



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
*Hamburg University of Applied Sciences*

# Bachelorarbeit

*Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fakultät Life Sciences  
Studiengang Ökotropnologie*

- Energiereduktion zur Prävention  
der Alzheimer Erkrankung -

Tag der Abgabe: 19.08.2011

Vorgelegt von: Gesa Günther

Betreuende Prüferin: C. Behr-Völtzer

Zweiter Prüfer: M. Hamm

# Inhaltsverzeichnis

I) Tabellenverzeichnis.....	4
II) Abbildungsverzeichnis.....	5
III) Abkürzungsverzeichnis.....	6
IV) Glossar.....	8
1. Einleitung.....	17
2. Die Pathophysiologie der Alzheimer Erkrankung.....	21
2.1. Symptomatik und Begleiterscheinungen.....	21
2.2. Differenzialdiagnose Demenzerkrankung.....	22
2.3. Entstehung und Manifestation.....	23
2.3.1. Plaque Bildung.....	23
2.3.2. Bildung von Neurofibrillen.....	25
2.3.3. Verlust von Gehirnmasse.....	25
2.3.4. Abnahme von Acetylcholin.....	25
2.3.5. Weitere strukturelle Veränderungen.....	26
2.3.6. Multifaktorielle Ursachen in der Interaktion.....	26
2.3.8. Umweltfaktoren und Lebensstil.....	28
3. Ernährungsinterventionen.....	30
3.1. Überblick.....	30
3.2. Energiereduktion.....	31
3.2.1. Überblick.....	31
3.2.2. Der Zusammenhang von Alzheimer und Metabolischem Syndrom: Der Beweis für einen Einfluss der Ernährung auf Alzheimer.....	32
3.2.3. Biomarkers als messbare Parameter des Alterungsprozesses.....	33
3.2.4. Studie 1: Energiereduktion und Sterblichkeit.....	42
3.2.5. Studie 2: Energiereduktion und Synapsen.....	43
3.2.6. Studie 3: Energiereduktion und oxidative Schäden im peripherem Nervensystem.....	44
3.2.7. Studie 4: Energiereduktion und Metabolismus.....	45
3.2.8. Studie 5: Energiereduktion und Beta-Amyloid.....	46
3.2.9. Studie 6: Kurzzeitige Energiereduktion und seneszente Zellen.....	47
3.2.10. Studie 7: Energiereduktion und oxidative Schäden im Muskel.....	48
3.2.11. Studie 8: Energiereduktion und Atherosklerose.....	50
3.2.12. Studie 9: Energiereduktion und oxidativer Stress.....	50
3.2.13. Studie 10: Kurzzeitige Energiereduktion und oxidativer Stress.....	51
3.2.14. Studie 11: Langfristige Energiereduktion und oxidativer Stress, Protonenleck und Metabolismus.....	52
3.2.15. Studie 12: Energiereduktion und p16.....	54
3.2.16. Studie 13: Energiereduktion und SIRT1.....	55
3.2.17. Studie 14: Energiereduktion und SIRT1, Fox03a und ROCK1.....	58
3.2.18. Studie 15: Energiereduktion und Metabolismus.....	59
4. Bewertung der Studien.....	60
5. Übertragbarkeit von Tierversuchen.....	63
5.1. Methodenauswahl.....	63
5.2. Bedeutung von Tierversuchen.....	64
5.3. Übertragbarkeit und Anwendbarkeit von Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation).....	65
6. Rechercharbeit.....	68
7. Zusammenfassung.....	72
8. Abstract.....	75
V) Literaturverzeichnis.....	77

Va) Internetquellen.....	77
Vb) Zeitschriften.....	77
Vc) Monographien und Sammelwerke.....	80
VI) Abbildungsverzeichnis.....	81
VII) Tabellenverzeichnis.....	82
VII) Eidesstattliche Erklärung.....	83

## **I) Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Studienübersicht.....	36
Tab. 2: Übersicht der Evidenzgrade .....	60
Tab. 3: Einordnung der Studien nach Evidenzgraden.....	60

## **II) Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Anzahl von Demenzerkrankten.....	18
Abb. 2: Immunhistochemische Darstellung von Plaques.....	24
Abb. 3: Übersichtsmodell der pathophysiologischen Mechanismen von Alzheimer...26	
Abb. 4: Prozentuale Anzahl der Affen ohne altersbedingte Erkrankungen.....	43
Abb. 5: Die Beziehung von SIRT1 und Ablagerung von Beta-Amyloid.....	57

### **III) Abkürzungsverzeichnis**

AD (englisch): Alzheimer Disease

AE: Alzheimer Erkrankung

AL : Ad Libitum

ApoE: Apolipoprotein E

APP: Amyloid Precursor Protein

ATP: Adenosintriphosphat

DDT: Dichlordiphenyltrichlorethan

DHA: Docosahexaensäure

DHEA: Dehydroepiandrosteron

DHEAS: Dehydroepiandrosteronsulfat

DNA: Desoxyribonukleinsäure

ER: Energiereduktion

FOX03a: Forkhead Box Protein 03a

FTLD: Frontotemporale Demenz

HNE: Hydroxynonenal

HODE: Hydroxylinolsäure

IMT: Intima-media thickness

MDA: Malondialdehyd

MRT: Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie

M-Tyrosin: Meta-Tyrosin

NAD<sup>+</sup> : Nicotinamidadenindinukleotid

NAM: N-Acetylmuraminsäure

NAmPRTase: Nicotinamid Phosphoribosyltransferase

NF-KB: Nuklear Faktor Kappa B

NIH: National Institutes of Health

O -Tyrosin: Ortho-Tyrosin

PBEF: Pre-B-cell colony-enhancing factor = Nicotinamid Phosphoribosyltransferase

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PNS: Peripheres Nervensystem

PS1: Präsenilin 1

PS2: Presinilin 2

Rb: Rubidium

RCT: Randomisierte Kontrollierte Studie

ROCK1: Rho-Kinase

ROS: Reactive Oxygen Species; Reaktive Sauerstoffspezies

SIRT1: Sirtuin1

TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen

TNF alpha: Tumornekrosefaktor alpha

WHO: World Health Organization

ZNS: Zentrales Nervensystem

## IV) Glossar

(IR)/IGF-1: Insulin Rezeptor; ist beteiligt an DNA Reparaturmechanismen und Apoptose

4E-BP1: Gen/Protein; wirkt regulierend auf die Protein-Translation.

8-iso-prostaglandin-F-2-alpha: Wird nicht-enzymatisch gebildet bei Oxidation der Arachidonsäure; quantitativer Indikator für oxidativen Stress

Acetylcholin: Neurotransmitter

Ad Libitum (AL): Freie Nahrungsaufnahme nach Belieben

Adenosintriphosphat (ATP): Energiereiches Molekül

Adiponektin: Hormon; reguliert das Hungergefühl verstärkt die Wirkung von Insulin; ein niedriger Adiponektin Spiegel wird mit Diabetes in Verbindung gebracht; die Wirkung von Insulin ist dann vermindert

Adipositas: Starkes Übergewicht ab einem Body Mass Index von  $30\text{kg/m}^2$

Aggregation: Zusammenlagerung von Proteinen

Akkumulation: Anreicherung

Akt1: Gen; wird durch den Platelet Derived Growth Factor aktiviert; steht im Zusammenhang mit Zellzyklus und Apoptose

Allel: Ausprägung eines Gens

Alpha-Sekretase: Enzym des nicht-amyloidogenen Stoffwechselwegs des APPs

Amyloidogen: Es fällt Beta-Amyloid an

Anorexia nervosa: Magersucht

Antioxidantien: Verhindern die Oxidation; sind Radikalfänger und inaktivieren ROS

ApoE (Apolipoprotein E): Eiweiß, welches für die Verstoffwechslung von triglyceridreichen Lipoproteinbestandteilen zuständig ist

Apoptose: Programmierter Zelltod

APP (Amyloid Precursor Protein): Protein; "Alzheimer-Gen"; Bestandteil der Membran

Arachidonsäure: Vierfach ungesättigte Fettsäure

Arteria carotis: Halsschlagader

Arzneimittelgesetz: Regelt den Verkehr mit Arzneimitteln



Asbest: Mineral mit gesundheitsschädlicher Wirkung

Atherosklerose: auch Arteriosklerose oder Arterienverkalkung; durch Ablagerung von Blutfetten in den Arterien

Atrophie: Unterversorgung; Gewebsschwund

Autofluoreszenz: Natürliche Lichtemission; Indikator für Zelltoxizität

Autosomal: Das Allel liegt nicht auf einem Geschlechtschromosom, sondern auf einem Autosom

Axon: Faserartige Fortsatz einer Nervenzelle

Beta-Amyloid: Protein, welches bei Ablagerung die Plaques der Alzheimer Erkrankung bildet

Beta-Galaktosidase: Enzym; baut Zuckerreste von Polysacchariden ab

Beta-Sekretase: Enzym des amyloidogenen Stoffwechselwegs des APPs

Biomarkers: Indikatoren für den Alterungsprozess bzw. Alzheimer; übernommen aus dem Englischen

Caspase: Enzym der Apoptose

Chromatin: „Verpackung“ der DNA

Chromosomen: Bestehen aus DNA; enthalten die Erbinformationen

C-reaktives Protein: Eiweiß; seine Konzentration im Blut steigt bei Entzündungsreaktionen an; wird durch Interleukin-6 angeregt, Teil des Immunsystems

Cyclin: Protein; dient der Aktivierung von Kinasen und damit Einleitung einer Phosphorylierung von Substraten; spielt eine Rolle im Zellzyklus

Deacetylase: Enzym; ist am Zellzyklus beteiligt; Regulation der DNA Transkription

Dehydroepiandrosteron (DHEA): Steroidhormon

Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS): Steroidhormon, DHEA wird in der Leber und im Verdauungstrakt zu DHEAS umgewandelt

Desoxyribonukleinsäure (DNA): Erbinformationsträger

Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT): Insektizid; starke Akkumulationsneigung und damit verbundene Toxizität

Dinitrophenol: Aromatische Verbindung mit mutagener und kanzerogener Wirkung

Docosahexaensäure (DHA): Mehrfach ungesättigte Fettsäure (Omega-3)

Dyslipoproteinämie: Fettstoffwechselstörung

E4 Allel: Eine Ausprägung des Apolipoproteins; wird mit Alzheimer in Verbindung gebracht

Endokrine Drüsen: Geben ihre Hormone im Gegensatz zu den exokrinen Drüsen direkt ins Blut ab

Epidemiologie: Wissenschaft; beschäftigt sich mit der Verbreitung von Gesundheitszuständen in der Bevölkerung

Epididymis: Nebenhoden

Evidenz: Hohe Brauchbarkeit der recherchierten Literatur, mit Einordnung in einen hohen Evidenzgrad

Evidenzgrad: Festgelegt nach den evidenzbasierten Leitlinien der World Health Organization (WHO)

Exokrine Drüsen: Geben ihr Sekret durch einen Ausführungsgang in den Körper ab

Fertilität: Fruchtbarkeit; die Fähigkeit Nachkommen hervorzubringen

Fibroblasten: Bindegewebszellen

Fibrose: Narbige, krankhafte Veränderung des Bindegewebes

Forkhead Box Protein 03a (FOXO3a): Gen/Protein; Transkriptionsfaktor; wirkt regulierend auf (IR)/IGF-1

Formalaldehyd: Verbrennungsprodukt mit karzinogener Wirkung

FOXO: Transkriptionsfaktoren

Frontotemporale Demenz (FTLD): Degenerative Erkrankung mit präsenilen Beginn; der Alzheimer sehr ähnlich; zweithäufigste Demenzerkrankung

Gamma-Sekretase: Enzym des amyloidogenen Stoffwechselwegs des APPs

Genotyp: Genetische Ausstattung im Zellkern

Glykierung, Glykation: Anhängung von Kohlenhydratgruppen an Proteine oder Lipide ohne Enzymbeteiligung

Glykosylierung: Anhängung von Kohlenhydratgruppen an Proteine oder Lipide unter Enzymbeteiligung

H4-k16Ac: Substrat der Deacetylierungsreaktion von SIRT1

HDA: Aldehyd, welches bei Lipidperoxidation entsteht

Heterozygot: Der doppelte Chromosomensatz weist auf den zwei Chromosomen zwei verschiedene Allele auf; das dominante Allel kommt im Phänotyp zum Ausdruck oder es entsteht eine Mischform

Histone: Proteine; Bestandteil von Chromatin; hat Einfluss auf Transkription, Replikation und DNA-Reparatur

Homozygot: Reinerbigkeit; der doppelte Chromosomensatz weist auf jedem Chromosom das gleiche Allel auf

Hydroperoxid: Oxidationsprodukt

Hydrophobizität: Maß für den Ausprägungsgrad der Wasserabweisung von Stoffen

Hydroxyaldehyd: Oxidationsprodukt

Hydroxylierung: Einführung von Hydroxygruppen

Hydroxylinolsäure (HODE): Biomarker für Lipidperoxidation

Hydroxynonenal (HNE): Aldehyd, welches bei Lipidperoxidation entsteht

Hyperglykämie: Zu hoher Blutzuckerpiegel

Hyperphosphorylierung: Beschreibt den Zustand wenn ein Protein durch Phosphorylierung bereits gesättigt ist; wirkt als Signalmechanismus für Mitose

Hypertonie: Bluthochdruck

IKB: Substrat für Ubiquitin Anheftung; damit wird NF- $\kappa$ B frei für den Transport in den Zellkern

Immunhistologisch: Farbliche Darstellung von Proteinen (Z.B. Beta-Amyloid) durch Antikörper

Immunogold: Art der Markierung mittels Antikörper; wird in der Elektromikroskopie benutzt

Immunreaktivität: Reaktion zwischen Antigen und Antikörper

In Vitro Methoden: Ergänzungsmethode; Messungen an niederen Organismen, isolierten Organen und Kulturen

