acetylcholin wird durch die Cholinacetyltransferase katalysiert, deren Aktivität in AD-Gehirnen reduziert ist. BLASS et al [1988] bemerkten eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei AD-Patienten, welche mit 3 g/Tag Vitamin B₁ über 3 Monate zu sich nahmen. [BLASS et al, 1988] MEADOR et al [1993] haben einen geringen verbessernden Effekt auf die Demenz von AD-Patienten nach der Verabreichung von 3-8 g/Tag Vitamin B₁ festgestellt. [MEADOR et al, 1993]

5.2.3 Diabetes Mellitus

Glukoseintoleranz und Diabetes sind abnorme Erhöhungen des Blutzuckerspiegels, welche zu mikro- bzw. makrovaskulären Erkrankungen führen können. [LUCHSINGER JA, 2008] Diabetes Mellitus Typ 2 (T2D) konnte durchwegs mit einer vaskulären Demenz verknüpft werden, seine Verbindung zu AD ist noch weitgehend unklar. [LUCHSINGER et al, 2009] T2D betrifft überwiegend ältere Menschen und ist in der Lage, sich zu einer Gruppe von weiteren Risikofaktoren wie Adipositas oder Bluthochdruck zu entfalten. [DICKSTEIN et al, 2010] Eine Studie in Japan mit Probanden in einem Alter von mehr als 65 Jahren konnte nachweisen, dass T2D mit einem erhöhten Risiko für AD und einer vaskulären Demenz in Beziehung steht. Eine Studie in den Niederlanden untersuchte 5.000 Probanden in einem Alter von 55 Jahren bzw. älter. Die Probanden mit T2D hatten ein erhöhtes Risiko für eine AD. In der HONOLULU-ASIA-AGING-Studie konnte auch nachgewiesen werden, dass Diabetes bei älteren Menschen ein erhöhtes Risiko für AD mit sich bringt, besonders bei denjenigen, die das ApoE4-Allel in sich tragen. [LUCHSINGER et al, 2009] In anschließenden 216 Autopsien wurde festgestellt, dass Probanden mit T2D, die

zusätzlich das ApoE4-Allel in sich tragen, eine höhere Anzahl an neuritischen Plaques im Hippokampus und neurofibrillären Bündeln in der Hirnrinde und im Hippokampus besitzen. [DURON et al, 2008] In der Untersuchung von DRIVER et al [2008] konnte ebenfalls eine Beziehung zwischen T2D und PD hergestellt werden. [DRIVER et al, 2008]

Die Beziehung zwischen Diabetes und neurodegenerativen Erkrankungen ist unter anderem, auf durch Diabetes hervorgerufene ischämisch zerebrovaskuläre Erkrankungen, zurückzuführen. Eine Hyperglykämie wirkt toxisch auf die Neuronen, hervorrufend oxidativen Stress und die Ansammlung von fortgeschrittenen Glykierungsendprodukten. Dieser Prozess, der das Hirngewebe direkt beeinflusst, kann zu mikrovaskulären Veränderungen führen. Insulin und Insulin-abbauende Enzyme spielen eine Rolle beim Amyloidmetabolismus. Die Insulinresistenz, die in den frühen Stadien einer Diabetes vorkommt, wird assoziiert mit einer kompensatorischen Hyperinsulinämie. Eine Hyperinsulinämie wird mit der Entwicklung von AD in Zusammenhang gebracht. Insulin stimuliert die β -Amyloid-Sekretion und hemmt den extrazellulären Abbau von β -Amyloid. [DURON et al, 2008]

5.2.4 Hypercholesterinämie

Cholesterin, eine essentielle Komponente der Zellmembranen, spielt eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung der zellulären Hämostase und der Transmembrankommunikation innerhalb bzw. zwischen den zellulären Kompartimenten. Im Gehirn findet man die höchste Cholesterinkonzentration. Der Cholesterintransport erfolgt zwischen den Nervenzellen und zwischen den intrazellulären Organellen in den Neuronen, um die normalen Gehirnfunktionen zu unterstützen. Ein deregulierter Cholesterintransport scheint in der Pathogenese von AD, PD und FTD involviert zu sein. [LIU et al, 2010]

Die Rolle des Cholesterins in AD basiert auf vier Ermittlungen: Das Lipoprotein ApoE4 koordiniert die Mobilisierung und Umlagerung von Cholesterin im Gehirn. Intrazelluläres Cholesterin stimuliert die γ -Sekretase, APP- und die β -Amyloid-Prozesse. Cholesterin-reduzierende Statine reduzieren die Prävalenz für AD, während erhöhte Plasmacholesterinwerte im mittleren Alter mit einem erhöhten AD-Risiko verknüpft werden. [HUMPEL C, 2011] In Tierversuchen zeigte das Füttern einer cholesterinreichen Ernährung bei Hasen und Mäusen eine zerebrale Ansammlung von β -Amyloid. [BJÖRKHEM et al, 2010]

Gegenwärtige Studien haben gezeigt, dass der Cholesterinmetabolismus bei HD unterbrochen ist. Die Lipiddysregulation steht im direkten Zusammenhang mit dem mutierten Huntingtin-Protein auf den Sterol-regulierenden-Element-Proteinen, resultierend in geringeren Cholesterinkonzentrationen in HD-betroffenen Gehirnen. [MATHEW et al, 2011] MARKIANOS et al [2008] konnten in ihrer Untersuchung einen niedrigen Gesamtcholesterinwert bei HD-Patienten bestätigen. [MARKIANOS et al, 2008]

Über die Rolle des Cholesterins bei PD gibt es nur wenige, aber vor allem widersprüchliche Untersuchungen. Eine Studie in Finnland konnte nachweisen, dass ein erhöhter Gesamtcholesterinspiegel mit einem erhöhten Risiko für PD assoziiert werden kann, während ein hoher Gesamtcholesterinspiegel im Serum in einer früheren Studie als protektiver Faktor gezeigt wurde. [MATHEW et al, 2011] MIYAKE et al [2009] konnten im Rahmen ihrer Studie einen positiven Zusammenhang zwischen einer erhöhten Cholesterinaufnahmen und einem Risiko für PD herstellen. [MIYAKE et al, 2010] In einer weiterführenden Studie zeigten MIYAKE et al [2010] eine signifikante Beziehung zwischen Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes mit einem erhöhten Risiko für PD. [MIYAKE et al, 2010]

5.2.5 Hyper- und Hypotonie

Die Beziehung zwischen Hypertonie, kognitiven Funktionen und Demenz war Gegenstand zahlreicher epidemiologischer und klinischer Untersuchungen. Hypertonie, wird als systolischer Blutdruck >140 mm Hg und diastolischer Blutdruck >90 mm Hg definiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Hypertonie einer Demenz vorausgeht. [DICKSTEIN et al, 2010] Die FRAMINGHAM-Studie war eine der ersten Untersuchungen, die einen positiven Zusammenhang zwischen ursprünglichen Blutdruckwerten und kognitiven Beeinträchtigungen gefunden hat. Neben den kognitiven Funktionen hat Hypertonie auch einen Einfluss auf die Entwicklung einer Demenz. [DURON et al, 2008] Eine Hypertonie im mittleren Alter konnte mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD bzw. einer vaskulären Demenz in Verbindung gebracht werden, wohingegen erhöhter Blutdruck im späteren Leben dies nicht zeigte. [BENDLIN et al, 2010] Eine Autopsiestudie an 243 Verstorbenen demonstrierte, dass ein mit vaskulopathischen Veränderungen einhergehender erhöhter systolischer Blutdruck im mittleren Alter mit einem geringeren Gehirngewicht und einer größeren Anzahl an neuritischen Plaques im Neokortex und Hippokampus

verknüpft werden konnte, während ein erhöhter diastolischer Blutdruck mit einer größeren Anzahl an neurofibrillären Bündeln im Hippokampus assoziiert werden konnte. Sowohl neurofibrilläre Bündel als auch neuritische Plaques übernehmen in der Pathogenese von AD eine wichtige Rolle. [KENNELLY et al, 2009] Studien haben auch nachgewiesen, dass die Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten keinen bzw. nur einen geringen Einfluss auf AD hat. Neuropathologische Untersuchungen beobachteten, dass Menschen mit hohem Blutdruck eine Hyperintensität der weißen Substanz, Vergrößerung der Ventrikel und stille Hirninfarkte zeigen, welche letztendlich zu kognitiven Funktionsstörungen und Demenz führen können.

Im Gegensatz dazu kann auch ein niedriger Blutdruck Einfluss auf die Kognition älterer Menschen nehmen. Hypotonie, definiert als diastolischer Blutdruck <70 mm Hg, wird mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Gegenwärtige Studien zeigten, dass Hypotonie ein Schlüsselfaktor für Diabetes oder psychosomatische Leiden, welche Risikofaktoren für AD bilden, ist. In der HONULULU-ASIA-AGING-Studie wurde in der Kohorte von japanisch-amerikanischen Männern nachgewiesen, dass bei einem niedrigen diastolischen Blutdruck das Risiko für die Entwicklung einer AD im späteren Leben erhöht ist. Das Risiko war vor allem bei jenen Probanden signifikant, die nicht mit antihypertensiven Medikamenten behandelt wurden. Untersuchungen in Schweden und Boston zeigten, dass Personen mit niedrigem Blutdruck zu einem erhöhten Risiko für eine Demenz neigen. [DICKSTEIN et al, 2010] Eine Metaanalyse überprüfte den Zusammenhang zwischen Blutdruck und einem prävalentem AD-Risiko: In 2 Studien konnte eine Beziehung zwischen Hypotonie und AD nachgewiesen werden, während 3 Studien eine verringerte Inzidenz von AD bei Patienten mit einer Hypertonie im späteren Leben finden konnten. Untersuchungen wie die BRONX AGEING-Studie oder das KUNGSHOLMEN-Projekt bestätigten die Hypotonie als Risikofaktor für eine Demenz. [KENNELLY et al, 2009]

5.2.6 Alkohol

Alkohol ist ein Neurotoxin. Bei Rattenmodellen zeigten vergangene Studien, dass die unterschiedliche Aufnahme von Alkohol zu oxidativen Gehirnschäden führen kann. Ein moderater Alkoholkonsum bis hin zu berausenden Dosen kann bei Ratten in neuronalen, mitochondrialen Funktionsstörungen und Degeneration resultieren. Eine mäßige Alkoholzufuhr bei Menschen kann mit einem vermehrten Gehirnschwund

verknüpft werden, jedoch auch mit geringeren stillen Hirninfarkten. Alkohol besitzt paradoxe und rivalisierende Fähigkeiten: auf der einen Seite verringert es das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen und auf der anderen Seite agiert es als Neurotoxin. [LUCHSINGER et al, 2004] Ein moderater Alkoholkonsum scheint ältere Menschen vor Demenz zu schützen. Eine Metaanalyse von über 23 Studien beobachtete, dass das Trinken von Alkohol ein protektiver Faktor bezüglich der Entstehung von AD und Demenz sein kann, jedoch hat Alkohol keinen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten. Einige Studien zeigten, dass ein regelmäßiger schwerer Alkoholkonsum das Risiko für eine Demenz bei Patienten mit kognitiven Störungen bzw. bei Patienten, die das ApoE4-Allel in sich tragen, steigern konnte. Das Trinken von Spirituosen oder Bier konnte nicht mit einem geringeren AD-Risiko assoziiert werden. Ein geringes AD-Risiko konnte tatsächlich nur mit dem Konsum von 3 Gläsern Wein/Tag (250-500 ml) in Verbindung gebracht werden. [PETERS et al, 2008] In der ROTTERDAM-Studie konnte, unabhängig von der Alkoholsorte, der Konsum von 3 Gläser Alkohol/Tag mit einem reduzierten AD-Risiko assoziiert werden. [RUITENBERG et al, 2002] In der HONOLULU-ASIA-AGING-Studie erzielten die Alkoholtrinker bessere Ergebnisse als die Nichttrinker: die Aufnahme von ≥ 1 Glas Alkohol/Tag (125 ml) konnte im Gegensatz zu keinem Alkoholkonsum mit einem besseren CARI (Cognitive Abilities Screening Instrument)-Score, einem Demenz-Test, verknüpft werden. Die Aufnahme von mehr als 4 Gläser/Tag (> 500 ml) konnte mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert werden. [GALANIS et al, 2000]

Die unterschiedlichen Ergebnisse der vergangenen Studien sind auf die Untersuchung verschiedener Alkoholsorten zurückzuführen, [CHEN et al, 2009] denn Wein besitzt im Gegensatz zu Bier und Spirituosen Antioxidantien wie etwa in Form von Flavonoiden (300-5000 mg/l). [LUCHSINGER et al, 2004]

6 Schlussbetrachtung

Neurodegenerative Erkrankungen sind durch einen fortschreitenden Verlust von Nervenzellen gekennzeichnet. Da die Lebenserwartung in den westlichen Ländern eine kontinuierliche Zunahme verzeichnet, stellen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson, ein in Zukunft nicht zu unterschätzendes Gesundheitsproblem dar. Weltweit leiden Millionen von Menschen unter diesen Erkrankungen oder besitzen das Risiko, zu erkranken, sodass ein weiterer erheblicher Anstieg der wirtschaftlichen und sozialen Belastungen in den nächsten Jahrzehnten zu erwarten ist. Effektive therapeutische Strategien zur Prävention oder Heilung dieser Erkrankungen stehen bis heute nur unzureichend zur Verfügung. Aus diesem Grund ist es wichtig, nach den möglichen Ursachen zu forschen und mögliche Einflussfaktoren zu erkennen.

In der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen kann die Ernährung einen wichtigen Beitrag leisten. Im Allgemeinen kann man positiv und negativ beeinflussende Faktoren unterscheiden:

Zu den positiven Einflussfaktoren gehören Antioxidantien, die dem oxidativen Stress, einem Auslöser neurodegenerativer Erkrankungen, entgegenwirken. Vitamin E zeigte in zahlreichen Untersuchungen eine präventive Wirkung. Vitamin C konnte, wenn überhaupt, nur in Kombination mit Vitamin E einen positiven Effekt erzielen. Bei den Carotinoiden stellte sich vor allem das in Tomatenprodukten enthaltene Lycopin als Fänger freier Radikale dar. Eine präventive Funktion dürfte auch ein regelmäßiger Fischverzehr, reich an Omega-3-FS, einnehmen. Neuroprotektive Effekte zeigten unter anderem auch Acetyl-L-Carnitin, α -Liponsäure und Kreatin. Coenzym Q10 konnte vor allem bei Untersuchungen mit Chorea-Huntington-Patienten gute Ergebnisse erzielen: Neben dem Verlangsamen der Krankheitssymptome, konnten auch wichtige Marker des oxidativen Stress reduziert werden.

Präventive Funktionen dürften auch Polyphenole, enthalten in Genussmitteln wie Wein, Kaffee und Tee, einnehmen. Resveratrol, enthalten im Rotwein und Traubensaft, verzögert die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen. Ein hoher Kaffeekonsum kann das Erkrankungsrisiko verringern. Hier konnte vor allen der Kaffeeinhaltsstoff Koffein einen günstigen Effekt zeigen. Grüner Tee besitzt als schützenden Faktor Epigallocatechin-3-gallat.

Neben den Gewürzen Ingwer und Kurkuma, konnten auch anderen Pflanzenheilmittel wie Ginkgo biloba, Ginseng, Heidelbeeren und die in Samen und Blättern enthaltenen Ferulasäure antioxidative und somit auch neuroprotektive Funktionen ausüben.

Aber nicht nur einzelne Nahrungsmittel, sondern vor allem das Zusammenwirken mehrerer Nahrungsbestandteile übernimmt eine wichtige Rolle in der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen. Als gutes Beispiel wird die traditionelle Küche des Mittelmeerraums genannt. Sie zeichnet sich aus durch einen hohen Anteil von Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und Getreide, einem moderaten Anteil von Milchprodukten, Fisch und Alkohol sowie einem geringen Anteil an rotem Fleisch und Geflügel. Im Gegensatz zu tierischen Fetten wird reichlich Olivenöl verzehrt.

Die Beziehung zwischen Hormonen und neurodegenerativen Erkrankungen, vor allem Morbus Alzheimer, ist auch Gegenstand vieler Untersuchungen. Die altersbedingte Reduktion wichtiger Hormone, wie Östrogene oder Testosteron, bzw. deren Fehlregulation sind Bestandteil in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit. Mit Hormonbehandlungen konnten bereits in vielen Untersuchungen positive Ergebnisse erzielt werden.

Als negative Einflussfaktoren können unter anderem Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonie angesehen werden. Vor allem ein erhöhter BMI und Bluthochdruck im mittleren Alter konnten mit einem erhöhten Risiko assoziiert werden. Diabetiker, die vor allem das ApoE4-Allel in sich tragen, scheinen ein besonders hohes Erkrankungsrisiko zu haben.

Studien haben nachgewiesen, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel neurodegenerative Erkrankungen fördern kann. Eine ausreichende Versorgung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure kann einen erhöhten Homocysteinspiegel senken und somit dem Abbau von Gehirnmasse im Alter entgegenwirken.

Ein weiterer Risikofaktor neurodegenerativer Erkrankungen ist ein erhöhter Cholesterinspiegel. Eine Hypercholesterinämie soll bei der Pathogenese von Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson eine wesentliche Rolle spielen, jedoch sind die Studien dazu widersprüchlich.

Auch Umweltfaktoren wie Metalle, Pestizide und Luftverschmutzung spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen. Übergangsmetalle wie Kupfer und Eisen konnten in hohen Konzentrationen in post-mortem Gehirnen gefunden werden. Die Rolle des Aluminiums bei der Entstehung von AD bleibt weiterhin unklar. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Pestizidexposition und PD konnte in einigen Studien bestätigt werden.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Diplomarbeit befasst sich mit der Rolle unterschiedlicher Ernährungsfaktoren in der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen. Bei neurodegenerativen Erkrankungen handelt es sich um erblich und sporadisch auftretende Erkrankungen, die durch eine fortschreitende Dysfunktion des Nervensystems gekennzeichnet sind. Diese Störungen gehen oft mit psychischen sowie motorischen Symptomen einher. Zu den neurodegenerativen Erkrankungen zählen unter anderem Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Frontotemporale Demenz, Chorea Huntington und Amyotrophe Lateralsklerose. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung gewinnen diese Krankheiten zunehmend an Bedeutung.

Neurodegenerative Erkrankungen können durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Grundsätzlich unterscheidet man positive und negative Einflussfaktoren:

Zu den positiven Faktoren zählen Antioxidantien wie Vitamin A, C, E und Carotinoide. Fische und Öle, reich an ungesättigten FS, zeigen in zahlreichen Studien neuroprotektive Effekte. Besonders empfohlen wird die mediterrane Ernährungsform, die all diese Komponenten beinhaltet. Eine präventive Funktion übernehmen auch Polyphenole in unterschiedlichen Pflanzenheilmitteln wie Ginkgo, Ginseng, oder Weintrauben. Auch Gewürzen wie Ingwer und Kurkuma werden schützende Wirkungen nachgesagt.

Für die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen verantwortlich sind unter anderem Adipositas, Diabetes mellitus, Homocysteinämie, Hyper- bzw. Hypotonie, Hypercholesterinämie sowie bestimmte Umweltfaktoren. Einige dieser Risikofaktoren können durch eine gesunde Ernährung und eine gezielte Gewichtsreduktion mit ausreichender Bewegung minimiert werden.

Aus den Ergebnissen vieler Untersuchungen ist ersichtlich, dass eine gesunde Ernährung einen wesentlichen Beitrag in der Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen leisten kann und daher berücksichtigt werden muss.

Auf dem Gebiet der Prävention, der Entstehung und Therapie der neurodegenerativen Erkrankungen muss auch in Zukunft weiterhin geforscht werden, um die widersprüchlichen Studienergebnisse zu relativieren.