In Vivo Methoden: Messungen am lebenden Organismus

Interferon: Protein mit immunstimulierender Wirkung; gehört zu den Zytokinen

Interleukin-6: Protein; gehört zu den Zytokinen; Botenstoff des Immunsystems

Interspeziesextrapolation: Übertragbarkeit von Tierversuchen auf andere Spezies

Intestinaltrakt: Verdauungstrakt

Intima-media thickness (IMT): Messung, um die Dicke von Arterienwänden zu bestimmen

Inzidenz: Epidemiologische Maßzahl; Anzahl der Neuerkrankungen

Isomere: Moleküle mit gleicher Summenformel, aber unterschiedlicher räumlicher Anordnung

Karzinogen: Krebsfördernd

Kernspintomographie (MRT, MRI): auch Magnetresonanztomographie genannt; bildgebendes Verfahren der medizinischen Diagnostik

Kinase: Enzym; Transferase; Aktivierung von Enzymen durch Übertragung von Phosphatgruppen von ATP auf Hydroxygruppen

Lewy-Körperchen Erkrankung: Demenzerkrankung, die mit Parkinson und Alzheimer in Verbindung gebracht wird; es finden typische Proteinablagerungen im Gehirn statt

Lipidperoxidation: Oxidative Zerstörung von Lipiden

Lipofuscin: Protein- und Lipidcluster; „Alterspigment“; Abfallprodukt von oxidativem Stress

Lymphozyten: Teil der spezifischen Abwehr des Immunsystems

Makrophagen: Gehören zu den Phagozyten; „Fresszellen“

Malondialdehyd (MDA): Abbauprodukt der Lipidperoxidation

Mdm2: Protein; wirkt regulierend auf p53; unterdrückt die Transkriptionsaktivität von p53

Median: Wert der Statistik; halbiert die statistische Verteilung

Meta - (m) Tyrosin: Eins der drei Isomere der Aminosäure Tyrosin; entsteht durch Hydroxylierung von Phenylalanin unter oxidativem Stress

Metabolisches Syndrom: Gleichzeitiges Auftreten von Adipositas, Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Insulinresistenz

Metabolismus: Stoffwechsel

Mikrotubuli: Transportstrukturen innerhalb einer Zelle

Mitochondrien: Kraftwerke der Zelle; dort wird das energiereiche Adenosintriphosphat ATP gebildet

Mitogen: Zellteilungsanregend

Mitose: Der Zellkern in den Chromosomen wird in zwei neue, identische Kerne gespalten

Mononukleare Leukozyten: Monozyten und Lymphozyten; weiße Blutkörperchen

Monozyten: Teil des Immunsystems; der spezifischen und unspezifischen Abwehr

mTOR: Enzym; aktiviert andere Enzyme durch Abgabe einer Phosphatgruppe; beteiligt an Zellwachstum, Zellzyklus

Myelin: Lipidreiche Membran; umgibt die Axone der Nervenzellen

Myofibrille: Muskelfibrille; Funktionseinheit in den Muskelfasern

N-Acetylmuraminsäure (NAM): Wird bei der Deacetylierungsreaktion von SIRT1 frei; hemmt SIRT1

National Institutes of Health (NIH): US-amerikanische medizinischer Forschungsagentur

Nervus peroneus communis: Wadenbeinnerv

Neurofibrillen: Bilden sich aus Tau-Protein; lagern sich an Neuronen an; Bestandteil der pathophysiologischen Strukturen von Alzheimer

Neurotransmitter: Botenstoff an den Synapsen der Nervenzellen

Nicotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>): Koenzym; Substrat bei Deacetylierungsreaktion von SIRT1; oxidierte Form von NADH

Nicotinamid Phosphoribosyltransferase (NAmPRTase): auch PBEF genannt; Enzym; Zytokin; hält das Gleichgewicht von NAD<sup>+</sup> und NAM aufrecht

Nitrotyrosin: Nicht-proteinogene Aminosäure; Derivat von der proteinogenen Aminosäure Tyrosin; Biomarker für Apoptose

Nuklear Faktor Kappa B (NF-KB): Transkriptionsfaktor; spielt eine Rolle in der Immunabwehr; bei Zelltod und Entzündungsprozessen

Nukleus: Zellkern

Ortho (o) -Tyrosin: Eins der drei Isomere der Aminosäure Tyrosin; entsteht durch Hydroxylierung von Phenylalanin unter oxidativem Stress

Oxidativer Stress: Stoffwechsellage, mit hoher Belastung durch ROS

p16<sup>INK4a</sup>: Gen; wirkt als Kinase Inhibitor; reguliert den Zellzyklus

p50: Protein; gehört zur NF-KB Familie

p53: Protein; Transkriptionsfaktor; ist beteiligt am Zellzyklus, DNA Reparatur und Apoptose

p65: Protein; gehört zur NF-KB Familie

Parkinson: „Schüttellähmung“; neurologische Erkrankung; es kommt zum Abstreben von Neuronen und einem Mangel am Botenstoff Dopamin

Peripheres Nervensystem (PNS): Nervensystem außerhalb von Gehirn und Rückenmark

Phagozyten: Weiße Blutkörperchen; betreiben unspezifische Immunabwehr durch Phagozytose

Phagozytose: Aufnahme von schädlichen Partikeln und deren Verdauung

Phänotyp: Die Ausprägungsform (Erscheinungsbild) des genetischen Materials

Phenylalanin: Proteinogene Aminosäure

Phosphorylierung: Anhängen einer Phosphatgruppe; katalysiert durch Proteinkinasen; kann ein Protein aktivieren oder inaktivieren

Plaques: Ansammlung vom Beta-Amyloid; bilden sich an den Nerven; mit neurotoxischer Wirkung; wichtigstes Diagnosekriterium zur Einstufung von Alzheimer

Platelet Derived Growth Factor (PDGF): Wachstumsfaktor; wirkt mitogen

Polio, Poliomyelitis: Virusinfektion; Kinderlähmung

Polymorphonuklearen Leukozyten: Granulozyten; weiße Blutkörperchen; betreiben unspezifische Immunabwehr

Polyphenole: Sind sekundäre Pflanzenstoffe; wirken antioxidativ

Präseniler Beginn: Beginn einer Demenzform vor dem Erreichen des 65. Lebensjahrs

Präsenilin 1 (PS1): Alzheimer Gen; Transmembranprotein

Präsenilin 2 (PS2): Alzheimer Gen; Transmembranprotein

Prävalenz: Beschreibt die Krankheitshäufigkeit

pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF): = Nicotinamid Phosphoribosyltransferase; Enzym; Zytokin, hält das Gleichgewicht von NAD<sup>+</sup> und NAM aufrecht

Primärprävention: Vor dem Eintreten einer Krankheit

Proteinkinase: Enzym; katalysiert die Phosphorylierung

Proteolyse: Abbau von Proteinen

Protonenleck (aus dem englischen übersetzt von Gesa Günther: „Proton leak“): Energie, die in Form von Hitze bei der oxidativen Phosphorylierung frei wird

Radiographie: Durchleuchtung mittels Röntgenstrahlen oder Neutronen

Randomisierte Kontrollierte Studie (RCT): Studiendesign mit hoher Evidenz

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS): freie Radikale; bewirken Lipidperoxidation oder Proteinoxidation; entstehen als Nebenprodukt im Energiestoffwechsel

Renin: Enzym, welches in den Nieren gebildet wird; stimuliert das System zur Blutdrucksteigerung

Rhesusaffe: Primatenart

Rho-Kinase1 (ROCK1): Enzym; aktiviert andere Enzyme durch Phosphorylierung; Bestandteil der Signaltransduktion

Rubidium (Rb): Teil des p16/Rubidium Stoffwechselwegs, der Einfluss auf das Zellwachstum nimmt; Phosphorylierung inaktiviert Rubidium, so dass der Stoffwechselweg eingeschränkt wird

S6K1: Regulator der Protein Translation

Sarkopenie: Altersbedingter Muskelabbau

Schwann'sche Zelle: Stützzelle des Axons

Sekundäre Pflanzenstoffe: Pflanzeninhaltsstoff; nicht lebensnotwendig für die Pflanze; bringen gesundheitliche Vorteile für den Menschen mit, z.B: Polyphenole

Sekundärprävention: Wird nach der Diagnose einer Krankheit durchgeführt, bevor die Krankheit zu Leiden oder Behinderungen führt

Senescente Zellen: Diploide Zellen verlieren die Zellteilungsfähigkeit

Seneszenz: Biologischer Alterungsprozess

Sirtuin1 (SIRT1): Modifiziert andere Proteine durch Deacetylierung oder Komplexbildung

Sirtuine: Enzyme; Deacetylasen; regulieren Transkription, Altersvorgänge, Apoptose, Stress-Resistenz

Spirometrie: Medizinisches Verfahren zur Messung des Lungenvolumens

Stereologie: Wissenschaft; beschäftigt sich mit der dreidimensionalen Interpretation von Geweben

Supplemente: Nahrungsergänzungsmittel

Tau Protein: Eiweißkörper; Bestandteil von Mikrotubuli; bildet die Neurofibrillen

Telomere: Enden von Chromosomen; bestehen aus DNS und Proteinen

Tertiärprävention: Schreitet ein, wenn es bereits zu großen Einschränkungen durch die Krankheit kommt

Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS): Schädigende Substanzen, die bei Lipidperoxidation entstehen

Tomografie: Bildgebendes Verfahren; ermöglicht Schnittbilder der räumlichen Struktur von Objekten

Transduktion: Übertragung; auch: Gentransfer

Transferase: Enzym; Katalysator der Übertragung von funktionellen Gruppen

Transgen: Durch gentechnische Verfahren verändertes Erbgut

Triglyceride: Verbindungen von Glycerin mit drei Fettsäuren, Blutfette

Trisomie: Beschreibt das dreifache anstatt einfache Vorliegen eines Chromosoms; beispielsweise liegt eine Trisomie des Chromosoms 21 bei Down-Syndrom Patienten vor

Tumornekrosefaktor (TNF) alpha: Gehört zu den Zytokinen; ist am Entzündungsvorgang beteiligt; wird von Makrophagen ausgeschüttet

Ubiquitin: Protein; verändert die Eigenschaften anderer Proteine durch Ubiquitinierung; ist damit beteiligt am Zellzyklus und Signaltransduktion

Ubiquitinierung: Markieren von Zielproteinen

Ubiquitin-reaktives Protein: Protein, welches durch Ubiquitin aktiviert wird

UCP: Transmembranprotein; transportiert Anionen von der inneren zur äußeren Mitochondrienmembran; sorgt für den Rücktransport von Protonen von der äußeren zur inneren Membran

vaskuläre Demenz: Demenzform; ausgelöst durch Durchblutungsstörungen im Gehirn

Vasokonstriktion: Gefäßverengung

Wasserstoffperoxid  $H_2O_2$ : Oxidationsmittel

World Health Organization (WHO): Weltgesundheitsorganisation

Zellnekrose: Zelltod durch schädigende Einflüsse; dadurch kommt es zu Entzündungsreaktionen

Zellseneszenz: Zellen verlieren die Fähigkeit sich zu teilen

Zentrales Nervensystem (ZNS): Nervensystem im Gehirn und Rückenmark

Zitation: Verweis auf eine Publikation

Zytochrom C: Protein; spielt bei der Energiegewinnung in den Mitochondrien eine wichtige Rolle



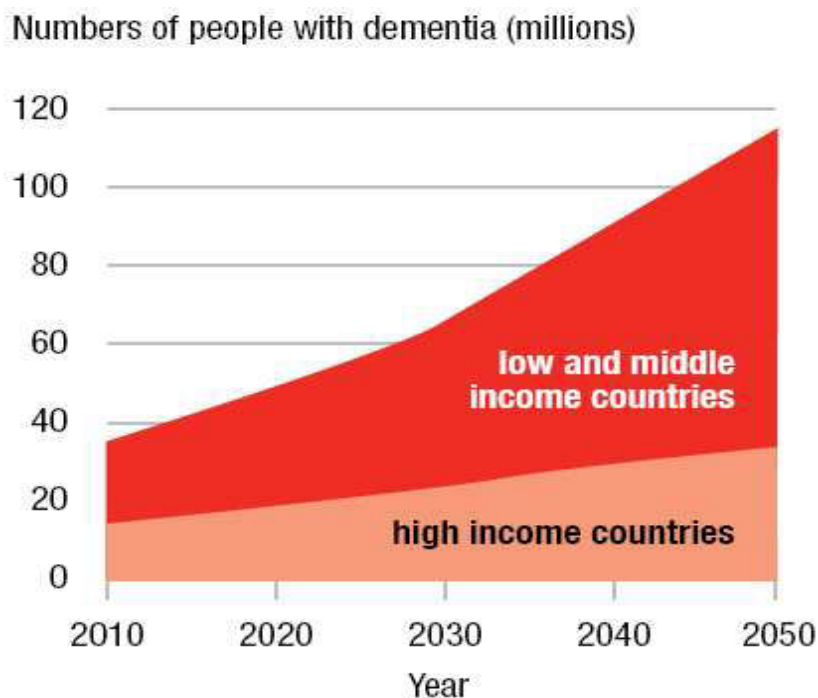
## 1. Einleitung

Die Alzheimer'sche Erkrankung (lateinisch: Morbus Alzheimer) hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer Zivilisationskrankheit entwickelt. In Deutschland gibt es der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zufolge 2,1 Millionen Demenzkranke. Von ihnen sollen 2/3 an Alzheimer erkrankt sein, wobei die endgültige Diagnose von Alzheimer nur post mortem gestellt werden kann. Alzheimer ist also die häufigste Demenzerkrankung. (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010) Weltweit wird von über 35,6 Millionen Betroffenen gesprochen. (Wimo, Prince, 2010, S. 2) Damit wird die Alzheimer'sche Erkrankung nicht zuletzt auch zu einem ökonomischen Problem. Schon jetzt verursacht Alzheimer in den USA mehr Kosten als Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen zusammen, wie Schneider in „The aging of America: impact on health care costs“ 1990 veröffentlicht. (Nourhashemi et al, 2000, S. 643) Auch das statistische Bundesamt gibt 2010 eine Pressemitteilung heraus, welche die entstandenen Gesundheitskosten in Deutschland für das Jahr 2008 auf 9,4 Milliarden Euro allein für Demenzerkrankungen berechnet. (Statistisches Bundesamt, 2010) Weltweit sind es 604 Milliarden US Dollar. 70 % dieser Kosten entstehen in Nordamerika und Westeuropa. Diese Zahlen errechnen sich nicht nur aus der medizinischen Therapie der Erkrankung, die nötig ist, sondern auch durch Pflege und Hilfe im Alltag, welche von Angehörigen und professionellen Pflegeeinrichtungen durchgeführt wird. (Wimo, Prince, 2010, S. 2)