8 Summary

The present diploma thesis evaluates the role of different nutrition-related factors in the prevention of neurodegenerative diseases. Neurodegenerative diseases involve hereditary and sporadically occurring diseases, characterised by a progressive dysfunction of the nervous system. These disorders go hand in hand with psychological and motoric symptoms. Neurodegenerative diseases include Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Frontotemporal dementia, Huntington's disease and Amyotrophic lateral sclerosis. Due to the increasing life expectation, these diseases become an increasingly important issue.

Neurodegenerative diseases can be influenced by a large number of factors. Principally, a distinction is made between positive and negative influencing factors:

Positive factors include antioxidants like Vitamin A, C, E and carotinoids. A high fish- and oil-consumption, rich in unsaturated fatty acids, shows neuroprotective effects in several studies. The Mediterranean Diet, which includes all of these components, is especially recommended. Polyphenols in different herbal medicines like ginkgo, ginseng or grapes, also play an essential preventive role. Spices like ginger or curcuma are said to have protective effects.

Responsible for the development of neurodegenerative disease are adiposity, diabetes, homocysteinaemia, hyper- or hypotension, hypercholesterolaemia and determined environmental factors. Some of these risk factors can be minimized by a healthy diet, weight loss and a lot of physical exercise.

Results of many studies show that a healthy diet is a substantial contribution to the prevention and therapy of neurodegenerative diseases and therefore needs to be attended to. In the field of prevention, pathogenesis and therapy of neurodegenerative diseases lot of research has to be done in the future to answer inconsistent results.

V Literaturverzeichnis

- AISEN PS, SCHNEIDER LS, SANO M, DIAZ-ARRASTIA R, VAN DYCK CH, WEINER MF, BOTTIGLIERI T, JIN S, STOKES KT, THOMAS RG, THAL LJ (2008): High Dose B Vitamin Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 300(15):1774-1783.
- AGGARWAL BB, HARIKUMAR KB (2009): Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 41(1):40-59.
- AGOSTA F, CHIO A, COSOTTINI M, DE STEFANO N, FALINI A, MASCALCHI M, ROCCA MA, SILANI V, TEDESCHI G, FILIPPI G (2010): The present and the future of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis, *Am J Neurorad* 31:1769-77.
- AGUIAR LMV, NOBRE HV, MACEDO DS, OLIVIERA AA, FREITAS RM, VASCONCELOS SM, CUNHA GMA, SOUSA FCF, VIANA GSB (2006): Neuroprotective effects of caffeine in the model of 6-hydroxydopamine lesion in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 84(3):415-419.
- AKHONDZADEH S, ABBASI SH (2006): Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *AM J Alzheimers Dis Other Demen*, 21(2):113-118.
- ALIEV G, OBRENOVICH ME, REDDY P, SHENK JC, MOREIRA PI, NUNOMURA A, ZHU X, SMITH MA, PERRY G (2008): Antioxidant Therapy in Alzheimer's Disease: Theory and Practice. *Mini Rev Med Chem*, 8(13):1395-1406.
- ALMEIDA OP, FLICKER L (2003): Testosterone and dementia: too much ado about too little data. *J Br Menopause Soc*, 9(3):107-110.
- ALZHEIMER ASSOCIATION (2010): 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 6:158-194.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (2009): Weltalzheimerbericht 2009 - Kurzfassung. Internet: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Deutsch.pdf> (Zugriff: Mai 2011)
- ANDERS RH, DUCRAY AD, SCHLATTNER U, WALLIMANN T, WIDMER HR (2008): Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 76(4):329-343.
- ANDREASSEN OA, FERRANTE RJ, DEDEOGLU A, BEAL MF (2001): Lipoic acid improves survival in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Neuroreport*, 12(15):3371-3373.
- ANDRICH J, SAFT C, GERLACH M, SCHNEIDER B, ARZ A, KUHN W, MÜLLER T (2004): Coenzyme Q10 serum levels in Huntington's disease. *J Neural Transm*, 68:111-116.
- ARENDASH GW, CAO C (2010): Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 20(1):117-126.
- ASENBAUM-HANKE S, AUFF E, BRÜCKE T, DAL-BIANCO P, FISCHER P, GERSCHLAGER W, GROSSMANN J, HOCHSCHORNER G, JELLINGER KA, KATZENSCHLAGER R, KOPPI S, LADURNER G, MARKSTEINER J, OTT E, PINTER M, PIRKER W, RANSMAYR G, SCHAUTZER F, SCHMIDBAUER M,

- SCHMIDT R, SCHNIDER P, SOUPRIM W, VOLC D, WENNING G (2005): Parkinson-Demenz. Internet: http://www.medizin-medien.at/mm/konsensus_Parkinson.PDF (Zugriff: Mai 2011)
- ATAMNA H, BOYLE K (2006): Amyloid-beta peptide binds with heme to form a peroxidase: relationship to the cytopathologies of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:3381–3386.
- AZIZI SA (2010): Parkinson's Disease. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*, 24-28.
- BALDI I, LEBAILLY P, MOHAMMED-BRAHIM B, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, BROCHARD P (2003): Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*, 157:409–414.
- BARTELS AL, LEENDERS KL (2009): Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45:915-921.
- BASSIL N, ALKAADE S, MORLEY JE (2009): The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 5:427-448.
- BAUM L, LAM CW, CHEUNG SK, KWOK T, LUI V, TSOH J, LAM L, LEUNG V, HUI E, NG C, WOO J, CHIU HF, GOGGINS WB, ZEE BC, CHENG KF, FONG CY, WONG A, MOK H, CHOW MS, HO PC, IP SP, HO CS, YU XW, LAI CY, CHAN MH, SZETO S, CHAN IH, MOK V (2008): Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol*, 28:110–113.
- BENDER A, AUER DP, MERL T, REILMANN R, SAEMANN P, YASSOURIDIS A, BENDER J, WEINDL A, DOSE M, GASSER T, KLOPSTOCK T. (2005): Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. *J Neurol*, 252:36–41.
- BENDLIN BB, CARLSSON CM, GLEASON CE, JOHNSON SC, SODHI A, GALLAGHER CL, PUGIELLI L, ENGELMAN CD, RIES ML, XU G, WHARTON W, ASTHANA S (2010): Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*, 65(2):131-137.
- BERTRAM L, TANZI RE (2004): The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients? *Pharmacological Research*, 50:385-396.
- BIESALSKI HK, BISCHOFF SC, PUCHSTEIN C (2004): *Ernährungsmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- BJÖRHEM I, LEONI, MEANEY S (2010): Genetic connections between neurological disorders and cholesterol metabolism. *J Lipid Res*, 51(9):2489-2503.
- BLASS J, GLEASON P, BRUSH D, DIPONTE P, THALER H (1988): Thiamine and Alzheimer's disease. A pilot study. *Arch Neurol*, 45, 833–5.
- BLAYLOCK RL (1998): Neurodegeneration and aging of the central nervous system: prevention and treatment by phytochemicals and metabolic nutrients. *Integrative Medicine*, 1(3):117-133.
- BLOCK R, DORSEY ER, BECK CA, BRENNAN T, SHOULSON I (2010): Altered Cholesterol and Fatty Acid Metabolism in Huntington Disease. *J Clin Lipidol*, 4(1):17-23.
- BOKOV A, CHAUDHURI A, RICHARDSON A (2004): The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev*, 125(10-11):811-826.
- BONDY SC, SHARMAN EH (2007): Melatonin and the aging brain. *Neurochemistry International*, 50:571-580.

BONNEFONT-ROUSSELOT D, COLLIN F (2010): Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*, 278:55-67.

BORST SE, MULLIGAN T (2007): Testosterone replacement therapy for older men. *Clin Interv Aging*, 2(4):561-566.

BOWMAN GL, DODGE H, FREI B, CALABRESE C, OKEN BS, KAYE JA, QUINN JF (2009): Ascorbic Acid and Rates of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 16(1):93-98.

BOWMAN AB, KWAKYE GF, HERNANDEZ EH, ASCHNER M (2011): Role of manganese in neurodegenerative diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. Internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X11002331>. (Zugriff: Oktober 2011)

BRANN DW, DHANDAPANI K, WAKADE C, MAHESH VB, KHAN MM (2007): Neurotrophic and Neuroprotective Actions of Estrogen: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Steroids*, 72(5):381-405.

BROWN TP, RUMBSY PC, CAPLETON AC, RUSHTON L, LEVY LS (2006): Pesticides and Parkinson's Disease-Is There a Link? *Environ Health Perspect*, 114(2):156-164.

BUCKINGHAM JC (2006): Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol*, 147(1):258-268.

BURGENER SC, BUETNNER L, BUCKWALTER C, BEATTIE E, BOSSEN AL, FICK DM, FITZSIMMONS S, KOLANOWSKI A, RICHESON NE, ROSE K (2008): Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease (AD). *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 12(1):18-21.

BUTTERFIELD DA, CASTEGNA A, POCERNICH CB, DRAKE J, SCAPAGNINI G, CALABRESE V (2002): Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(8):444-461.

CAMPBELL A, SMITH MA, SAYRE LM, BONDY SC, PERRY G (2001): Mechanisms by which metals promote events connected to neurodegenerative diseases. *Brain Research Bulletin*, 55(2):125-132.

CANTUTI-CASTELVETRI, SHUKITT-HALE B, JOSEPH JA (2000): Neurobehavioral aspects of antioxidants in aging. *Int J Devl Neuroscience*, 18:367-381.

CARRI MT, FERRI A, COZZOLINO M, CALABRESE L, ROTILIO G (2003): Neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: the role of oxidative stress and altered homeostasis of metals. *Brain Research Bulletin*, 61:365-374.

CATTANEO E, RIGAMONTI D, ZUCCATO D (2004): Das Rätsel der Chorea Huntington. *Spektrum der Wissenschaft*, 1:60-66.

CASTELLANI RJ, ROLSTON RK, SMITH MA (2010): Alzheimer Disease. *Dis Mon*, 56:484-546.