Für die nächsten Jahre wird ein dramatischer Anstieg von Demenz und Alzheimer-Erkrankungen vorausgesagt. Beide gehören zu den altersbedingten Erkrankungen: Während etwa 10% der über-65jährigen unter Alzheimer leiden, sind es schon 25% aller über-85jährigen. Der Anteil der über-65jährigen in der Bevölkerung nimmt im Rahmen des demographischen Wandels stetig zu. Somit steigt die Prävalenz von Alzheimer an. (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2010) Fälle von jungen Alzheimer- beziehungsweise Demenz - Patienten sind zwar bekannt, bilden aber die Ausnahme. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129)

Da ein so dramatischer Anstieg der Prävalenz von Demenz Erkrankten für die nächsten Jahre erwartet wird, werden auch Prognosen für den Verlauf der Gesundheitskosten diesbezüglich gestellt. Für das Jahr 2030 wird mit 65,7 Millionen Betroffenen gerechnet und mit 115,4 Millionen im Jahr 2050. Der Anstieg wird besonders signifikant sein, weil ein überproportionaler Anstieg in

Schwellenländern und Entwicklungsländern erwartet wird. Der erwartete Anstieg der Prävalenz von Demenzerkrankungen wird für diese Länder aufgrund des erwarteten Anstiegs des Anteils der über-65-jährigen im Rahmen der wirtschaftlichen Entwicklung dieser Länder vorhergesagt. (Wimo, Prince, 2010, S. 2) Abb.1 zeigt den erwarteten Verlauf für Industrie- und Entwicklungsländer.



**Abb 1: Anzahl von Demenzerkrankten** (Wimo, Prince, 2010, S. 2)

Für die Industrieländer wird mit einem geringen Anstieg von Demenzerkrankungen bis 2050 gerechnet. Die Schwellen- und Entwicklungsländer tragen zu einem weitaus größeren prozentualen Anteil zu dem erwarteten Gesamtanstieg bei.

Die Kosten, die durch Demenzerkrankungen entstehen, werden damit bis 2030 um 85% ansteigen. (Wimo, Prince, 2010, S. 7)

Diese Arbeit beginnt mit einem Überblick über die Pathophysiologie der Alzheimer Erkrankung. Die Symptomatik wird erläutert, wodurch die Angrenzung zu anderen Demenzformen aufgezeigt wird. Es wird geklärt, wie es zur Entstehung und Manifestation der Krankheit kommt. Es werden genetische Faktoren und Umweltfaktoren erläutert, die zur Entstehung von Alzheimer beitragen können. Dieses Hintergrundwissen ermöglicht, auch die Interventionen mittels Ernährung

zu verstehen, da diese in den pathophysiologischen Prozess der Entstehung der Alzheimer Erkrankung eingreifen.

In dieser Arbeit, werden die Diagnostik und die konventionellen Therapiemethoden der Alzheimer Erkrankung nicht thematisiert.

Wie bereits deutlich gemacht wurde, haben Demenzerkrankungen und die Alzheimer Krankheit einen enormen sozialen und ökonomischen Einfluss auf die Gesellschaft. Bis heute ist Alzheimer unheilbar. (Joseph et al, 2005, S. 313) Therapiemöglichkeiten sind bis jetzt nur darauf ausgerichtet, den Fortschritt der Krankheit zu verlangsamen und nicht zu heilen.

Als Präventionsmaßnahme sowie auch als Therapiemaßnahme der Alzheimer Erkrankung und Demenz, scheint die Ernährung von großer Bedeutung zu sein. Es gibt zahlreiche Ansätze, wie bestimmte Nährstoffe und Ernährungsweisen zur Alzheimer Prävention beitragen können. Die Grundideen der verschiedenen Ansätze werden im Kapitel „Ernährungstherapie“ kurz skizziert. Sie sind aber nicht weiter Thema dieser Arbeit. Das Augenmerk wird auf den Ansatz der energetischen Reduktion gelegt. Dieser Ansatz ist nach dem heutigen Stand der Forschung der vielversprechendste. Er kann nicht nur das Auftreten von altersbedingten Erkrankungen hinauszögern, sondern auch die Lebensspanne verlängern.

Schon immer sucht die Menschheit nach einem Lebenselixier, welches ein langes, gesundes Leben ermöglicht. Bis heute ist Energiereduktion der einzige erforschte Ansatz in Tierstudien, durch den eine Verlängerung der durchschnittlichen und der maximalen Lebensdauer tatsächlich möglich gemacht werden kann. Man hofft, dass Energiereduktion sich auch beim Menschen als wirksames Instrument für die Hinauszögerung des Alterungsprozesses beweisen wird und damit altersbedingte Erkrankungen nach hinten verschoben werden können. (Galikova, Flatt, 2010, S. 387)

Der aktuelle Stand der Forschung, mögliche Ansätze und Möglichkeiten zur Prävention und Behandlung von Alzheimer mittels Energiereduktion sowie deren Grenzen sollen im Folgenden anhand bestehender Studien untersucht werden. Einen Überblick über diese Studien liefert die Tabelle 1. Die Ergebnisse dieser Studien eröffnen auch Möglichkeiten zu medikamentösen und

pharmakologischen Interventionen. (Qin et al, 2006, S. 21752) Diese sind nicht inhaltlicher Bestandteil dieser Arbeit.

Die Interventionsstudien, die genutzt werden, um Aussagen über den Zusammenhang von Energiereduktion und Alzheimer zu treffen, sind größtenteils Tierstudien. Deswegen wird in dem Kapitel „Übertragbarkeit und Anwendbarkeit von Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation)“ die Reliabilität solcher Ergebnisse hinterfragt und beleuchtet.

Um den Recherchevorgang von Beginn bis zum Abschluss dieser Arbeit nachvollziehbar zu machen, wird dem Thema „Recherche“ ebenfalls ein Kapitel gewidmet. So kann überprüft werden, dass der wissenschaftliche Anspruch dieser Arbeit beim Recherchieren eingehalten wird.

## 2. Die Pathophysiologie der Alzheimer Erkrankung

### 2.1. Symptomatik und Begleiterscheinungen

Ein Grund, wieso die Medizin noch weit davon entfernt ist eine Heilung für Alzheimer zu finden, ist, dass die Krankheit erst vor rund 100 Jahren entdeckt wurde. Im Jahr 1907 beschrieb der deutsche Arzt Alois Alzheimer den ersten Fall einer Patientin mit der Alzheimer'schen Erkrankung. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1503)

Der Erkrankung liegt eine progressive, neurologische Störung zugrunde, wodurch es zu abbauenden Prozessen und Strukturveränderungen im Gehirn kommt. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129) Dadurch treten Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit auf. Diese betreffen das Gedächtnis, Sprache, Orientierung und Urteilsvermögen. Des Weiteren kommt es zu motorischen Defiziten bei Balance, Muskelkraft und Koordination. (Hermann, Gauthier, 2008, S. 1280) Im Verlauf der Krankheit kommt es typischerweise zu einem Verlust der Selbstständigkeit und die Patienten sind auf Hilfe im Alltag angewiesen, zum Beispiel beim Anziehen, der Körperhygiene und beim Essen. (Hermann, Gauthier, 2008, S. 1279) Nach der Diagnose von Alzheimer haben die Patienten eine Lebenserwartung im Median von 6 Jahren, wobei die Spannweite (Range) von 1-16 Jahren reicht. (Hermann, Gauthier, 2008, S. 1280)

Neben den typisch auftretenden Symptomen von Alzheimer müssen zusätzlich einige Begleiterscheinungen genannt werden, die nicht zwangsläufig auftreten, aber auftreten können. Diese haben dann einen Einfluss auf die Therapieoptionen und müssen gegebenenfalls auch bei der Ernährungstherapie und für eine mögliche Energiereduktion berücksichtigt werden. Besonders häufig treten Verhaltensauffälligkeiten bei den Patienten auf. Dazu gehören Rastlosigkeit, gesteigerte Erregbarkeit, Aggression, Apathie und Psychosen wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen. Ein Großteil der Alzheimer Betroffenen leidet außerdem an Depressionen. Weniger häufig treten andere Begleiterscheinungen auf: erhöhte Infektionsanfälligkeit, Gewichtsverlust, Unterernährung und Parkinson'sche Symptome. (Hermann, Gauthier, 2008, S. 1281) Durchschnittlich haben Alzheimer Patienten einen 10% geringeren BMI als eine Vergleichsgruppe in demselben Alter. (Poehlman, Dvorak, 2000, S. 650) Im

Rahmen einer Ernährungstherapie sind vor allem der Gewichtsverlust und der Zustand der Unterernährung relevant. Ein solcher Zustand muss bei der Bewertung einer Energiereduktion als Therapiemöglichkeit berücksichtigt werden.

(Ramesh et al, 2010, S. 4) Warum häufig ein Gewichtsverlust mit der Krankheit einhergeht, ist noch ungeklärt. Mögliche Hypothesen zu den Ursachen sind:

1. Ein hypermetabolischer Zustand (ein erhöhter Grundumsatz) (Poehlman, Dvorak, 2000, S. 650)
2. Ein erhöhtes Bewegungsverhalten, durch Rastlosigkeit und Unruhe hervorgerufen (Poehlman, Dvorak, 2000, S. 650)
3. Eine ungenügende Nahrungsaufnahme, welche auf Gedächtnisdefizite zurück zu führen ist (Poehlman, Dvorak, 2000, S. 650)
4. Eine Essstörung, wie Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa. (Ramesh et al, 2010, S. 4)

In bisherigen Studien konnte keine dieser Hypothesen bewiesen werden und es kam zu widersprüchlichen Ergebnissen. Die Ursachen für Untergewicht und Gewichtsverlust bei Demenzpatienten bleiben noch ungeklärt. (Poehlman, Dvorak, 2000, S. 655) Andere Studien dagegen bestätigen nicht, dass Untergewicht sogar ein Indikator für Alzheimer sein kann. Sie finden im Gegenteil ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Adipoditas, Diabetes Typ II oder dem Metabolischen Syndrom. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1503) Zu diesem Paradoxon gibt es keine aufschlussreiche Literatur.

## **2.2. Differenzialdiagnose Demenzerkrankung**

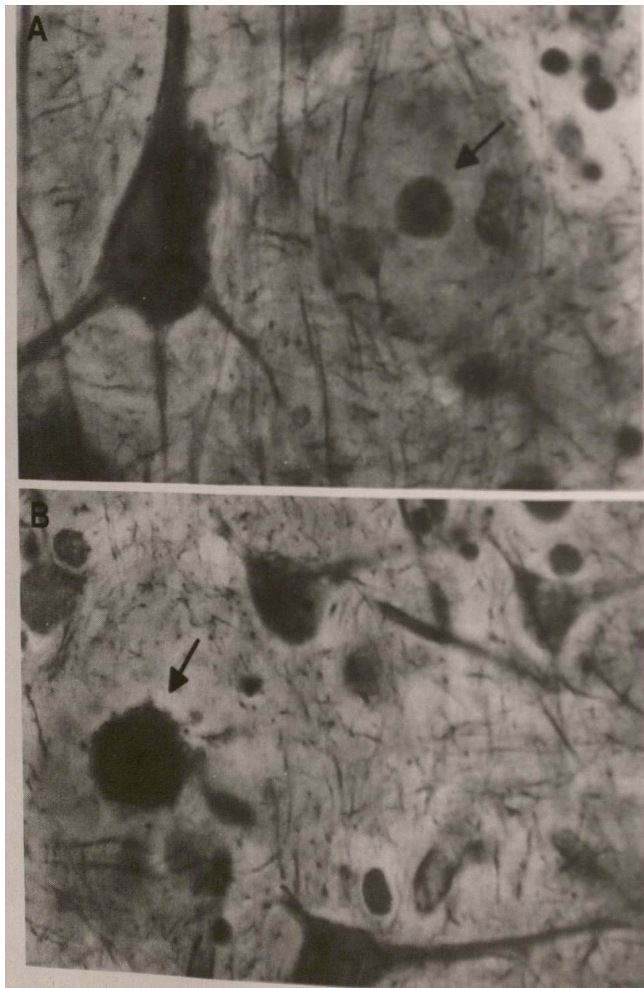
Die Demenzerkrankung ist der Überbegriff für Erkrankungen, deren Hauptsymptom Gedächtnisdefizite sind. In über 75% der Fälle handelt es sich dabei um Alzheimer. Zur Kategorisierung der Demenzerkrankung gehört eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die seit mindestens 6 Monaten bestehen muss und welche den Betroffenen im Alltag stark einschränkt. (Eschweiler et al, 2010, S. 677) Bis zum heutigen Stand der Forschung werden 70 verschiedene Arten von Demenz unterschieden. Einige dieser Demenzformen können bis zu einer Rückbildung der Symptome therapiert werden, zum Beispiel wenn eine Demenz aufgrund einer Stoffwechselstörung vorliegt. Doch die

meisten demenziellen Erkrankungen sind, wie die Alzheimer'sche Erkrankung, irreversibel. Andere wichtige Demenzformen neben Alzheimer sind die vaskuläre Demenz, die frontotemporale Demenz (FTLD) und die Lewy-Körperchen-Erkrankung. (Hampel, Padberg, Möller, 2003, S. 120) Besonders FTLD ist der Alzheimer'schen Erkrankung sehr ähnlich. Sie ist die häufigste degenerative Erkrankung mit einem präsenilen Beginn und die zweithäufigste Demenzerkrankung nach Alzheimer. Bei FTLD Erkrankten wird ebenfalls Tau Protein als Teil des pathophysiologischen Prozesses beobachtet (siehe dazu Kapitel 2.4.2. Bildung von Neurofibrillen). Bei anderen Fällen ist stattdessen nur Ubiquitin als Teil der Krankheit nachzuweisen. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129) Allgemein unterscheiden sich die Formen der Demenz in ihrer Symptomatik und dem Krankheitsverlauf. Weiteren Aufschluss für die Differenzialdiagnose geben neuropsychologische Tests, labortechnische Untersuchungen und bildgebende Verfahren wie die Kernspintomographie. (Hampel, Padberg, Möller, 2003, S. 120)

## **2.3. Entstehung und Manifestation**

### **2.3.1. Plaque Bildung**

Viele Mechanismen, die zur Entstehung der Alzheimer'schen Erkrankung beitragen, sind noch nicht geklärt. Fest steht, dass im Gehirn von Erkrankten post-mortem so genannte Plaques nachweisbar sind. Sie werden nach Versilberung unter dem Lichtmikroskop sichtbar. Diese Plaques bilden sich durch eine Ansammlung des Proteins Beta-Amyloid und haben eine neurotoxische Wirkung. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1503) Sie sind unlöslich und lassen sich nicht mittels Proteolyse spalten. (Galimberti, Scapini, 2010, S. 129) Abb. 2 zeigt die immunhistologische Darstellung von Plaques.



**Abb. 2: Immunhistochemische Darstellung von Plaques** (Hampel, Padberg, Möller, 2003, S. 54) Der Pfeil in Abbildung A und B markiert jeweils die Plaques. In B ist zu erkennen, dass die Plaques größer im Vergleich zu Abbildung A sind.

Studien zeigen, dass die Ablagerung von Beta-Amyloid im kortikalen Gehirn direkt mit der Schwere der Alzheimer Erkrankung korreliert. (Mouton et al, 2009, S. 185) Beta-Amyloid wird durch Proteolyse des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) mittels Beta- und Gamma-Sekretase gebildet. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 130) Die Proteolyse von APP durch alpha-Sekretase ist physiologisch und hat keine Bildung von Beta-Amyloid zur Folge. Sie ist nicht-amyloidogen. APP wird mundläufig auch als „Alzheimer Gen“ bezeichnet. Seine physiologische Funktion ist nicht vollends geklärt, aber APP ist Teil der Membran. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 130)



### **2.3.2. Bildung von Neurofibrillen**

Eine weitere wichtige pathophysiologische Veränderung an den Neuronen sind die Neurofibrillen, die aus hyperphosphoryliertem Tau Protein bestehen. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1503) Das Tau Protein ist physiologisch Bestandteil von Mikrotubuli. Diese stellen die Transportstrukturen innerhalb einer Zelle dar, unter anderem für Nährstoffe. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129) Auch Neurofibrillen sind unlöslich. Ihre genaue pathophysiologische Rolle bei der Alzheimer Erkrankung ist noch ungeklärt. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 130)

### **2.3.3. Verlust von Gehirnmasse**

Durch neurotoxische Veränderungen kommt es zu Apoptose von Neuronen und die Gehirnsubstanz nimmt ab. Im Verlauf der Krankheit ist charakteristischer, zeitlicher Abbau der schrumpfenden Hirnareale zu beobachten. Im frühen Stadium der Krankheit sind besonders das basale Vorderhirn sowie der Amygdala und die anterioren Beriche des Hippokampus betroffen. Im weiteren Verlauf kommt es vor allem zu Hirnmassenverlust des Hippokampus. (Hampel, Padberg, Möller, 2003, S. 59) Auch im Endstadium der Alzheimer'schen Erkrankung finden im Hippokampus die meisten pathophysiologischen Veränderungen statt. Die Cortex (Gehirnrinde) ist das Gehirnareal, welches insgesamt am meisten schrumpft. Dort befinden sich die Areale, die für das Gedächtnis zuständig sind. Auch der Hippokampus, welcher Übertragung von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis zuständig ist, schrumpft stark im Verlauf der Krankheit. (Hampel, Padberg, Möller, 2003, S. 60)

### **2.3.4. Abnahme von Acetylcholin**

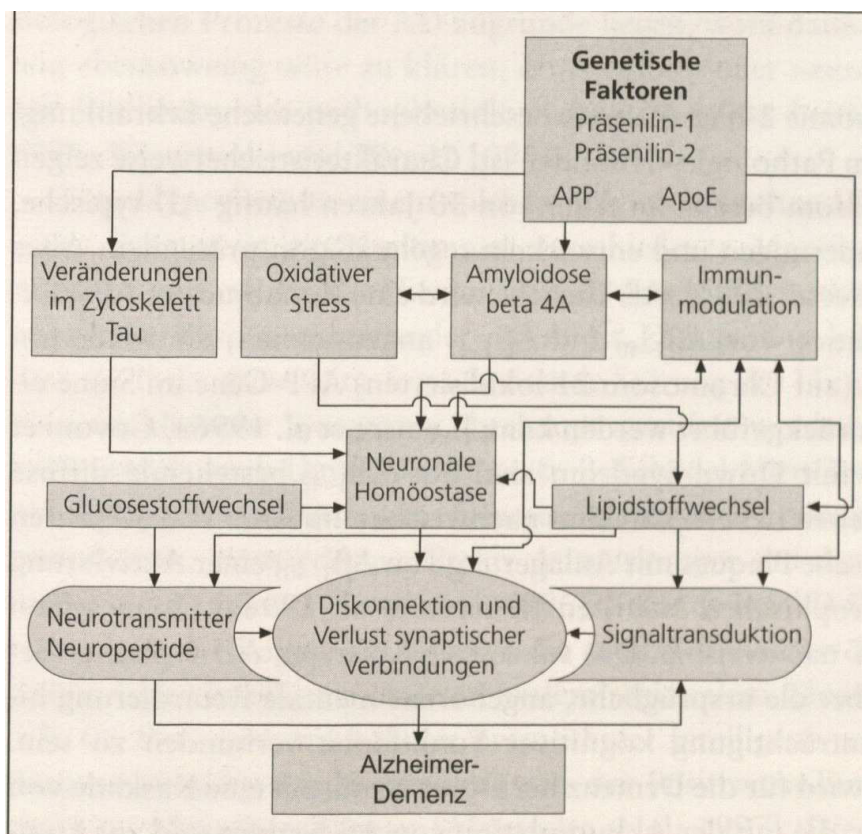
Parallel zur Abnahme der Hirnmasse findet ein weiterer Prozess statt. Aufgrund des Absterbens von Neuronen, kommt es zu einer verminderten Produktion des Neurotransmitters Acetylcholin. Einerseits sind also weniger Nervenzellen vorhanden, in denen Informationen gespeichert werden können. Andererseits findet die Signalweiterleitung von Informationen an den Synapsen vermindert statt, bedingt durch eine gesunkene Konzentration von Acetylcholin. (Hampel, Padberg, Möller, 2003, S. 59)

### 2.3.5. Weitere strukturelle Veränderungen

Neben dem Verlust von Synapsen, finden weitere Veränderungen statt, welche wahrscheinlich eine ebenso große Rolle spielen wie der neuronale Zellverlust. Zu diesen Veränderungen zählen verformte Synapsen, verminderte Dichte von Dendriten, missgebildete Axone mit Schwellungen oder zusätzlichen Trieben, das Zurückziehen von Axonen von der post-synaptischen Membran und die Trennung von Synapsen allgemein. (Valdez et al, 2010, S. 14863) Dadurch, dass motorische Axone zu circa einem Drittel verloren gehen, zeigen die Muskelfilamente Zeichen von Atrophien und bauen ab. Dadurch kommt es zum altersbedingten Muskelschwund, der Sarkopenie. (Valdez et al, 2010, S. 14866)

### 2.3.6. Multifaktorielle Ursachen in der Interaktion

Wie genau es zur Entstehung von Alzheimer kommt und wieso eine Aggregation von Beta-Amyloid stattfindet ist noch nicht vollends geklärt. Multifaktorielle Ursachen sind wahrscheinlich. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129) Eine Übersicht bietet das Interaktionsmodell aus Abb. 3.



**Abb. 3: Übersichtsmodell der pathophysiologischen Mechanismen von Alzheimer** (Hampel, Padberg, Möller, 2003, S. 63) Die genetischen Faktoren nehmen direkten und indirekten Einfluss auf die Alzheimer Entstehung. Direkt beeinflussen sie die Bildung von Beta-Amyloid und die Aggregation von Tau Protein und damit die Bildung der Neurofibrillen. Indem sie den Lipidstoffwechsel regulieren, nehmen sie einen indirekten Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung. Die Amyloidose wird des Weiteren durch das Immunsystem und Umweltfaktoren, wie dem oxidativen Stress, beeinflusst. Das Vorhandensein von Beta-Amyloid stört mit seiner toxischen Wirkung das neuronale Gleichgewicht. Es kommt zu einem Verlust synaptischer Verbindungen, verminderter Produktion von Neurotransmittern und somit zu verringerter Signalweiterleitung.

Die wichtigsten Faktoren werden im Einzelnen in den folgenden Kapiteln aufgegriffen und erläutert.

### 2.3.7. Genetische Faktoren

Genetische Faktoren spielen bei der Alzheimer'schen Erkrankung eine entscheidende Rolle. In einigen Familien wird die Krankheit autosomal-dominant vererbt. Es sind verschiedene Gene, die für eine Vererbung verantwortlich sind. An erster Stelle steht das Protein APP. APP befindet sich auf dem Chromosom 21. Da bei Down Syndrom Patienten eine Chromosom 21 Trisomie vorliegt, ist die Wahrscheinlichkeit für sie an Alzheimer zu erkranken mehrfach erhöht.

(Galimberti, Scarpini, 2010, S. 130) Mutationen von APP können zu einer vermehrten amyloidogenen Proteolyse durch beta- und gamma-Sekretase führen. Es findet weniger nicht-amyloidogene Proteolyse durch alpha-Sekretase statt.

Weitere Gene, die bei der Entstehung von Alzheimer eine Rolle spielen, sind Präsenilin 1 und 2 (PS1 und PS2). (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129) Sie sind als Teil der Sekretase am Spaltungsprozess von APP beteiligt und Mutationen von PS1 und 2 führen zu verstärkter Produktion von Beta-Amyloid. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 132) Der Großteil der Mutationen dieser Gene führt zu einem besonders frühen Eintritt der Krankheit (40-45 Jahre). Es ist weiterhin bekannt, dass das e4 Allel des Apolipoproteins E, die Wahrscheinlichkeit an Alzheimer zu erkranken um das vierfache steigert, indem es die Ablagerung von Beta-Amyloid fördert. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129) Das Gen befindet sich auf Chromosom 19. Von den 3 Allelen des Apolipoproteins wird nur das e4 mit AE in Verbindung gebracht. Für alle homozygoten Genotypen ist die Wahrscheinlichkeit nochmals erhöht und es wird mit einem früheren Ausbruch der Krankheit gerechnet. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 132) Apolipoprotein E ist in seiner physiologischen Funktion für den Cholesterintransport zuständig. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 129)

Viele weitere genetische Faktoren scheinen eine Rolle in der Pathophysiologie von Alzheimer zu spielen. Die soeben genannten Faktoren sind die, die am meisten erforscht wurden. Andere Hypothesen gilt es noch zu beweisen. Gene, die bei Entzündungsreaktionen und bei der Kaskadenreaktion von oxidativem Stress eine Rolle spielen, können sich in diesem Zusammenhang noch als relevant erweisen. (Galimberti, Scarpini, 2010, S. 132)

### 2.3.8. Umweltfaktoren und Lebensstil

Der relevanteste unter den Umweltfaktoren, welche den Alterungsprozess beeinflussen, ist der oxidative Stress. Durch den Lebensstil kann beeinflusst werden, inwieweit man oxidativem Stress ausgesetzt ist. Besonders die Ernährung bietet Raum für sowohl protektive Faktoren als auch Risikofaktoren: Sie kann oxidativen Stress verursachen aber auch davor schützen. Allgemeine Risikofaktoren des Lebensstils sind unzureichende körperliche Betätigung, Rauchen und eine einseitige und ungesunde Ernährung.