CHANDRASHEKHAR DK, GADAL S, MHATRE M, WILLIAMSON KS, PYE QN, HENSLEY K (2008): Antioxidants in Central Nervous System Diseases: Preclinical Promise and Translational Challenges. *J Alzheimers Dis*, 15(3):473-493.

CHEN WF, DENG SL, ZHOU B, YANG L, LIU ZL (2006): Curcumin and its analogues as potent inhibitors of low density lipoprotein oxidation: H-atom abstraction from the phenolic groups and possible involvement of the 4-hydroxy-3-methoxyphenyl groups. *Free Radic Biol Med*, 40(3):526-535.

CHEN X, GAWRYLUK JW, WAGENER JF, GHRIBI O, GEIGER JD (2008): Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 5:12.

CHEN JH, LIN KP, CHEN YC (2009): Risk Factors for Dementia. *J Formos Med Assoc*, 108(10):754-764.

CHEN SY, TSAI ST (2010): The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Tzu Chi Med J*, 22(2):73-81.

CHINTA SJ, ANDERSEN JK (2008): Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1780:1362-1367.

CLIFFORD RJ, ALBERT MS, KNOPMAN DS, McKHANN GM, SPERLING RA, CARRILLO MC, THIES B, PHELPS CH (2011): Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3):257-262.

COSTA J, LUNET N, SANTOS C, SANTOS J, VAZ-CARNEIRO A (2010): Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis*, 20(1):221-238.

CRAFT S, WATSON SG (2004): Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *The Lancet Neurology*, 3:169-178.

CSERNANSKY JG, DONG H, FAGAN AM, WANG L, XIONG C, HOLTZMAN DM, AND MORRIS JC (2006): Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *American Journal of Psychiatry*, 163: 2164–2169.

CUI K, LUO X, XU K, VEN MURTHY MR (2004): Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28:771-799.

CUNNANE SC, PLOURDE M, PIFFERI F, BEGIN M, FEART C, BARBERGER-GATEAU P (2009): Fish, docosahexanoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in Lipid Research*, 48:239-256.

DAI J, BUIJS R, SWAAB D (2004): Glucocorticoid hormone (cortisol) affects axonal transport in human cortex neurons but shows resistance in Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol*, 143(5):606-610.

DARIOS F, DAVLETOV B (2006): Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature*, 440 (7085):813–7.

DAS UN, VADDADI KS (2004): Essential fatty acids in Huntington's disease. *Nutrition*, 20:942-947.

DE LAU LML, REFSUM H, SMITH AD, JOHNSTON C, BRETELER MMB (2007): Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3):728-734.

DESNUELLE C, DIB M, GARREL C, FAVIER A (2001): A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of α -tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2(1):9-18.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG - DGE (2008): D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Neustadt: Neuer Umschau Verlag GmbH.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOTHERAPIE UND NERVENHEILKUNDE - DGPPN (2009): S3-Leitlinie „Demenzen“. Internet: http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-lf.pdf (Zugriff: Mai 2011)

DEUTSCHE HUNTINGTON HILFE e.V. (o.J.) Internet: <http://www.huntington-hilfe.de/index.php?newwpID=25122&MttgSession=0a53bdf94c4b9ee0f890e7f6571a3ba3> (Zugriff: Mai 2011)

DICKSTEIN DL, WALSH J, BRAUTIGAM H, STOCKTON SD, GANDY S, HOF PR (2010): Role of Vascular Risk Factors and Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med*, 77(1):82-102.

DI MATTEO V, PIERUCCI M, DI GIOVANNI G, ESPOSITO E (2007): Prevention and Therapy of Neurodegenerative Disorders: Role of Nutritional Antioxidants. In: Quereshi GA, Parvez SH (Hg.): *Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders*. Amsterdam, 644-685.

DRIVER JA, SMITH A, BURING JE, GAZIANO JM, KURTH T, LOGROSCINO G (2008): Prospective Cohort Study of Type 2 Diabetes and the Risk of Parkinson's Disease. *Diabetes Care*, 31(10):2003-2005.

DU AT, JAHNG GH, HAYASAKA S, KRAMER JH, ROSEN HJ, GORNO-TEMPINI ML, RANKIN KP, MILLER BL, WEINER MW, SCHUFF N (2006): Hypofusion in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease by arterial spin labelling MRI. *Neurology*, 67(7):1215-1220.

DUFFY KB, SPANGLER EL, DEVAN BD, GUO Z, BOWKER JL, JANAS AM, HAGEPANOS A, MINOR RK, DeCABO R, MOUTON PR, SHUKITT-HALE B, JOSEPH JA, INGRAM DK (2008): A blueberry-enriched diet provides cellular protection against oxidative stress and reduces a kainate-induced learning impairment in rats. *Neurobiology of Aging*, 29:1680-1689.

DUMONT M, LIN MT, BEAL MF (2010): Mitochondria and Antioxidant Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20:633-643.

DURGA J, VAN BOXTEL MPJ, SCHOUTEN EG, KOK FJ, JOLLES J, KATAN MB, VERHOEF P (2007): Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*, 369:208-216.

DURON E, HANON O (2008): Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*, 4(2):363-381.

ECKERT GP (2010): Traditional used Plants against Cognitive Decline and Alzheimer Disease. *Front Pharmacol*, 1:138.

EIDELBERG D, SURMEIER DJ (2011): Brain networks in Huntington disease. *Journal of Clinical Investigation*, 121(2):484-492.

EISEN A (2009): Amyotrophic lateral sclerosis: A 40-year personal perspective. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16:505-512.

ELMADFA I, LEITZMANN C (2004): *Ernährung des Menschen*. Stuttgart: Eugen Ulmer Verlag.

EMERIT J, EDEAS M, BRICAIRE F (2004): Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58:39-46.

ESKELINEN MH, NGANDU T, HELKALA EL, TUOMILEHTO J, NISSINEN A, SOININEN H, KIVIPELTO M (2008): Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23(7):741-747.

ESKELINEN MH, NGANDU T, TUOMILEHTO J, SOININEN H, KIVIPELTO M (2009). Midlife Coffee and Tea Drinking and the Risk of Late-Life Dementia: A Populationbased CAIDE Study. *J Alzheimers Dis*, 16:85-91.

ESKELINEN MH, KIVIPELTO M (2010). Caffeine as a protective factor in dementia

and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 20(1):167-174.

FEART C, SAMIERI C, BARBERGER-GATEAU P (2010): Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13(1):14-18.

FERRANTE KL, SHEFNER J, ZHANG H, BETENSKY R, O'BRIEN M, YU H, FANTASIA M, TAFT J, BEAL MF, TRAYNOR B, NEWHALL K, DONOFRIO P, CARESS J, ASHBURN C, FREIBERG B, O'NEILL C, PALADENECH C, WALKER T, PESTRONK A, ABRAMS B, FLORENCE J, RENNA R, SCHIERBECKER J, MALKUS B, CUDKOWICZ M (2005): Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology*, 65(11):1834-1836.

FERRARI CKB (2007): Diet, Herbs, and Nutritional Protection against Oxidative Stress in Neurological Diseases. In: Quereshi GA, Parvez SH (Hg.): *Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders*. Amsterdam, 548-565.

FINSTERER J (2010): Treatment of mitochondrial disorders. *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(1):29-44.

FINCKH U (2006): Genetische Faktoren bei Alzheimer-Demenz. *Deutsches Ärzteblatt*, 103(15): 1010-1016.

FISCHER P (2009): Serie Alzheimer-Demenz. Internet: <http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dsmid=96675&dspaid=745812> (Zugriff: Mai 2011)

FITZPATRICK AL; KULLER LH, LOPEZ OL, DIEHR P, OMEARA ES, LONGSTRETH WT, LUCHSINGER JA (2009): Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia. *Arch Neurol*, 66(3):336-342.

FLANAGAN JL, SIMMONS PA, VEHIGE J, WILLCOX MDP, GARRETT Q (2010): Role of carnitine in disease. *Nutrition & Metabolism*, 7:30.

FONTANI G, CORRADESCHI F, FELICI A, ALFATTI F, MIGLIORINI S, LODI L (2005): Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest*, 35(11):691-9.

FU R, YANJANIN NM, BIANCONI S, PAVAN WJ, PORTER FD (2010): Oxidative stress in Niemann-Pick disease, type C. *Molecular Genetics and Metabolism*, 101:214-218.

FU LM, LI JT (2011): A systematic review of single Chinese herbs for Alzheimer's disease treatment. Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136754/?tool=pubmed> (Zugriff: September 2011)

FUSCO D, COLLOCA G, MONACO MRL, CESARI M (2007): Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interventions In Aging*, 2(3):377-387.

GALANIS DJ, JOSEPH C, MASAKI KH, PETROVITCH H, ROSS GW, WHITE L (2000): A Longitudinal Study of Drinking and Cognitive Performance in Elderly Japanese American Men: The Honolulu-Asia Aging Study, *Am J Public Health*, 90: 1254-1259.

GALPERN WR, CUDKOWICZ ME (2007): Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion*, 7:146-153.

GAO X, CHEN H, FUNG TT, LOGROSCINO G, SCHWARZSCHILD MA, HU FB, ASCHERIO A (2008): Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*, 86(5):1486-1494.

GARCIA-ALLOZA M, BORRELLI LA, ROZKALNE A, HYMAN BT, BACSKAI BJ (2007): Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem*, 102:1095-1104.

GASPARINI L, NETZER WJ, GREENGARD P, XU H (2002): Does insulin

dysfunction play a role in Alzheimer's disease? Trends Pharmacol Sci, 23(6):288-293.

GEORGE JL, MOK S, MOSES D, WILKINS S, BUSH AI, CHERNY RA, FINKELSTEIN (2009): Targeting the Progression of Parkinson's Disease. Curr Neuropharmacol, 7(1):9-36.

GERLACH M, REICHMANN H, RIEDERER P (2007): Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie. Wien: Springer Verlag.

GILGUN-SHERKI Y, MELAMED E, OFFEN D (2001): Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. Neuropharmacology, 40:959-975.

GLADE MJ (2010): Caffeine - Not just a stimulant. Nutrition, 26(10):932-938.