(Joseph et al, 2005, S. 313)

Oxidativer Stress wird verursacht durch freie Radikale und hat eine zellschädigende Wirkung. Freie Radikale sind Atome, Moleküle oder Ionen, welche ein oder mehrere ungepaarte Elektronen besitzen. Radikale können aus neutralen Molekülen gebildet werden, indem sie ein Elektron aufnehmen oder abgeben. Dadurch kann eine Kaskadenreaktion ausgelöst werden, da ein oxidiertes Molekül selbst zum aggressiven Radikal wird und Zellschädigung betreibt. Die Wirkungen radikalischer Reaktionen können unterschiedlich sein: Direktwirkungen können Zellnekrose oder Fibrose sein; Langzeitwirkungen haben Einfluss auf die Entstehung von Krebs und Alzheimer. (Marquardt, Schäfer, 1994, S. 94) Der Grund, warum sich der oxidative Stress besonders auf die Nerven auswirkt, ist der, dass langlebige, nicht-mitotische Zellen besonders angreifbar für oxidativen Stress sind. Dazu gehören die Neuronen. Außerdem sind gerade die Schwann'schen Zellen des peripheren Nervensystems reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und deswegen anfällig für Lipidperoxidation. (Opalach et al, 2010, S. 65) So kommt es zur Schädigung von Membranlipiden und Lipoproteinen. (Biesalski et al, 2004, S. 393) Obwohl die Theorie des oxidativen Stresses für den Alterungsprozess weithin anerkannt ist, sind viele von den dahinter liegenden Mechanismen noch ungeklärt. Fest steht, dass Entzündungsreaktionen ebenfalls mit der Pathophysiologie von Demenzerkrankungen in Verbindung zu bringen sind. Der Anstieg der Konzentration von Zytokinen im Serum ist bei Seneszenz Betroffenen zu beobachten. Dafür stehen zum Beispiel der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interferon und Interleukin-6. Freie Radikale wiederum aktivieren diese Entzündungsreaktionen. (Joseph et al, 2005, S. 314)

## 3. Ernährungsinterventionen

### 3.1. Überblick

Die Ernährung gehört zu den Umweltfaktoren, die auf Alzheimer Einfluss haben. Wie relevant dieser Einfluss tatsächlich ist, konnte bis jetzt noch nicht erfasst werden. Fest steht, dass die Ernährung protektive Faktoren und Schutzfaktoren mit sich bringt. Die Schutzfaktoren können wahrscheinlich sowohl präventiv als auch therapeutisch wirken. (Ramesh et al, 2010, S. 1123) Anders ausgedrückt: Sie können für die Primärprävention, Sekundärprävention und Tertiärprävention relevant sein. Erstmals werden 1957 die Primär- und Sekundärprävention von der Commission on Chronic Illness definiert. In Anlehnung daran erweitert Gordon von den National Institutes of Health die Definition und prägt den Begriff der Tertiärprävention. Die Primärprävention wird nach dieser Definition vor dem Eintreten der pathophysiologischen Ursachen einer Krankheit praktiziert. Die Sekundärprävention kann als Teil der Therapie gesehen werden. Sie wird nach der Diagnose einer Krankheit durchgeführt, doch noch bevor die Krankheit zu Leiden oder Behinderungen führen kann. Die Tertiärprävention schreitet dementsprechend ein, wenn es bereits zu großen Einschränkungen durch die Krankheit kommt. Sie zielt darauf ab, eine weitere Progression der Krankheit zu verhindern. (Gordon, 1983, S. 107)

Eine Ernährung reich an gesättigten Fettsäuren und Alkohol und arm an Vitaminen und Antioxidantien bilden Risikofaktoren. Einen positiven Einfluss auf die Krankheitsprophylaxe haben dagegen ungesättigte Fettsäuren, Vitamine und Antioxidantien und der moderate Genuss von Wein. Von den sekundären Pflanzenstoffen sind besonders die Polyphenole in ihrer positiven Wirkung hervorzuheben. Deswegen können auch bestimmte Gewürze (z.B. Chili) einen positiven Einfluss haben. Einen negativen Einfluss haben Metalle wie Blei, Eisen, Aluminium, Kupfer und Zink. (Ramesh et al, 2010, S. 1123) Der Großteil der Ernährungstherapie von Alzheimer zielt hauptsächlich darauf ab, oxidativen Stress und Inflammationen zu verhindern, sowie freie Radikale einzufangen. Die kalorische Reduktion hebt sich von den anderen Ernährungsmaßnahmen ab, da sie, nicht wie die anderen, ein Nährstoff oder ein Lebensmittel ist, sondern ein direkter Eingriff in den Metabolismus. Des Weiteren unterscheidet sie sich von

den anderen Konzepten, weil in ihr weitaus größere Hoffnungen für die Bekämpfung von Alzheimer gesehen werden.

Es ist wichtig hervorzuheben, dass die Energiereduktion nicht mit einer Mangelernährung einhergehen darf. Bevölkerungen der Entwicklungsländer nehmen eine energiereduzierte Ernährung auf. Dieser fehlt es aber an Proteinen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Vitaminen und Fettsäuren. Symptome einer solchen Ernährung sind eine kurze Statur, verringerte Steroidproduktion, verschlechterte Immunabwehr, unterdrückte Funktion der Eizellen, späte Fortpflanzungsreife, beeinträchtigte Milchproduktion und verringerte Fertilität. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361)

Für die praktische Umsetzung einer energiereduzierten Ernährung zur Vorbeugung von Alzheimer und zur Verlängerung der Lebensdauer, fehlen noch einige Daten. Je nachdem wie hoch die Energiereduzierung angesetzt wird, muss auch der Einsatz von Supplementen erwogen werden, um die Versorgung mit allen Nährstoffen gewährleisten zu können. Um so eine Intervention möglichst praktikabel und leicht umsetzbar zu gestalten, sollte die Energiereduktion so gering wie möglich sein. Hier sind weitere Forschungsergebnisse notwendig, um die Schwelle der Energiereduktion zu bestimmen, an der Erfolge in der Alzheimerprävention zu erkennen sind.

## **3.2. Energiereduktion**

### **3.2.1. Überblick**

Viele Studien zeigen, dass eine Energiereduktion den Alterungsprozess verzögert und die Lebensdauer vieler Spezies verlängert, wenn man darauf achtet, dass keine Mangelernährung daraus entsteht. Auch altersbedingte Erkrankungen werden hinausgezögert. (Colman et al, 2009, S. 201) Diese Ergebnisse können wiederholt in Interventionsstudien an Ratten, Mäusen, Fliegen, Würmern und Hefe bewiesen werden. Auch epidemiologische Daten bestätigen das. Eine epidemiologische Studie beschäftigt sich mit der japanischen Insel Okinawa. Dort nimmt die Bevölkerung nur 62% der durchschnittlichen Energieaufnahme der Japaner auf, doch die Nährstoffbedarfe sind gedeckt. Auf der Insel ist die Rate der Todesursache Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich verringert: es sind 59% im Vergleich zur Gesamtbevölkerung Japans. Es ist möglich, dass andere

Faktoren zu den entstehenden Unterschieden beitragen, welche nicht erfasst werden.

Durch welche Prozesse die Energiereduktion ein längeres, gesünderes Leben ermöglicht, ist größtenteils noch nicht geklärt. Fest steht, dass der Grundumsatz gesenkt wird, ebenso wie die Belastung durch oxidativen Stress. Die Insulinsensitivität wird verbessert und es finden Veränderungen im neuroendokrinen und sympathischen Nervensystem statt. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361)

Diese Resultate werden auch von den folgenden Studien demonstriert. In den Studien werden Hypothesen angeboten, welches die entscheidenden Faktoren beim Prozess der Verzögerung des Alterungsprozess durch Energiereduktion sind. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es nicht möglich, dazu eine fundierte Stellungnahme abzugeben. Die Studien werden vorgestellt und auf ihren Evidenzgrad überprüft. Eine abschließende Beurteilung wäre aber vorzeitig und anmaßend. Das Thema „Energiereduktion“ ist in der Forschung derzeit sehr präsent und es gibt eine Fülle an Informationen und Studien. Deswegen können nicht alle Studien erwähnt werden und mögliche wichtige Faktoren, die in anderen Studien untersucht werden, bleiben in dieser Arbeit unerwähnt. In diesem Kapitel werden die Studien aufgegriffen, die Mechanismen untersuchen, welche durch eine Fülle an weiterer Literatur und zahlreichen Studien eine besondere Bedeutung erhalten.

### **3.2.2. Der Zusammenhang von Alzheimer und Metabolischem Syndrom: Der Beweis für einen Einfluss der Ernährung auf Alzheimer**

Bekannt und unumstritten ist, dass ein ungesunder Lebensstil und eine zu kalorienreiche Ernährung zu einem erhöhten Risiko für Adipositas, Hypertonie und Dyslipoproteinämie führen. Alle drei sind Komponenten des Metabolischen Syndroms. Das Metabolische Syndrom scheint in enger Verbindung mit der Alzheimer'schen Erkrankung zu stehen. Nach neuen Erkenntnissen spielt die Pathogenese von Mitochondrien eine Rolle bei der Bildung von Beta-Amyloid und damit bei der Entstehung von Alzheimer. Häuft sich Beta-Amyloid an, kommt es in den Mitochondrien zur Bildung von Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Sie gehören zu den freien Radikalen und schädigen Zellen und DNA. ROS können Mechanismen ins Rollen bringen, die zur Freisetzung von Zytocrom C führen.



Dadurch kommt es zu neuronalem Zelltod. In Tomographien kann des Weiteren gezeigt werden, dass die Glucoseverwertung in den Mitochondrien bei Alzheimer Patienten vermindert ist. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1503) Dadurch tritt ein hyperglykämischer Zustand ein, welcher Bestandteil des Metabolischen Syndroms ist. Epidemiologische Studien zeigen, dass Patienten des Typ II Diabetes, das 2-3fache Risiko haben, an Demenz zu erkranken. Adipöse Patienten sollen eine um 35% gesteigerte Wahrscheinlichkeit haben an Demenz zu erkranken. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1504) Ein weiterer Beweis, dass das metabolische Syndrom und Alzheimer miteinander in Verbindung stehen, ist, dass sie dieselben Risikofaktoren aufweisen. Als erwiesene Risikofaktoren für Alzheimer gelten: eine hohe Energieaufnahme, exzessiver Alkoholgenuss und eine hohe Aufnahme gesättigter Fette. Protektive Faktoren hingegen sind eine Ernährung reich an Antioxidantien, Fisch und Methionin und Vitaminen. Dasselbe Muster an beeinflussenden Ernährungsfaktoren ist schon lange für das Metabolische Syndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bekannt. (Ramesh et al, 2010, S. 1124) Außerdem wird die verminderte Produktion in den Mitochondrien durch oxidative Phosphorylierung als Indikator für Demenz festgehalten. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1503)

### **3.2.3. Biomarkers als messbare Parameter des Alterungsprozesses**

Studien zeigen, dass Energiereduktion die Lebensspanne verlängert und altersbedingte Erkrankungen hinauszögert. Zu diesen zählen auch Demenz und Alzheimer.

(Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361) Um den Effekt von Energiereduktion auf den Alterungsprozess messbar zu machen, müssen bestimmte Indikatoren ausgewählt werden, welche mit altersbedingten Erkrankungen in Verbindung stehen. Im Folgenden werden verschiedene Studien vorgestellt, die unterschiedliche Parameter erfassen. Diese Parameter (engl. biomarkers) stehen im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess und/oder Alzheimer. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544) Ein Biomarker wird von den National Institutes of Health (NIH) als eine Eigenschaft definiert, „welche objektiv messbar ist und als Indikator für biologische und pathogenetische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen einer therapeutischen Intervention anerkannt ist“. (Biomarkers Definitions Working Group, 2001, p. 89, zitiert nach Thompson, Voss, 2009, S. 138, übersetzt aus

dem Englischen von Gesa Günther) Die Lebensdauer ist zwar ein Parameter, welches leicht zu erfassen ist, doch ist es nicht unbedingt auch Indikator für den Gesundheitszustand im Alterungsprozess. Langlebigkeit und gesundes Altern muss also voneinander getrennt betrachtet werden. Sie sind aber beide wichtig, wenn es um die Betrachtung von Alzheimer geht. Viele Biomarker des Alterns sind auch Biomarker von Alzheimer. Um gesundes Altern zu bewerten, müssen vielmehr der körperliche und kognitive Zustand, sowie das Sozialverhalten berücksichtigt werden. (Thompson, Voss, 2009, S. 138) Dazu werden zahlreiche Faktoren definiert, welche das widerspiegeln und messbar machen können. Zu ihnen zählen auch viele genetische Faktoren, denn epidemiologische Studien zeigen, dass Langlebigkeit familiär auftritt. (Thompson, Voss, 2009, S. 139) Zu den anti-aging Effekten von Energiereduktion gibt es verschiedene Erklärungsansätze.

Ein bereits erwähnter ist die Theorie, dass durch einen verringerten Energieumsatz, auch die Produktion von ROS verringert wird. Diese entstehen im Energiestoffwechsel als Nebenprodukte. Es wird geschätzt, dass 0,2-2% des Sauerstoffumsatzes zur Bildung von ROS führt. Weitere metabolische Effekte von kalorischer Restriktion sind wahrscheinlich ebenfalls relevant für den Alterungsprozess. Dazu zählen veränderte Insulinsensitivität, veränderte endokrine Funktionen, veränderte Stress Reaktionen des sympathischen Nervensystems, verbesserte Signalweiterleitung, (Heilbronn et al, 2006, S. 1540), veränderter systolischer Blutdruck und veränderter Serumtriglyceridspiegel. (Mouton et al, 2009, S. 184) Demzufolge werden die Parameter ausgewählt, die erfasst und gemessen werden können. Zu ihnen zählen Körpertemperatur, Insulin, Glucose, DHEAS sowie viele weitere. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544) Ob die Verbesserung der Insulinsensitivität tatsächlich zu der lebensverlängernden Wirkung von Energiereduktion beiträgt, ist nicht sicher. Insulin könnte aufgrund seiner mitogenen Wirkung, seiner Stimulation auf das sympathische Nervensystem, seiner Beeinflussung anderer Hormone oder durch seinen vasokonstriktiven Einfluss auf Langlebigkeit und Alzheimer haben. Die Glucosekonzentration könnte zum Alterungsprozess beitragen, weil es Teil der Protein-Glykierungs-Reaktion ist. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 365) Die erste Studie, welche im Zusammenhang mit Energiereduktion und Langlebigkeit steht, wird bereits 1935 an Nagetieren durchgeführt. Die Ergebnisse

zeigen schon damals, dass die durchschnittliche und maximale Lebensdauer der Nagetiere verlängert wird und pathologische Alterserscheinungen vermindert auftreten. Die dahinter liegenden Mechanismen werden bis heute in Studien untersucht. Dazu liegen Ergebnisse aus Studien an Hefe, Würmern, Fliegen und Mäusen vor.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Studien, die in den Kapiteln 3.2.4. – 3.2.18. näher erläutert werden. Teilweise haben diese Studien zum Ziel, nur Zusammenhänge zwischen Energiereduktion und Alterungsprozessen aufzuzeigen, andere Studien untersuchen diese Zusammenhänge näher und finden Erklärungsansätze. Viele Studien haben ihren Forschungsschwerpunkt auf den oxidativen Stress gelegt. In der Übersichtstabelle wird anhand der Spalte „Erhobene Parameter“ deutlich werden, dass es keine standardisierten Messverfahren für die Erhebung von oxidativem Stress gibt. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 364)













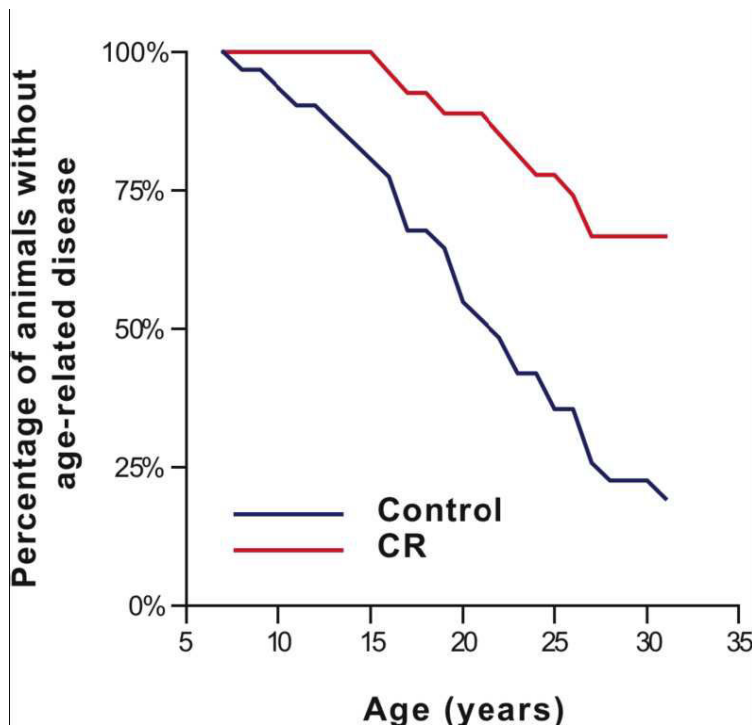


### 3.2.4. Studie 1: Energiereduktion und Sterblichkeit

Nachdem bereits 1935 Studien an Nagetieren zu dem Thema Energiereduktion durchgeführt werden, soll die folgende Studie die Ergebnisse weiterhin für den Primaten beweisen. Dazu wird eine longitudinale Studie über 20 Jahre an Rhesusaffen im Wisconsin Research Center durchgeführt. (Colman et al, 2009, S. 201) Die Affen haben eine durchschnittliche Lebensdauer von 27 Jahren und eine maximale Lebensspanne von 40 Jahren. Es werden 30 weibliche und 46 männliche Affen randomisiert in die energiereduzierte- und die Kontrollgruppe eingeteilt. Für die energiereduzierte Gruppe (im Folgenden häufig mit ER abgekürzt) wird die Energie der Kost pro Monat um 10 % gesenkt, bis nach 3 Monaten die 30 % Senkung erreicht ist.

Beim Tod der Affen wird eine komplette Autopsie vorgenommen und die Todesursache wird auf altersbedingte oder anderweitige Ursachen zurückgeführt. Zu den altersbedingten Erkrankungen, welche festgestellt werden, gehören Diabetes mellitus, Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gehirnatrophie. Die Cox Regressions Analyse zeigt, dass die Kontrollgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie eine 3mal so hohe Rate an altersbedingten Tod aufweist, wie die Gruppe der kalorischen Reduktion. Dieses Ergebnis ist mit  $p = 0,03$  statistisch relevant. Nicht relevant ist der Effekt der Energiereduktion auf die Sterblichkeitsrate allgemein (nicht altersbedingt) mit  $p = 0,16$ . Abb. 4 zeigt das Auftreten von altersbedingten Erkrankungen im Verlauf der Studie für beide Vergleichsgruppen. Um Krankheiten während der Lebenszeit der Affen zu entdecken, werden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt und Parameter erfasst: Gewicht, Nahrungsaufnahme, Körperzusammensetzung, Serum Analyse, Glucose Regulation, Energieverbrauch, endokrine Analysen, EKG, Blutdruck, Gehirn MRI, und Radiographie. Bei der energiereduzierten Gruppe ist zu beobachten, dass das Gewicht geringer ist und insbesondere der Fettanteil stark vermindert ist. Auch der Abbau der Muskeln, der durch Alter bedingt ist (Sarkopenie) ist bei dieser Gruppe verringert. Des Weiteren zeigt sich eine verbesserte Insulinsensitivität, Glucosehomöostase und vermindertes Risiko für Diabetes mellitus. Während von den 38 Affen aus der Kontrollgruppe 5 mit Diabetes und 11 mit Prädiabetes diagnostiziert werden, erkrankt kein Tier aus energiereduzierten Gruppe daran. (Colman et al, 2009, S. 202) Die Inzidenz von auftretenden

Tumoren ist bei der ER Gruppe um 50% reduziert, genauso wie für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die energiereduzierte Gruppe zeigt außerdem eine statistisch relevante verbesserte Erhaltung des Volumens der grauen Hirnmasse in subkortikalen Regionen im Gegensatz zur Vergleichsgruppe. (Colman et al, 2009, S. 203)



**Abb. 4: Prozentuale Anzahl der Affen ohne altersbedingte Erkrankungen** (Colman et al, 2009, Anhang) Die Kontrollgruppe weist eine höhere Sterblichkeit auf. Unter 25% erreichen ein Alter von über 30 Jahren, während es bei der ER Gruppe knapp 70% sind.

### 3.2.5. Studie 2: Energiereduktion und Synapsen

Eine weitere Studie untersucht den Effekt von Energiereduktion bei transgenen Mäusen an den Synapsen. Für die Studie werden die motorischen Endplatten von 24 Monate alten Mäusen mittels eines fluoreszenten Proteins markiert und auf den Effekt von Energiereduktion hin untersucht. (Valdez et al, 2010, S. 14864) Im ersten Schritt werden die Veränderungen im Alter an den motorischen Endplatten erfasst und kategorisiert. Bei vielen Muskeln kommt es zur Fragmentierung von Synapsen, Axone sind abnormal dünn und schwach, Muskelfilamente bauen ab und sind atrophisch. Es kommt zu Sarkopenie. (Valdez et al, 2010, S. 14866) Die Studie zeigt, dass die Anzahl von Axonen im Nervus peroneus communis

(Wadenbeinnerv) bei alternden Mäusen durchschnittlich um 30% geringer ist, als bei jungen, erwachsenen Mäusen. (Valdez et al, 2010, S. 14865) Außerdem findet man bei alten Mäusen eine hohe Konzentration von der aktiven Form des Caspase-3 Enzyms, nicht aber bei jungen Mäusen. Dieses ist ein Indikator für Zelltod. (Valdez et al, 2010, S. 14866) All diese altersbedingten Veränderungen schreiten stetig fort und sind bei den Mäusen ab dem 18. Lebensmonat zu beobachten. Sie haben eine mediane Lebenserwartung von 26 Monaten. (Valdez et al, 2010, S. 14866) Die Mäuse werden in die energiereduzierte- oder die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Kontrollgruppe erhält die Standardkost, die energiereduzierte Gruppe erhält ab der 16. Lebenswoche eine um 40% energiereduzierte Kost. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Häufigkeit an altersbedingten Veränderungen an den Synapsen bei der Mäusegruppe der kalorischen Restriktion signifikant geringer sind als die bei der Kontrollgruppe. (Valdez et al, 2010, S. 14865) Außerdem wird der Aufbau von Muskelfilamenten festgestellt. Das bedeutet, dass die Energiereduktion sogar dazu in der Lage ist, bereits stattgefundenen Schäden in Form von Muskelverlusten rückgängig zu machen. (Valdez et al, 2010, S. 14866)

### **3.2.6. Studie 3: Energiereduktion und oxidative Schäden im peripheren Nervensystem**

Um auch den Effekt von Energiereduktion auf das peripher Nervensystem zu untersuchen, wird eine Studie an 24 Ratten durchgeführt, wobei die eine Hälfte eine Ernährung ad libitum erhält (im Folgenden häufig mit AL abgekürzt) und die andere eine um 40% reduzierte Ernährung bekommt. In jeder Gruppe werden jeweils 3 Ratten einer Altersgruppe zugeordnet: Sie werden mit 8, 18, 29 und 38 Monaten post-mortem untersucht. Für die kalorienreduzierte Gruppe wird die Energiereduzierung ab der 14. Woche mit 10% Reduktion begonnen. In der 15. Woche wird die Reduktion auf 25% gesteigert, woraufhin sie ab der 16. Woche auf dem Level von einer um 40% reduzierten Kost gehalten wird. Die Überlebensrate der Tiere bis zu ihrer Opferung sind für die Kontrollgruppe 100%, 98%, 70% und 30%. Von der ER Gruppe überleben 100%, 100%, 90%, beziehungsweise 70% bis zum 8., 18., 29. oder 38. Lebensmonat. (Opalach et al, 2010, S. 66) Um Proteinschäden messbar machen zu können, wird die

Konzentration von Ubiquitin-reaktiven Proteinen bestimmt. Sie ist in den Neuronen der ER Ratten bedeutend niedriger als in der Vergleichsgruppe. Die Differenz zieht sich durch alle Altersgruppen bis zum 38. Monat. Durch Färbung von Lipofuscin mittels eines Farbstoffs ist die Zunahme dieses Moleküls proportional zum Alter bei der Kontrollgruppe zu vermerken. Die Zunahme mit dem Alter wird für die ER Gruppe signifikant verringert. Lipofuscine sind oxidierte, vernetzte Proteine und Lipide, welche Indikatoren für den Alterungsprozess im Gewebe sind. Wenn die mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Myelin Lipide oxidieren, kommt es zur Bildung von Hydroperoxiden und Hydroxyaldehyden. Ein Beispiel dafür ist MDA. Es reagiert mit Proteinen und verändert so die Hydrophobizität. (Opalach et al, 2010, S. 68) Während in den AL Ratten ein Anstieg von MDA mit dem Alter zu verzeichnen ist, kann der Anstieg durch Energiereduktion bei der anderen Rattengruppe signifikant gesenkt werden. Da bekannt ist, dass inflammatorische Reaktionen und oxidativer Stress eng miteinander in Verbindung stehen, werden Indikatoren für Entzündungsreaktionen untersucht. Für TNF-alpha, p50 und p65 von Phosphor-NF-KB und Phosphor-IKB wird ein Anstieg mit dem Alter beobachtet, welcher wiederum durch lebenslange Energiereduktion vermindert wird. Die wichtigste Gruppe der Entzündungsreaktionen sind die Makrophagen. Sie werden für die Studie durch Antikörper markiert und hier kann ebenso das Vorkommen der Makrophagen in den Nervenzellen durch ER eingeschränkt werden. (Opalach et al, 2010, S. 69)

### **3.2.7. Studie 4: Energiereduktion und Metabolismus**

In einer 6monatigen Studie werden Parameter, die mit Langlebigkeit in Zusammenhang gebracht werden, am Menschen erfasst. Die Gruppe besteht aus 48 übergewichtigen, aber nicht adipösen Teilnehmern (BMI 25-30). Sie werden in 4 Gruppen eingeteilt. Die Kontrollgruppe nimmt 100% ihres individuell ermittelten Energiebedarfs auf und die zweite Gruppe nimmt eine um 25% reduzierte Kost auf. Gruppe drei nimmt eine um 12,5% energiereduzierte Ernährung auf und erhöht den Grundumsatz um 12,5% mittels Sport. Die letzte Gruppe nimmt eine stark energiereduzierte Kost auf, bis ihr Anfangsgewicht um 15% reduziert ist. Ist dies erreicht, wird das Gewicht konstant gehalten. Alle Energiebedarfe und die daraus abgeleiteten Diäten werden individuell ermittelt. (Heilbronn et al, 2006, S.