GOMEZ-RUIZ JA, LEAKE DS, AMES JM (2007): In vitro antioxidant activity of coffee compounds and their metabolites. J Agric Food Chem, 55:6962-6969.

GONZALEZ C, MARTIN T, CACHO J, BRENAS MT, ARROYO T, GARCIA-BERROCAL B, NAVAJO JA, GONZALEZ-BUITRAGO JM (1999): Serum zinc, copper, insulin and lipids in Alzheimer's disease epsilon 4 apolipoprotein E allele carriers. Eur J Clin Invest, 29(7):637-642.

GRAF M, ECKER D, HOROWSKI R, KRAMER B, RIEDERER P, GERLACH M, HAGER C, LUDOLPH AC, BECKER G, OSTERHAGE J, JOST WH, SCHRANK B, STEIN C, KOSTOPULOS P, LUBIK S, WEKWERTH K, DENGLER R, TROEGER M, WUERZ A, HOGE A, SCHRADER C, SCHIMKE N, KRAMPFL K, PETRI S, ZIERZ S, EGER K, NEUDECKER S, TRAUPELLER K, SIEVERT M, NEUNDÖRFER B, HECHT M (2005): High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. J Neural Transm, 112(5):649-660.

GRAHAM A, DAVIES R, XUERE B, HALLIDAY G, KRIL J, CREASEY H, GRAHAM K, HODGES J (2005): Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. Brain, 128:597-605.

GRAVES AB, WHITE E, KOEPEL TD, REIFLER BV, VAN BELLE G, LARSON EB (1990): The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease. Journal of Clinical Epidemiology, 43(1):35-44.

GRECK J, KURZ A (o.J.): Frontotemporale Demenz. Internet: <http://www.pick-demenz.de/FTD-WMS.PDF> (Zugriff: Mai 2011)

GRECK J, LAUTENSCHLAGER N, KURZ A (2000): Klinische Aspekte der frontotemporalen Demenz. Fortschr Neurol Psychiat, 68:447-57.

GROENEVELD GJ, VELDINK JH, VAN DER TWEEL I, KALMIJN S, BEIJER C, DE VISSER M, WOKKE JHJ, FRANSSEN H, VAN DER BERG LH (2003): A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol, 53(4):437-445.

GRUENEWALD DA, MATSUMOTO AM (2003): Testosterone Supplementation Therapy for Older Men: Potential Benefits and Risks. J Am Geriatr Soc, 51:101-115.

GRÜN HD, LAUE K, STALLBOHM M (2009): Logopädische Therapie bei Amyotropher Lateralsklerose: Eine Übungssammlung für Therapeuten aus der Praxis für die Praxis. Idstein: Schulz-Kirchner Verlag.

HACKE W (2010): Neurologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

HAMAGUCHI T, ONO K, MURASE A, YAMADA M (2009): Phenolic Compounds Prevent Alzheimer's Pathology through Different Effects on the Amyloid- β Aggregation Pathway. Am J Pathol, 175(6):2557-2565.

HARRISON FE, MAY JM (2009): Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radical Biology and Medicine*. 46(6):719-730.

HAYES DP (2011): Resveratrol and vitamin D: Significant potential interpretative problems arising from their mutual processes, interactions and effects. Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840648> (Zugriff: August 2011)

HEO JH, LEE ST, CHU K, OH MJ, PARK HJ, SHIM JY, KIM M (2008): An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 15(8):865-868.

HIGDON JV, FREI B (2003): Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 43:89-143.

HO DJ, CALINGASAN NY, WILLE E, DUMONT M, BEAL MF (2010): Resveratrol protects against peripheral deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Experimental Neurology*, 255(1):74-84.

HO YS, SO KF, CHANG RCC (2010): Anti-aging herbal medicine-How and why can they be used in aging-associated neurodegenerative diseases? *Ageing Research Reviews*, 9:354-362.

HOWES MJR, HOUGHTON PJ (2003): Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 75:513-527.

HUMPEL C (2010): Chronic mild cerebrovascular dysfunction as a cause for Alzheimer's disease? *Experimental Gerontology*, 46:2225-232.

HUNTINGTON STUDY GROUP (2001): A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology*, 57(3):397-404.

HUNTINGTON STUDY GROUP PRE2CARE (2010): Safety and tolerability of high-dosage coenzyme Q10 in Huntington's disease and healthy subjects. *Mov Disord*, 25(12):1924-1928.

ILIEVA EV, NAUDI A, KICHEV A, FERRER I, PAMPLONA R, PORTERO-OTIN M (2010): Depletion of oxidative and endoplasmic reticulum stress regulators in Pick disease. *Free Radic Biol Med*, 48(10):1302-1310.

JAIN SK, RAINS J, JONES K (2006): Effect of curcumin on protein glycosylation, lipid peroxidation, and oxygen radical generation in human red blood cells exposed to high glucose levels. *Free Radic Biol Med*, 41(1):92-96.

JAKEL RJ, MARAGOS WF (2000): Neuronal cell death in Huntington's disease: A potential role for dopamine. *Trends Neurosci*, 23:239-245.

JOSEPH JA, ARENDASH G, GORDON M, DIAMOND D, SHUKITT-HALE B, MORGAN D, DENISOVA NA (2003): Blueberry Supplementation Enhances Signaling and Prevents Behavioral Deficits in an Alzheimer Disease Model. *Nutritional Neuroscience*, 6(3):153-162.

JELLINGER KA (2003): Demenzen, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson beim alternden Mann. *Blickpunkt Der Mann*, 1(3):34-42.

JELLINGER KA (2004): Neurodegenerative Erkrankungen – Eine Anti-Aging-Herausforderung. In: *Kursbuch Anti-Aging*, 14:109-114.

JELLINGER KA (2005): Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht. *J Neur Neurochir Psychiatr*, 6(1):9-18.

JELLINGER KA (2007): Advances in our Understanding of Neurodegeneration. In: *Quereshi GA, Parvez SH (Hg.): Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders*. Amsterdam, 24-81.

JELLINGER KA (2011): Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson

disease. *Journal of the Neurological Sciences* 310:107–111.

JIA L, ZHAO Y, LIANG XJ (2009): Current Evaluation of the Millennium Phytomedicine-Ginseng (II): Collected Chemical Entities, Modern Pharmacology, and Clinical Applications Emanated from Traditional Chinese Medicine. *Curr Med Chem*, 16(22):2924-2942.

JOGHATAIEA MT, ROGHANIB M, NEGAHDARA F, HASHEMIAA L (2004): Protective effect of caffeine against neurodegeneration in a model of Parkinson's disease in rat: behavioral and histochemical evidence. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10:465-468.

JONES RW (2007): Primary prevention of dementia. *Psychiatry*, 6(12):511-513.

JUNQUEIRA VB, BARROS SB, CHAN SS, RODRIGUES L, GIAVAROTTI L, ABUD RL, DEUCHER GP (2004): Aging and oxidative stress. *Mol Aspects Med*, 25(1-2):5-16.

KANASKI J, AKSENOVA M, STOYANOVA A, BUTTERFIELD DA (2002): Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure activity studies. *J Nutr Biochem*, 3:273–281.

KASPAROVA S, SUMBALOVA Z, BYSTRICKY P, KUCHARSKA J, LIPTAJ T, MLYNARIK V, GVOZDJAKOVA A (2006): Effect of coenzyme Q10 and vitamin E on brain energy metabolism in the animal model of Huntington's disease. *Neurochemistry International*, 48:93–99.

KASTEN M, CHADE A, TANNER CM (2007): Epidemiology of Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 83:129-151.

KAUFMANN P, THOMPSON JLP, LEVY G, BUCHSBAUM R, SHEFNER J, KRIVICKAS LS, KATZ J, ROLLINS Y, BAROHN RJ, JACKSON CE, TIRYAKI E, LOMEN-HOERTH C, ARMON C, TANDAN R, RUDNICKI SA, REZANIA K, SUFIT R, PESTRONK A, NOVELLA SP, HEIMAN-PATTERSON T, KASARSKIS EJ, PIORO EP, MONTES J, ARBING R, VECCHIO D, BARSDORF A, MITSUMOTO H, LEVIN B (2009): Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify Phase III. *Ann Neurol*, 66(2):235-244.

KENNELLY SP, LAWLOR BA, KENNY RA (2009): Blood pressure and the risk für dementia-A double edged sword. *Ageing Research Reviews*, 8(2):61-70.

KIERNAN MC, CHEAH BC, TURNER MR, EISEN A, HARDIMAN O, BURRELL JR, ZAING MC (2011): Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 377(9769):942-955.

KOLLEWE K, ANDERSEN PM, BORASIO GD, HARDIMAN O, LEIGH PN, PRADAT PF, SILANI V, TOMIK B, DENGLER R (2008): Klinische Leitlinien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose. Internet: http://www.dgm.org/files/alsguidelines_nhk0408.pdf (Zugriff: Mai 2011)

KIM DS, PARK SY, KIM JK (2001): Curcuminoids from *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from betaA(1-42) insult. *Neurosci Lett*, 303:57–61.

KIM DS, KIM DS, OPPEL MN (2002): Shogaols from *Zingiber officinale* protect IMR32 human neuroblastoma and normal human umbilical vein endothelial cells from beta-amyloid(25-35) insult. *Planta Med*, 68(4):375-6.

KIM H., CHO JY, KIM DH, YAN JJ, LEE HK, SUH HW, SONG DK (2004): Inhibitory effects of long term administration of ferulic acid on microglial activation induced by intercerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Biol Pharm Bull*, 27:120–121.