1539) Die erhobenen Parameter sind Nüchterninsulin, das Steroidhormon Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), die Zentralkörpertemperatur, der Grundumsatz und die DNA Fragmentierung. Die Ergebnisse zeigen, dass die Energiereduktion der drei Gruppen eine niedrigere Konzentration von Nüchterninsulin mit sich bringt, als die Vergleichsgruppe. Die Körpertemperatur ist signifikant geringer. Auch der Energieumsatz sinkt bei den ER Gruppen so signifikant, dass diese Adaption nicht allein auf Abnahme der fettfreien Masse zurückzuführen ist, sondern auf einen weiteren Effekt der Energiereduktion geschlossen werden kann. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544) Die Adaption des Metabolismus findet schon drei Monate nach der Intervention statt und erfährt keine weitere Veränderungen mit Verlauf der Studie bis zum 6. Monat, obwohl weiterer Gewichtsverlust stattfindet. (Heilbronn et al, 2006, S. 1545) Des Weiteren zeigt die Studie den Effekt der kalorischen Reduktion auf DNA Schäden. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544) Die Schäden werden anhand einer Formel ermittelt, welche die Dichte des Kometenschweifs in Relation zur Distanz vom Zellkern bis zum Massenpunkt des Kometenschweifs sieht. (Heilbronn et al, 2006, S. 1543) Im Gegensatz zu vorherigen Tierstudien zeigen Nüchtern-glucose und DHEAS keine Veränderungen in den Interventionsgruppen. Eine Erklärung dafür kann sein, dass die Studiendauer nicht lang genug angelegt war, um einen Effekt erkennen zu können. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544)

### **3.2.8. Studie 5: Energiereduktion und Beta-Amyloid**

Viele Studien, die Energiereduktion im Zusammenhang mit Alzheimer untersuchen, beginnen ihre Intervention in einem frühen Alter. In diesen Studien wird gezeigt, dass eine Intervention im frühen Alter bei Mäusen (7 Monate), eine verminderte Ablagerung von Beta-Amyloid zur Folge hat. Die nächste Studie erforscht, ob derselbe Effekt für eine Intervention mittels Energiereduktion für ältere Mäuse ebenso gilt. (Mouton et al, 2009, S. 185) Für die Studie werden 13-14 Monate alte Mäuse ausgewählt, die eine oder beide der folgenden „Alzheimer Mutationen“ haben: das APP Gen oder das PS1 Gen. Während die Kontrollgruppe sich ad libitum ernährt, erhält die andere Gruppe eine um 40% energiereduzierte Kost. (Mouton et al, 2009, S. 184) Die Energiereduktion wird allmählich mit 10% Reduktion pro Woche für diese Gruppe eingeführt. Ab der um

40% erreichten Reduktion, werden beide Mäusegruppen für weitere 14 Wochen mit der gleichen Kost gefüttert. Nach der Ablaufzeit der 18wöchigen Intervention, werden die Tiere getötet, damit ihre Gehirne auf Beta-Amyloid post-mortem untersucht werden können. (Mouton et al, 2009, S. 186) Die Stereologie am Computer zeigt als Ergebnis, dass die Energiereduktion das Auftreten von Beta-Amyloid im Hippokampus und Neokortex tatsächlich um 1/3 gegenüber der Kontrollgruppe senkt. (Mouton et al, 2009, S. 184) Die energiereduzierte Gruppe weist durchschnittlich ein um 25-30% geringeres Gewicht auf. (Mouton et al, 2009, S. 187)

### **3.2.9. Studie 6: Kurzzeitige Energiereduktion und seneszente Zellen**

Eine weitere Studie befasst sich mit der Frage, ob eine kurzzeitige Energiereduktion auch Erfolge bringt, wenn es um das Hinauszögern des Alterungsprozesses geht. Als Indikator für den Alterungsprozess werden in dieser Studie seneszente Zellen untersucht. Sie treten in Geweben bei alternden Nagetieren, Primaten und dem Menschen auf. Ein hohes Auftreten dieser Zellen wird mit altersbedingten Erkrankungen in Verbindung gebracht, wie Arthrose und Atherosklerose. Deswegen ist auch ein Zusammenhang zu anderen altersbedingten Erkrankungen wie Alzheimer wahrscheinlich. Dafür spricht, dass die seneszenten Zellen an der Produktion von ROS und Zytokinen beteiligt sind. (Wang et al, 2010, 556) Die Studie wird an 90 männlichen Mäusen durchgeführt, die zur Hälfte in eine ad libitum und eine ER Gruppe eingeteilt werden. (Wang et al, 2010, S. 561) Die Studie beginnt ab dem 14. Lebensmonat und endet nach 3 Monaten. Die energiereduzierte Gruppe wird eine um 26% energiereduzierte Kost gefüttert. Es werden die seneszenten Zellen des Intestinaltraktes und der Leber untersucht, da in diesen Geweben ein besonders hoher Anstieg der Zellen mit dem Alter zu erwarten ist. (Wang et al, 2010, S. 556) Die Ergebnisse zeigen, dass die Energiereduktion eine um 3,3-6,5% verminderte Häufigkeit des Auftretens seneszenten Zellen bewirkt, je nach Gewebeart. Der Effekt, der dahinter steht, wird in dieser Studie nicht untersucht. Es ist möglich, dass die Energiereduktion den Umsatz von Zellen erhöht und/oder die Induktion der seneszenten Zellen blockiert. Auch der Einfluss auf bestimmte Parameter, welche auf oxidativen Stress schließen lassen, muss untersucht werden. Die untersuchten Parameter

sind 4-HNE, Autofluoreszenz und Telomere. (Wang et al, 2010, S. 560) 4-HNE ist ein Endprodukt der Lipidperoxidation, Autofluoreszenz wird besonders von oxidierten Zellkomponenten ausgestrahlt und Telomere sind Bestandteil der Chromosomen. (Wang et al, 2010, S. 559) Mit dem Alterungsprozess nimmt die Länge der Telomere ab. Für die Studie wird die Telomerlänge gemessen. (Wang et al, 2010, S. 558) Die Reduktion von 4-HNE und Autofluoreszenz, sowie die reduzierte Längenabnahme von Talomeren durch kalorische Restriktion ist speziell in den genannten Geweben zu beobachten, in denen die seneszenten Zellen nach Intervention besonders vermindert auftreten. (Wang et al, 2010, S. 560) Allerdings tritt kein statistisch signifikanter Effekt, bezogen auf das Gesamtgewebe, der Biomarker für oxidativen Stress, auf. (Wang et al, 2010, S. 555) Die Studie stellt mit ihren Ergebnissen einen Erklärungsansatz für die positiven Auswirkungen von Energiereduktion auf den Alterungsprozess dar. Wie bereits erwähnt, ist der Mechanismus, welcher dahintersteht, nicht Hauptteil dieser Studie. Bekannt ist, dass Energiereduktion die Phosphorylierung und die Aktivität von Akt1, mTOR und damit S6K1 und 4E-BP1 reduziert. S6K1 ist an der Seneszenz von Zellen beteiligt, genauso wie mTOR. Die aktivierte Form von S6K1 bindet an Mdm2, so dass die durch Mdm2 verursachte p53 Ubiquitination nicht zustande kommt. Die von p53 abhängigen DNA-Schäden-Signale werden dadurch stabilisiert. Können mTOR und S6K1 durch verminderte Seneszenz unterdrückt werden, hat das die Transduktion von Mdm2 sowie den Abbau von p53 zur Folge. Dadurch werden Signale zur Apoptose oder Seneszenz vermindert. (Wang et al, 2010, S. 561)

### **3.2.10. Studie 7: Energiereduktion und oxidative Schäden im Muskel**

Die folgende Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss von einer energiereduzierten Kost auf die oxidativen Schäden an der Skelettmuskulatur am Affen. Die Interventionsstudie wird an 8-15 Jahren alten Rhesusaffen durchgeführt, die eine maximale Lebensdauer von 40 Jahren haben. Die Intervention durch ER beginnt hier also im mittleren Alter. Um oxidative Schäden sichtbar zu machen, werden immunogold Markierungsmethoden unter dem Elektromikroskop eingesetzt. So werden HNE-modifizierte Proteine, Dinitrophenol und Nitrotyrosine, mittels den Antikörpern aufgedeckt. (Zainal et al,



2000, 1825) Bevor die Intervention einsetzt, werden oxidative Schäden an 27 Affen im Alter von 2-34 Jahren gemessen und verglichen. (Zainal et al, 2000, S. 1826) Die Ergebnisse zeigen, dass die Aldehyde, die bei Lipidperoxidation entstehen, bei 15 und 16 Jahren alten Affen im Vergleich zu 4 Jahre alten Affen signifikant im Muskel erhöht sind. Zu diesen Aldehyden zählen MDA und 4 HDA, beziehungsweise HNE. (Zainal et al, 2000, S. 1832) Ihre Konzentration wird mit dem Alter um das 2-4fache erhöht. (Zainal et al, 2000, S. 1833) Mit steigendem Alter findet also vermehrte Lipidperoxidation im Muskel statt. (Zainal et al, 2000, S. 1832) Des Weiteren zeigen die Befunde einen Anstieg um das Doppelte von Protein Carbonyl Gruppen mit dem Alterungsprozess. (Zainal et al, 2000, S. 1833) Der nächste Schritt der Interventionsstudie dient dazu, den Effekt energetischer Restriktion auf die im ersten Teil der Studie festgestellten Ergebnisse zu untersuchen. An der Interventionsstudie nehmen 25 Affen teil, davon gehören 12 der Gruppe der Energiereduktion an und 13 der Kontrollgruppe. Die ER Gruppe erhält eine um 30% kalorienreduzierte Kost, wobei die Reduzierung sich allmählich von Monat zu Monat um 10% steigert. (Zainal et al, 2000, S. 1826) Die Kontrollgruppe allerdings erhält keine wahre ad libitum Kost, sondern wird nur zu bestimmten Zeiten gefüttert. Das kann der Grund dafür sein, dass der Vergleich der beiden Gruppen nicht immer signifikante Ergebnisse bringt. Es könnte sein, dass Unterschiede zwischen einer ER und einer wahren ad libitum Gruppe deutlicher auftreten würden. (Zainal et al, 2000, S. 1833) Die Immunogold Elektro-Mikroskopie zeigt eine um 20- 50% geringeres Auftreten von Proteinen, die mit HNE reagiert haben, in der ER Gruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe. Die große Spannweite kommt durch 2 verschiedene Arten der Immunogold Elektromikroskopie zustande. Nitrotyrosin Levels können durch die Intervention um 20% gesenkt werden. Bei den Dinitrophenol Konzentrationen gibt es keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen. (Zainal et al, 2000, S. 1833) Die aufgedeckten Schäden durch oxidativen Stress treten dieser Studie zufolge hauptsächlich in den Myofibrillen auf. (Zainal et al, 2000, S. 1825)

### **3.2.11. Studie 8: Energiereduktion und Atherosklerose**

Um eine weitere Studie am Menschen einzubringen, wird hier eine Studie, die den Effekt von Energiereduktion auf das Risiko von Atherosklerose untersucht, hinzugezogen. Wie bereits in dem Kapitel „Energiereduktion“ erwähnt, teilen sich Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Alzheimer'sche Erkrankung dieselben Risikofaktoren. Sie gehören beide zu den „altersbedingten“ Erkrankungen. (Ramesh et al, 2010, S. 1124) Der positive Einfluss kalorischer Restriktion auf das Risiko der Entstehung von Atherosklerose macht einen ebenfalls positiven Einfluss auf Alzheimer wahrscheinlich.

Jeweils 18 Studienteilnehmer werden der energiereduzierten Gruppe, beziehungsweise der Kontrollgruppe zugeordnet. Als Risikofaktoren für Atherosklerose werden Serum Lipide, Lipoproteine, Nüchternnglucose und Nüchternnsulin, Blutdruck, C-reaktives Protein, PDGF-AB (Platelet Derived Growth Factor), IMT der Arteria carotis und Körperzusammensetzung bestimmt. (Fontana et al, 2004, S. 6659) C-reaktives Protein ist ein Indikator für inflammatorische Prozesse. (Fontana et al, 2004, S. 6662) Die Teilnehmer der ER Gruppe führen zum Zeitpunkt der biochemischen Untersuchungen zwischen 3-15 Jahren eine kalorienreduzierte Diät (im Durchschnitt 6 Jahre) durch, während die andere Gruppe eine „typisch amerikanische“ Ernährungsform durchführt. Die ER Gruppe hat nicht nur einen geringeren Body Mass Index (19,6 im Gegensatz zu 25,9), sondern hat auch einen geringeren Anteil an Fettmasse. Gesamtcholesterol, LDL Cholesterol, das Verhältnis von Gesamtcholesterol zu HDL Cholesterol, Triglyceride, Nüchternblutzucker, Nüchterninsulin, C-reaktives Protein, PDGF-AB, und systolischer und diastolischer Blutdruck sind signifikant geringer bei der ER Gruppe. Das HDL Cholesterol ist bei dieser Gruppe höher. Um die klinischen Daten zu vervollständigen wird außerdem die IMT (die Dicke der Arterienwände) der Arteria carotis bestimmt. Sie ist bei der Gruppe mit einer energiereduzierten Ernährung um 40% geringer als bei der Vergleichsgruppe. (Fontana et al, 2004, S. 6659)

### **3.2.12. Studie 9: Energiereduktion und oxidativer Stress**

Die Durchführbarkeit von Studien an Menschen, welche einen langfristigen Effekt des Lebensstils auf den Alterungsprozess zeigen sollen, ist problematisch.