- KLIVENYI P, KIAEI M, GARDIAN G, CALINGASAN NY, BEAL MF (2004): Additive neuro-protective effects of creatine and cyclooxygenase 2 inhibitors in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*, 88:576–582.
- LANGE-ASSCHENFELDT CH (2009): Alzheimer Demenz: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Fortbildungsprogramm Pharmazie, 3:1-17.
- LAZARIDIS I, CHARALAMPOPOULOS I, ALEXAKI VI, AVLONITIS N, PEDIATAKIS I, EFSTATHOPOULOS P, CALOGEROPOULOU T, CASTANAS E, GRAVANIS A (2011): Neurosteroid Dehydroepiandrosterone Interacts with Nerve Growth Factor (NGF) Receptors, Preventing Neuronal Apoptosis. Internet: <http://www.plosbiology.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pbio.1001051> (Zugriff: September 2011)
- LEE MOSLEY R, BENNER EJ, KADIU I, THOMAS M, BOSKA MD, HASAN K, LAURIE C, GENDELMAN HE (2006): Neuroinflammation, oxidative stress, and the pathogenesis of Parkinson’s disease. *Clinical Neuroscience Research*, 6:261-281.
- LEHRNER J, PUSSWALD G, FERTEL E, KRYSPIN-EXNER I, STRUBREITHER W (2006): *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen - Diagnostik - Rehabilitation*. Wien: Springer Verlag.
- LEITLINIEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE (2008): Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome.pdf (Zugriff: Mai 2011)
- LEYTON CE, HODGES JR (2010): Frontotemporal demetias: Recent advances and current controversies. *Ann Indian Acad Neurol*, 13(2):74-80.
- LIM GP, CHU T, YANG F, BEECH W, FRAUTSCHY SA, COLE GM (2001): The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*, 21:8370–8377.
- LINDSAY J, LAURIN D, VERREAULT R, HEBERT R, HELLIWELL B, HILL GB, MCDOWELL I (2002): Risk factors for Alzheimer’s disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156(5):445–453.
- LISCIC RM, BRELJAK D (2011): Molecular basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35:370-372.
- LITTLE CM, COONS KD, SENGELAUB DR (2009): Neuroprotective effects of testosterone on the morphology and function of somatic motoneurons following the death of neighboring motoneurons. *J Comp Neurol*, 512(3):359-372.
- LIU JP, TANG Y, ZHOU S, TOH BH, MCLEAN C, LI H (2010): Cholesterol involvement in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 43:33-42.
- LÖHLE M, REICHMANN H (2010): Clinical neuroprotection in Parkinson’s disease - Still waiting for the breakthrough. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2):104-114.
- LONGNECKER MP, KAMEL F, UMBACH DM, MUNSAT TL, SHEFNER JM, LANSDELL LW, SANDLER DP (2000): Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*, 19:210–6.
- LÜ JM, YAO Q, CHEN C (2009): Ginseng Compounds: An Update on Their Molecular Mechanisms and Medical Applications. *Curr Vasc Pharmacol*, 7(3):293-302.
- LUCHSINGER JA, MAYEUX R (2004): Dietary factors and Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology*, 3(10):579-587.
- LUCHSINGER JA, REITZ C, PATEL B, TANG MX, MANLY JJ, MAYEUX R:

(2007): Relation of Diabetes to Mild Cognitive Impairment. *Arch Neuro*, 64(4):570-575.

LUCHSINGER JA, GUSTAFSON DR (2009): Adiposity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 16(4):693-704.

LUCHSINGER JA (2008): Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease. An epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol*, 585(1):119-129.

LUKIW WJ, CUI JG, MARCHESELLI VL, BODKER M, BOTKJAER A, GOTLINGER K, SERHAN CN, BAZAN NG (2005): A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 115(10):2774-83.

LUPIEN SJ, LORD C, SINDI S, WILKINSON CW, FIOCCO AJ (2009). Aging and Alzheimer's Diseases. *Hormones, Brain and Behavior*, 5:3049-3080.

MACCARRONE M, BATTISTA N, CENTONZE D (2007): The endocannabinoid pathway in Huntington's disease: A comparison with other neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, 81:349-379.

MALIN DH, LEE DR, GOYARZU P, CHANG YH, ENNIS LJ, BECKETT E, SHUKITT-HALE B, JOSEPH JA (2011): Short-term blueberry-enriched diet prevents and reverses object recognition memory loss in aging rats. *Nutrition*, 27:338-342.

MANCUSO M, ORSUCCI D, VOLPI L, CALSOLARO V, SICILIANO G (2010): Coenzyme Q10 in Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders. *Current Drug Targets*, 11:111-121.

MARAMBAUD P, ZHAO H, DAVIES P (2005): Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem*, 280(45):37377-37382.

MARIANI E, POLIDORI MC, CHERUBINI A, MECOCCI P (2005): Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *Journal of Chromatography*, 827(1):65-75.

MARKIANOS M, PANAS M, KALFAKIS N, VASSILOPOULOS D (2008): Low plasma total cholesterol in patients with Huntington's disease and first-degree relatives. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93(3):341-346.

MARQUES SCF, OLIVIERA CR, PEREIRA CMF, OUTEIRO TF (2010): Epigenetics in neurodegeneration: A new layer of complexity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35:348-355.

MARTIN B, GOLDEN E, KESELMAN A, STONE M, MATTSON MP, EGAN JM, MAUDSLEY S (2008): Therapeutic perspectives for the treatment of Huntington's disease: Treating the whole body. *Histol Histopathol*, 23(2):237-250.

MASUHR KF, NEUMANN M (2007): *Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

MATHEW A, YOSHIDA Y, MAEKAWA T, KUMAR DS (2011): Alzheimer's disease: Cholestrol a menace? *Brain Research Bulletin*, 86(1-2):1-12.

MATTSON MP (2009): Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Experimental Gerontology*, 44:625-633.

MAZZA M, POMPONI M, JANIRI L, BRIA P, MAZZA S (2007): Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: An overview. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1):12-26.

MAZZIO EA, CLOSE F, SOLIMAN KFA (2011): The Biochemical and Cellular Basis for Nutraceutical Strategies to Attenuate Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 12(1):506-569.

MCCARNEY R, FISHER P, ILIFFE S, VAN HASELEN R, GRIFFIN M, VAN DER

MEULEN MJ, WARNER J (2008): Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23:1222-1230.

MCKHANN GM, KNOPMAN DS, CHERTKOW H, HYMAN BT, CLIFFORD RJ, KAWAS CH, KLUNK WE, KOROSHETZ WJ, MANLY JJ, MAYEUX R, MOHS RC, MORRIS JC, ROSSOR MN, SCHELTENS P, CARRILLO MC, THIES B, WEINTRAUB S, PHELPS CH (2011): The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3):263-269.

MEADOR KJ, NICHOLS ME, FRANKE P, DURKIN MW, OBERZAN RL, MOORE EE, LORING DW (1993): Evidence for a central cholinergic effect of a high-dose thiamine. *Ann Neurol*, 34:724-726.

MIGLIORE L, FONTANA I, COLOGNATO R, COPPEDE F, SICILIANO G, MURRI L (2005): Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*, 26:587-595.

MIGLIORE L, COPPEDE F (2009): Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutation Research*, 674(1-2):73-84.

MIGLIORE L, COPPEDE F (2009): Genetics, environmental factors and the role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutation Research*, 667(1-2):82-97.

MIYAKE Y, TANAKA K, FUKUSHIMA W, SASAKI S, KIYOHARA C, TSUBOI Y, YAMADA T, OEDA T, MIKI T, KAWAMURA N, SUNAMI Y, OCHI H, HATSUSHIKA S, YAMASHITA G, KAJIYAMA (2010): Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, 293:82-86.

MIYAKE Y, SASAKI S, TANAKA K, FUKUSHIMA W, KIYOHARA C, TSUBOI Y, YAMADA T, OEDA T, MIKI T, KAWAMURA N, SAKAE N, FUKUYAMA H, HIROTA Y, NAGAI M, KINKI F (2010): Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, 288:117-122.

MOCCHEGIANI E, BERTONI-FREDDARI C, MARCELLINI F, MALAVOLTA M (2005): Brain, aging and neurodegeneration: Role of zinc ion availability. *Progress in Neurobiology*, 75(6):367-390.

MÖLLER HJ, LAUX G, KAPFFHAMMER HP (2009): *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme-Verlag.

MOLYNEUX SL, YOUNG JM, FLORKOWSKI CM, LEVER M, GEORGE PM (2008): Coenzyme Q10: Is There a Clinical Role and a Case for Measurement? *Clin Biochem Rev*, 29(2):71-82.

MULLER F, LIU Y, VAN REMMEN H (2004): Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem*, 279(47): 49064-49073.

MUNOZ-SANJUAN I, BATES GP (2011): The importance of integrating basic and clinical research toward the development of new therapies for Huntington disease. *Journal of Clinical Investigation*, 121(2):476-483.

NAARDING P, KREMER HPH, ZITMAN FG (2001): Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry*, 16:439-445.

NAWROT P, JORDAN S, EASTWOOD J, ROTSTEIN J, HUGENHOLTZ A,

- FEELEY M (2003): Effects of caffeine on human health. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 20:1-30.
- NEARY D, SNOWDEN J, MANN D (2005): Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*, 4:771-780.
- NELSON LM, MATKIN C, LONGSTRETH WT, MATKIN CH (2000): Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *Am J Epidemiol*, 151(2):164–173.
- NEWMAN M, MUSGRAVE FI, LARDELLI M (2007): Alzheimer disease: Amyloidogenesis, the presenilins and animal models. *Biochim Biophys Acta*, 1772(3):285-297.
- OBEID R, HERRMANN W (2006): Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Letters*, 580:2994-3005.
- OBOH G, AKINYEMI AJ, ADEMILUYI AO (2010): Antioxidant and inhibitory effect of red ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) and white ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on Fe²⁺ induced lipid peroxidation in rat brain in vitro. Internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940299310001016> (Zugriff: August 2011)
- OBOH G, ADEMILUYI AO, AKINYEMI AJ (2010): Inhibition of acetylcholinesterase activities and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rat brain by two varieties of ginger (*Zingiber officinale*). Internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940299310001569> (Zugriff: August 2011)
- OBULESU M, DOWLATHABAD MR, BRAMHACHARI PV (2011): Carotenoids and Alzheimer's Disease: An insight into therapeutic role of retinoids in animal models. *Neurochem Int*, 59(5):535-541.
- OSTROWSKA J, LUCZAJ W, AUGUSTYNIAK A, SKRZYDLEWSKA E (2007): Green and Black Tea in Brain Protection. In: Quereshi GA, Parvez SH (Hg.): *Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders*. Amsterdam, 604-629.
- PALACIOS N, WEISSKOPF M, SIMON K, GAO X, SCHWARZSCHILD M, ASCHERIO A (2010): Polymorphisms of caffeine metabolism and estrogen receptor genes and risk of Parkinson's disease in men and women. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16:370-375.
- PANDEY KB, RIZVI SI (2009): Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5):270-278.
- PARRON T, REQUENA M, HERNANDEZ AF, ALARCON R (2011): Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Internet: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X1100175X> (Zugriff: Oktober 2011)
- PATEL BP, HAMADEH MJ (2009): Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Nutrition*, 28:604-617.
- PAPANDREOU MA, DIMAKOPOULOU A, LINARDAKI ZI, CORDOPATIS P, KLIMIS-ZACAS D, MARGARITY M, LAMARI FN (2008): Effect of a polyphenol-rich wild blueberry extract on cognitive performance of mice, brain antioxidant markers and acetylcholinesterase activity. *Behavioural Brain Research*, 198:352-358.
- PETERS R, PETERS J, WARNER J, BECKETT N, BULPITT C (2008): Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age and Ageing*, 37:505-512.

PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, FERRIS ST, GALASKO D, JIN S, KAYE J, LEVEY A, PFEIFFER E; SANO M, VAN DYCK CH, THAL LJ (2005): Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*, 352(23):2379-2388.

PEREZ E, WANG X, SIMPKINS JW (2007): Role of Antioxidant Activity of Estrogens in their Potent Neuroprotection. In: Quereshi GA, Parvez SH (Hg.): *Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders*. Amsterdam, 526-547.

PEREZ-LOPEZ FR, CHEDRAUI P, HAYA J, CUADROS JL (2009): Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas*, 64:67-79.

PIETRZIK K, GOLLY I, LOEW D (2008): *Handbuch Vitamine: Für Prophylaxe, Therapie und Beratung*. München: Urban & Fischer Verlag.

PIKE CJ, CARROLL JC, ROSARIO ER, BARRON AM (2009): Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30:239-258.

PERKINS AJ, HENDRIE HC, CALLAHAN CM, GAO S, UNVERZAGT FW, XU Y, HALL KS, HUI SL (1999): Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 150:37-44.

PRASANTHI JRP, DASARI B, MARWARHA G, LARSON T, CHEN X, GEIGER JD, GHRIBI O (2010): Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. *Free Radical Biology & Medicine*, 49(7):1212-1220.

RABINOVICI GD, MILLER BL (2010): Frontotemporal Lobar Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *CNS Drugs*, 24(5):375-398.

RAHMAN K (2007): Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*, 2(2):219-236.

RAMASSAMY C (2006): Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets. *European Journal of Pharmacology*, 545:51-64.

RAMESH BN, RAO TSS, PRAKASAM A, SAMBAMURTI K, RAO KSJ (2010): Neuronutrition and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 19(4):1123-1139.

RAO AV, RAO LG (2007): Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, 55(3):207-216.

RATNAM DV, ANKOLA DD, BHARDWAJ V, SAHANA DK, KUMAR MNVR (2006): Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of Controlled Release*, 113: 189-207.

REZAI-ZADEH K, SHYTLER D, SUN N, MORI T, HOU H, JEANNITON D, EHRHART J, TOWNSEND K, ZENG J, MORGAN D, HARDY J, TOWN T, TAN J (2005): Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *J Neurosci*, 25:8807-8814.

RICCIARELLI R, ARGELLATI F, PRONZATO MA, DOMENICOTTI C (2007): Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, 28(5-6):591-606.

RINGMAN JM, FRAUTSCHY SA, COLE GM, MASTERMAN DL, CUMMINGS JL (2005): A Potential Role of the Curry Spice Curcumin in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 2(2):131-136.

RIVERA-MANCIA S, PEREZ-NERI I, RIOS C, TRISTAN-LOPEZ L, RIVERA-ESPINOSA L, MONTES S (2010): The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 186(2):184-199.

ROOS RAC (2010): Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1):40

ROSNER S, GILADI N, ORR-URTREGER A (2008): Advances in the genetics of Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin*, 29(1):21-34.

RUITENBERG A, VAN SWIETEN JC, WITTEMANN JCM, MEHTA KM, VAN DUJIN CM, HOFMAN A, BRETELER MMB (2002): Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *The Lancet*, 359(9303):281-286.

RULON LL, ROBERTSON JD, LOVELL MA, DEIBEL MA, EHMANN WD, MARKESBERY WR (2000): Serum zinc levels and Alzheimer's disease. *Biological Trace Element Research*, 75(1-3):79-85.

RÜSSELER J (2009): *Neuropsychologische Therapie: Grundlagen und Praxis der Behandlung kognitiver Störungen bei neurologischen Erkrankungen*. Stuttgart: W. Kohlhammer Verlag.

RYU H, ROSAS HD, HERSCH SM, FERRANTE RJ (2005): The therapeutic role of creatine in Huntington's disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 108(2):193-207.

SAIKO P, SZAKMARY A, JAEGER W, SZEKERES T (2008): Resveratrol and its analogs: Defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutation Research*, 658:68-94.

SCARMEAS N, HONIG LS (2004): Frontotemporal degenerative dementia. *Clinical Neuroscience Research*, 3:449-460.

SCARMEAS N, STERN Y, MAYEUX R, LUCHSINGER JA (2006): Mediterranean Diet, Alzheimer Disease, and Vascular Mediation. *Arch Neurol*, 63:1709-1717.

SCHMIDT R, ASSEM-HILGER E, BENKE T, DAL-BIANCO P, DELAZER M, LADURNER G, JELLINGER KA, MARKSTEINER J, RANSMAYR G, SCHMIDT H, STÖGMANN E, WANCATA J, WEHRINGER C (2008): Geschlechtsspezifische Unterschiede der Alzheimer Demenz. *Neuropsychiatrie*, 22(1):1-15.

SCHNEIDER LS, DEKOSKY ST; FARLOW MR, TARIOT PN, HOERR R, KIESER M (2005): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res*, 2(5):541-551.

SCHULINGKAMP RJ, PAGANO TC, HUNG D, RAFFA RB (2000): Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 24:855-872.

SCOTT KR, BARRETT AM (2007): Dementia syndromes: evaluation and treatment. *Expert Rev Neurother*, 7(4):407-422.

SHEFNER JM, CUDKOWICZ ME, SCHOENFELD D, CONRAD T, TAFT J, CHILTON M, CHILTON M, URBINELLI L, QUERESHI M, ZHANG H, PESTRONK A, CARESS J, DONOFRIO P, SORENSON E, BRADLEY W, LOMENHOERTH C, PIORO E, REZANIA K, ROSS M, PASCUZZI R, HEIMAN-PATTERSON T, TANDAN R, MITSUMOTO H, ROTHSTEIN J, SMITH-PALMER T, MCDONALD D, BURKE D (2004): A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology*, 63(9):1656-1661.

SHULTS CW, OAKES D, KIEBURTZ K, BEAL MF, HAAS R, PLUMB S, JUNCOS JL, NUTT J, SHOULSON I, CARTER J, KOMPOLITI K, PERLMUTTER JS, REICH ST, STERN M, WATTS RL, KURLAN K, MOLHO E, HARRISON M, LEW M (2002): Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*, 59(10):1541–1550.

SHUKITT-HALE B, LAU F, CAREY A, GALLI R, SPANGLER E, INGRAM D, JOSEPH J (2008): Blueberry polyphenols attenuate kainic acid-induced decrements in cognition and alter inflammatory gene expression in rat hippocampus. *Nutr Neurosci*, 11(4):172-82.

SIEDLAK SL, CASADESUS G, WEBBER KM, PAPPOLLA MA, ATWOOD CS, SMITH MA, PERRY G (2009): Chronic antioxidant therapy reduces oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radical Research*, 43(2):156-164.

SINGH N, PILLAY V, CHOONARA YE (2007): Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 81(1):29-44.

SJÖGREN M, WALLIN A (2001): Pathophysiological aspects of frontotemporal dementia-emphasis on cytoskeleton proteins and autoimmunity. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122:1923-1935.

SJÖGREN M, ANDERSEN C (2006): Frontotemporal dementia - A brief review. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127:180-187.

SORG O (2004): Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *C.R. Biologies*, 327:649-662.

SOLFRIZZI V, COLACICCO AM, DINTRONO A, CAPURSO C, TORRES F, RIZZO C, CAPURSO A, PANZA F (2006): Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: A 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiology of Aging*, 27(11):1694-1704.

SOLFRIZZI V, FRISARDI V, CAPURSO C, D'INTRONO A, COLACICCO AM, VENDEMIALE G, CAPURSO A, PANZA F (2010): Dietary fatty acids in dementia and predementia syndromes: Epidemiological evidence and possible underlying mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 9:184-199.

SORWELL KG, URBANSKI HF (2010): Dehydroepiandrosterone and age-related cognitive decline. *AGE*, 32:61-67.

SPERLING RA, AISEN PS, BECKETT LA, BENNETT DA, CRAFT S, FAGAN AM, IWATSUBO T, CLIFFORD RJ, KAYE J, MONTINE TJ, PARK DC, REIMAN EM, ROWE CC, SIEMERS E, STERN Y, YAFFE K, CARRILLO MC, THIES B, MORRISON-BOGORAD M, WAGSTER MV, PHELPS CH (2011): Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3):280-292.

SPINDLER M, BEAL MF, HENCHCLIFFE C (2009): Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5:597-610.

SRINIVASAN M, SUDHEER AR, MENON VP (2007): Ferulic Acid: Therapeutic Potential Through Its Antioxidant Property. *J Clin Biochem Nutr*, 40(2):92-100.

STAHL W, SIES H (2005): Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1740:101-107.

STEELE M, STUCHBURY G, MÜNCH G (2007): The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Experimental Gerontology*, 42:28-36.

- ST GEORGE-HYSLOP PH, PETIT A (2004): Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *C.R. Biologies*, 328:119-130.
- STRIJKS E, KREMER HP, HORSTINK MW (1997): Q10 therapy in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mol Aspects Med*, 18:237-240.
- STRONG MJ (2003): The basic aspects of therapeutics in amyotrophic lateral sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 98:379-414.
- SULTANA R, RAVAGNA A, MOHMMAD-ABDUL H, CALABRESE V, BUTTERFIELD DA (2005): Ferulic acid ethyl ester protects neurons against amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: relationship to antioxidant activity. *J Neurochem*, 92:749-758.
- SUN AY, WANG Q, SIMONYI A, SUN GY (2008): Botanical phenolics and brain health. *Neuromolecular Med*, 10(4):259-274.
- SUNG S, YAO Y, URYU K, YANG H, LEE VM, TROJANOWSKI JQ, PRATICO D (2004): Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces A β levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Faseb J*, 18:323-325.
- SVILAAS A, SAKHI AK, ANDERSEN LF, SVILAAS T, STRÖM EC, JACOBS DR, OSE L, BLOMHOFF R (2004): Intakes of Antioxidants in Coffee, Wine and Vegetables are Correlated with Plasma Carotenoids in Humans. *J Nutr*, 134:562-567.
- TAIT AS, BUTTS CL, STERNBERG EM (2008): The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J Leukoc Biol*, 84(4):924-931.
- TAN LC, KOH WP, YUAN JM, WANG R, AU WL, TAN JH, TAN EK, YU MC (2008): Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol*, 167(5):553-560.
- THOMAS DR (2006): Vitamins in Aging, Health, and Longevity. *Clin Interv Aging*, 1(1):81-91.
- TIAN J, SHI J, ZHANG X, WANG Y (2010): Herbal therapy: a new pathway for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2:30.
- TOULOUSE A, SULLIVAN AM (2008): Progress in Parkinson's disease – Where do we stand? *Progress in Neurobiology*, 85:376-392.
- TROEN AM, SHEA-BUDGELL M, SHUKITT-HALE B, SMITH DE, SELHUB J, ROSENBERG ICH (2008): B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:12474-12479.
- TULLY A, ROCHE HM, DOYLE R, FALLON C, BRUCE I, LAWLOR B, COAKLEY D, GIBNEY MJ (2003): Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case- control study. *Br J Nutr*, 89(4):483-9.
- UNDURTI ND, KRISHNA SV (2004): Essential Fatty Acids in Huntington's Disease. *Nutrition*, 20:942-947.
- UTTARA B, SINGH AV, ZAMBONI P, MAHAJAN RT (2009): Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*, 7:65-74.
- VADDADI KS, SOOSAI E, CHIU E, DINGJAN P (2002): A randomized, placebo-controlled, double-blind study of treatment of Huntington's disease with unsaturated fatty acids. *Neuroreport*, 13:29-33.
- VALKO M, MORRIS H, CRONIN MTD (2005): Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12:1161-1208.
- VALKO M, RHODES CJ, MONCOL J, IZAKOVIC M, MAZUR M (2006): Free

radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160:1-40.

VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN MTD, MAZUR M, TELSER J (2007): Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39:44-84.

VAMOS E, VOROS K, VECSEI L, KLIVENYI P (2010): Neuroprotective effects of L-carnitine in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 64:282-286.

VAN DER BEEK EM, KAMPHUIS PJGH (2008): The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease. *European Journal of Pharmacology*, 585:197-207.

VAN DER VEGT JPM, VAN NUENEN BFL, BLOEM BR, KLEIN C, SIEBNER HR (2009): Imaging the impact of genes on Parkinson's disease. *Neuroscience*, 164:191-204.

VANG O, AHMAD N, BAILE CA, BAUR JA, BROWN K, CSISZAR A, DAS DK, DELMAS D, GOTTFRIED C, LIN HY, MA QY, MUKHOPADHYAY P, NALINI N, PEZZUTO JM, RICHARD T, SHUKLA Y, SURH YJ, SZEKERES T, SZKUDELSKI T, WALLE T, WU JM (2011): What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol. Internet: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0019881> (Zugriff: August 2011)

VAN KAMPEN J, ROBERTSON H, HAGG T, DROCITCH R (2003): Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 184(1):521-529.

VEGETO E, BENEDUSI V, MAGGI A (2008): Estrogen anti-inflammatory activity in brain: A therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29:507-519.

VELDINK JH, KALMIJN S, GROENEVELD GJ, WUNDERINK W, KOSTER A, DE VRIES JHM, VAN DER LUYT J, WOKKE HJ, VAN DEN BERG LH (2007): Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(4):367-371.

VERNON GM (2009): Parkinson's disease and the nurse practitioner: Diagnostic and management challenges. *The Journal for Nurse Practitioners*, 5(3):195-206.

VON ARNIM CA, GOLA U, BIESALSKI HK (2010): More than the sum of its parts? Nutrition in Alzheimer's disease. *Nutrition*, 26(7-8):694-700.

VURAL H, DEMIRIN H, KARA Y, EREN I, DELIBAS N (2010): Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3):169-173.

WAHLIN A, FAHLANDER K, WAHLIN TB, BUNCE D, BACKMAN L (2008): Vitamin B status and cognitive performance in preclinical and clinical Alzheimer's disease: data from the Kungsholmen Project. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25:23-31.

WALKER, FO (2007): Huntington's disease. *Lancet*, 369:218-228.

WANG XF, LI S, CHOU AP, BRONSTEIN JM (2006): Inhibitory effects of pesticides on proteasome activity: Implication in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 23(1):198-205.

WEINMANN S, ROLL S, SCHWARZBACH C, VAUTH C, WILLICH SN (2010): Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 10:14.

WEINREB O, MANDEL S, AMIT T, YOUJIM MBH (2004): Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 15:506-516.

WEIR DW, STURROCK A, LEAVITT BR (2011): Development of biomarkers for Huntington's disease. *The Lancet Neurology*, 6:573-590.

WHITMER RA, GUNDERSON EP, QUESENBERRY CP, ZHOU J, YAFFE C (2007): Body Mass Index in Midlife and Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Current Alzheimer Research*, 4(2):103-109.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO (2001): The world health report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope. Internet: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf (Zugriff: Mai 2011)

WU J, JEONG HJ, BULIN SE, KWON SW, PARK JH, BEZPROZVANNY I (2009): Ginsenosides protect striatal neurons in cellular model of Huntington's disease. *J Neurosci Res*, 87(8):1904-1912.

WU TY, CHEN CP, JINN TR (2011): Traditional Chinese medicines and Alzheimer's disease. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 50:131-135.

YAN JJ, CHO JY, KIM HS, KIM KL, JUNG JS, HUH SO, SUH HW, KIM YH, SONG DK (2001): Protection against β -amyloid peptide toxicity in vivo with long-term administration of ferulic acid. *Br J Pharmacol*, 133(1):89-96.

ZHANG SM, HERNAN MA, CHEN H, SPIEGELMAN D, WILLETT WC, ASCHERIO A (2002): Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology*, 59:1161-1169.

ZHANG HY (2007): Can food-derived multipotent agents reduce the risk of Alzheimer's disease. *Trends in Food Science & Technology*, 18:492-495.

ZHANG F, LIU J, SHI JS (2010): Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: Role of resveratrol in microglial activation. *European Journal of Pharmacology*, 636:1-7.

ZUCCATO C, VALENZA M, CATTANEO E (2010): Molecular Mechanisms and Potential Therapeutical Targets in Huntington's Disease. *Physiol Rev*, 90:905-981.

<http://www.brain-effect.com/de/inhaltsstoffe/l-Carnitin> (Zugriff: September 2011)

<http://www.brain-effect.com/de/inhaltsstoffe/coenzym-q10> (Zugriff: September 2011)

http://www.charite.de/ch/neuro/klinik/patienten/ag_bewegungsstoerungen/pdf/Info_Chorea_Huntington.pdf (Zugriff: September 2011)

<http://www.kompetenznetz-parkinson.de/Parkinson/broschure.html> (Zugriff: September 2011)

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/> (Zugriff: September 2011)

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

VI ANNEX

Kovacs Eva

27.01.1983 in Oberwart, Burgenland
Aichholzgasse 19/10, 1120 Wien
eva.kovacs@chello.at

Schul- und Berufsbildung

2003 - 2011	Studium der Ernährungswissenschaften an der Universität Wien Wahlschwerpunkt: Psychologie der Ernährung/Ernährungsberatung
2001 - 2002	Studium der Publizistik und Kommunikationswissenschaften und Theaterwissenschaften an der Universität Wien
1997 - 2001	EORG Oberschützen, Burgenland Reifeprüfung am 07.06.2001 in den Fächern Englisch, Latein und Religion mit der Fachbereichsarbeit „Priester im Dienste der kroatischen Minderheit unter Berücksichtigung ihrer literarischen Tätigkeit“
1993 - 1997	Hauptschule St. Michael mit Schwerpunkt Kroatisch und EDV, Burgenland
1989 - 1993	Zweisprachige Volksschule Güttenbach, Burgenland

Berufserfahrung und Praktika

November 2011	Diabetikerschulungen Dr. Helmut Radakovits, Praktikantin
Juli 2009	Laborgemeinschaft Südliches Burgenland Humanmedizinisches Labor, Praktikantin
August 2007	Laborgemeinschaft Südliches Burgenland Humanmedizinisches Labor, Praktikantin
Juli 2006	Laborgemeinschaft Südliches Burgenland Humanmedizinisches Labor, Praktikantin
Feb 2003- Sept 2003	Arbeitsverhältnis mit MANPOWER (Tätigkeit in einem Call Center der Mobilkom Austria)
Aug 2002- Nov 2002	Ferialjob bei der Österreichischen Post AG

Besondere Kenntnisse

Sprachen: Burgenland-Kroatisch (Muttersprache)
Deutsch
Englisch (Fließend)

Computerkenntnisse: Microsoft Office; Macintosh

Wien, Dezember 2011