Deswegen konzentrieren sich Studien in diesem Bereich auf eine kurze Phase der Intervention und kombinieren diese mit epidemiologisch erfassten Daten. So auch bei der nächsten Studie, die den Effekt einer mediterranen Diät und Energiereduktion auf die Biomarker von Langlebigkeit und oxidativen Stress in übergewichtigen Männern zum Thema hat. (Esposito et al, 2010, S. 1) Von den 192 übergewichtigen und teilweise adipösen Männern (BMI über 26 kg/m<sup>2</sup>), wird die eine Hälfte willkürlich einer konventionellen Ernährungsform zugeteilt und die andere der mediterranen Ernährung. Die Studie geht von Oktober 2000 bis Januar 2004 mit einer Interventionsdauer von 2 Jahren. Die 90 Männer aus der Gruppe der mediterranen Ernährungsform werden weiterhin nach ihrem Gewicht eingeteilt: 44 übergewichtige Männer führen die normale mediterrane Ernährung durch. 52 adipöse Männer führen dieselbe Ernährung und zusätzlich eine Energiereduktion und Sport durch. Beide dieser Gruppen werden mit Kontrollgruppen verglichen. Der Effekt der Energiereduktion wird in der Studie nicht näher erörtert. Es wird lediglich der Effekt der Kombination der mediterranen Diät mit einer energiereduzierten Kost analysiert. Es werden folgende Parameter erfasst: Gewicht, Cholesterol, Insulin, 8-iso-prostaglandin-F-2alpha, Blutdruck, Glucose und Adiponektin. (Esposito et al, 2010, S. 2) Insulin, Glucose, Adiponektin und 8-iso-PGF-2-alpha. Alle Parameter sind in den Interventionsgruppen signifikant verbessert. 8-iso-PGF-2-alpha ist ein Indikator für oxidativen Stress und ist in den Interventionsgruppen signifikant verringert. Insulin und Glucose Konzentration sind Biomarker des Alterungsprozesses und sind ebenfalls verringert. Adiponektin ist ein protektiver Faktor gegen Atherosklerose und Insulin Resistenz und damit Typ II Diabetes. Es häuft sich Evidenz an, dass oxidativer Stress, Adipositas, Insulinresistenz und auch Alzheimer, miteinander in Verbindung stehen. (Esposito et al, 2010, S. 3)

### **3.2.13. Studie 10: Kurzzeitige Energiereduktion und oxidativer Stress**

Auch die nächste Studie wird an adipösen Menschen durchgeführt und schließt eine Wissenslücke wenn es um die Auswirkungen kurzzeitiger Energiereduktion auf oxidativen Stress am Menschen geht. Die 9 Versuchspersonen haben einen BMI zwischen 32,5 und 64,4 kg/m<sup>2</sup> und sind nicht an Diabetes erkrankt. Die Reduktionsdiät lässt eine Kalorienzufuhr von 1000 kcal zu. Eine Kontrollgruppe

besteht aus 12 Normalgewichtigen. Die Interventionsstudie dauert 4 Wochen, wobei nach 3 Monaten eine weitere Blutuntersuchung vorgenommen wird. Die Teilnehmer der kaloriereduzierten Gruppe verlieren durchschnittlich jede Woche zwischen 1 und 5 Kg. Als Indikatoren für Lipidperoxidation werden folgende Parameter gemessen: TBARS, 9-HODE und 13-HODE. Als Indikatoren für oxidative Schäden an Proteinen werden folgende Parameter gemessen: carbonylierte Proteine, o-Tyrosine und m-Tyrosine. Die Studie zeigt nicht nur, dass all diese Parameter bei den adipösen Studienteilnehmer deutlich höher sind als in der Vergleichsgruppe, sondern auch, dass ihre Konzentration mit dem Verlauf der Energiereduktion signifikant absinkt. Durch Isolierung von Mononuklearen Leukozyten (Monozyten und Lymphozyten) und Polymorphonukleare Leukozyten (Granulozyten) kann gezeigt werden, dass die Produktion der ROS im Laufe der Diät absinkt. Die Produktion wird um 50% verringert und kann allein durch biologische Schwankungen nicht erklärt werden. Der Abfall der ROS Produktion ist trotz großer Spannweite des BMIs der Teilnehmer bei allen konsistent. Nach Beendigung der Energiereduktion steigt die Produktion der ROS erneut an. Die Produktion von ROS durch MNC und PMN steigt an, als Reaktion auf eine erhöhte Glucosekonzentration. Das kann durch Blutuntersuchungen gezeigt werden, welche 1-2 Stunden nach einer oralen Verabreichung von 75g Glucose durchgeführt werden. Das verdeutlicht, dass die ROS Produktion nicht als direkte Folge von Adipositas, sondern als Folge von einer zu hohen Energieaufnahme zu sehen ist. Auch die Reduktion der ROS Produktion in der Intervention ist damit nicht allein dem Gewichtsverlust zuzuschreiben, sondern vielmehr der Reduktionskost. Über die 4wöchige Intervention ist keine bedeutende Veränderung beim Tumornekrosefaktor alpha zu messen. Es kann sein, dass die Intervention dafür zu kurzfristig angelegt ist.

### **3.2.14. Studie 11: Langfristige Energiereduktion und oxidativer Stress, Protonenleck und Metabolismus**

Der Effekt langfristiger Energiereduktion auf den Metabolismus wird in einer Studie im Jahr 2005 an Nagetieren untersucht. Gemessen wird die ROS Produktion in den Mitochondrien der Skelettmuskulatur der Ratten. Des Weiteren wird der Effekt auf das UCP3 Vorkommen in den Muskeln untersucht sowie auf

das Protonenleck der Mitochondrien. (Bevilacqua et al, 2005, S. 429) Das Protonenleck soll ungefähr 20-30% des Ruheumsatzes ausmachen und ist damit ein wichtiger Indikator für die Stoffwechsellage. (Bevilacqua, 2005, S. 435) Es besteht eine positive Beziehung zwischen dem Protonenleck, oxidativen Stress, Schilddrüsenhormonlage und dem DHA Gehalt der Mitochondrienmembran. (Bevilacqua, 2005, S. 436)

Die Energiereduktion beginnt bei den Ratten im 6. Lebensmonat und wird über 12 oder 18 Monate aufrechterhalten. (Bevilacqua et al, 2005, S. 429) Vor der Intervention werden die Ratten 2 Monate lang beobachtet und ihre durchschnittliche Energieaufnahme wird ermittelt. Daraufhin erfolgt die randomisierte Einteilung von jeweils 6-7 Ratten in die energiereduzierte- oder die Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe erhält 95% der vorher ermittelten durchschnittlichen ad libitum Energieaufnahme, um Übergewicht zu vermeiden. Die andere Gruppe erhält 60% dieser Energiemenge. Sie nimmt also 40% weniger Kalorien auf als die Vergleichsgruppe. (Bevilacqua et al, 2005, S. 430) Nach 12 Monaten der Intervention hat die ER Gruppe 35,7% weniger Körpergewicht als die Vergleichsgruppe in demselben Alter. Nach 18 Monaten sind Herz, Niere und Leber signifikant verkleinert in der energiereduzierten Gruppe. Als ein Indikator von Adipositas wird das epididymal adipöse Gewebe gewogen. Das Gewicht nimmt nach 12 Monaten der Restriktion um 78,8% ab. Die durchschnittliche Sauerstoffverwertung bezogen auf das Körpergewicht ist nach 18 Monaten um 29,5% geringer in der ER Gruppe als in der Kontrollgruppe. Auch die  $H_2O_2$  Produktion ist vergleichsweise um 49% zum Ende der Studie gesenkt bei der energiereduzierten Gruppe. Diese Parameter zeigen, dass der Körper bei energiereduzierter Kost in einen hypometabolischen Zustand kommt. Das Protonenleck ist bei den Ratten der energiereduzierten Gruppe nach 12 Monaten signifikant um 40% verkleinert. Der Effekt auf das Protonenleck scheint von der Dauer der Intervention abhängig zu sein, denn nach 18 Monaten ist kein signifikanter Unterschied mehr vorhanden. (Bevilacqua et al, 2005, S. 431) Die Abnahme der Lipidperoxidation nimmt mit Dauer der Energiereduktion hingegen ab. Nach 12 Monaten findet 46% weniger Lipidperoxidation in den Mitochondrien statt, nach 18 Monaten liegt die prozentuale Abnahme bei 52%. Die Beobachtung der Kontrollgruppe zeigt, dass der UCP3 Inhalt mit dem Alter abnimmt. Durch die Diät kann bei der Interventionsgruppe konsistent ein Anstieg des UCP3 Inhalts

bei den 12- und 18 Monate alten Ratten bewirkt werden. (Bevilacqua et al, 2005, S. 434)

### 3.2.15. Studie 12: Energiereduktion und p16

Um weitere Erkenntnisse über den Prozess der Energiereduktion auf zellulärer Ebene zu sammeln, wird eine Studie an isolierten, menschlichen Fibroblasten durchgeführt. Um Energiereduktion zu simulieren, wird die eine Hälfte mit einer reduzierten Menge an Glucose behandelt, die Kontrollgruppe wird mit einem normalen Glucoselevel behandelt. So wird in 3 verschiedenen Zelltypen das Zellwachstum der Fibroblasten über ihre gesamte Lebensspanne beobachtet. Ergebnisse sind, dass die Zellen, die mit der reduzierten Glucosekonzentration behandelt wurden, eine um 2-4 Wochen verlängerte Lebensdauer haben im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Sie machen außerdem 5-10 mehr Zellteilungen durch. Damit liegt die prozentuale Verlängerung der Lebensspanne bei 23-67%. Diese Ergebnisse zeigen sich erst deutlich nach länger andauernder Glucoserestriktion. Für die drei unterschiedlichen Zellarten, treten Differenzen in der Lebensverlängerungsdauer auf. Wie groß ein Effekt von Energiereduktion auf den Alterungsprozess ist, hängt also auch von der Zellart ab. (Li, Tollefsbol, 2011, S. 2) Um das Auftreten von seneszenten Zellen zu quantifizieren, wird die Aktivität des mit Seneszenz assoziierten Enzyms  $\beta$ -Galaktosidase bestimmt. Ein Hinausschub von Seneszenz durch Glucosereduktion ist wieder in den späten Stadien der Intervention zu beobachten. Das legt die Vermutung nahe, dass erst eine Adaption des Metabolismus stattfinden muss. Einer der Biomarker für den Alterungsprozess ist p16. In alternden Geweben ist eine Akkumulation bei Mensch und Tier zu beobachten. (Li, Tollefsbol, 2011, S. 3) Das p16<sup>INK4a</sup> Gen wirkt als Kinase Inhibitor und arbeitet Cyclin abhängig. Es spielt eine wichtige Rolle bei Tumorwachstum und Zellseneszenz. (Li, Tollefsbol, 2011, S. 2) Bei der Kontrollgruppe ist eine Akkumulation von p16 mit dem Alterungsprozess zu beobachten, wohingegen die Aggregation bei glucosereduzierten Zellen unterdrückt wird und signifikant vermindert wird. Allerdings zeigt die Zellart, welche die längste Verlängerung der Lebensspanne aufzeigt, nicht auch die maximale Reduktion von p16. Das lässt darauf schließen, dass p16 zwar ein wichtiger Faktor, nicht aber der einzige im Alterungsprozess ist. (Li, Tollefsbol,

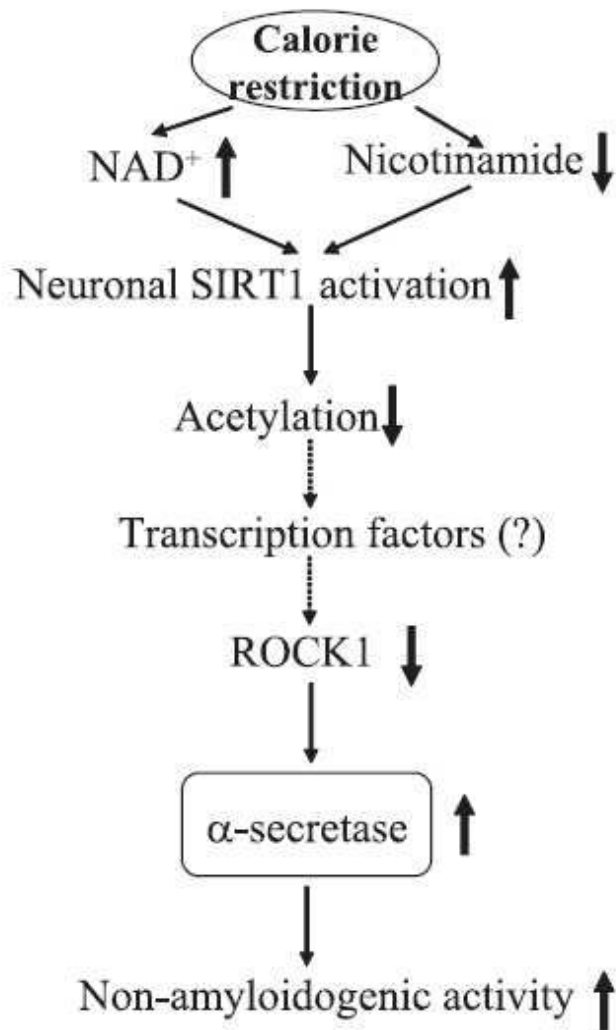
2011, S. 3) p16 reguliert die Rubidium Phosphorylierung. In der Studie ist ein Anstieg der p16 Expression, begleitet von einer Abnahme der Phosphorylierung von Rubidium bei den Zellen mit der normalen Glucose Behandlung. In den Fibroblasten, die mit Glucoserestriktion behandelt werden, ist dagegen ein Anstieg von phosphoryliertem Rubidium zu beobachten. Nach den Ergebnissen dieser Studie kann der inhibitorische Effekt von p16 auf das Zellwachstum vermindert werden, indem der p16/Rubidium Stoffwechselweg eingeschränkt wird. (Li, Tollefsbol, 2011, S. 3) Die Mechanismen, welche dem p16 Gen eine zentrale Rolle im Alterungsprozess zusprechen, sind also epigenetischer Art. (Li, Tollefsbol, 2011, S. 1)

### **3.2.16. Studie 13: Energiereduktion und SIRT1**

Die nächste Studie macht sich den Zusammenhang von SIRT1 und Alzheimer zum Thema. Die Gruppe der NAD<sup>+</sup> abhängigen Sirtuine sind Enzyme, welche für die Deacetylase von Histonen und Proteinen zuständig sind. Sie sind beteiligt an Mechanismen, die zur Gen Expression, zum Metabolismus und Alterungsprozess beitragen. Sie sind außerdem wichtig für die Gehirnentwicklung bei Säugetieren. Zu dieser Gruppe gehört das SIRT1. Sein Einfluss auf die Amyloidbildung bei der Alzheimer Erkrankung wird untersucht. SIRT1 wird durch Energiereduktion in den Geweben freigesetzt und trägt zur verbesserten Stressresistenz, verminderter Apoptose und den metabolischen Veränderungen unter Energiereduktion bei. (Qin et al, 2006, S. 21745) Studien an Fliegen und Würmern bestätigen bereits den Zusammenhang, dass eine erhöhte Konzentration von Sirtuinen, die Lebensspanne verlängert. Die genauen Mechanismen, die SIRT1 eine Rolle in der Prävention von Alzheimer zuschreiben, werden an 10 Monate alten Mäusen untersucht. Die Mäuse werden mit 4 Monaten randomisiert der ad libitum Gruppe oder der energiereduzierten Gruppe (mit 30% Energiereduktion) zugeteilt. (Qin et al, 2006, S. 21746) Die transgenen Mäuse zeigen die Amyloid Neuropathologie auf. Nach Tötung der Mäuse nach 6 Monaten Intervention, weist die energiereduzierte Gruppe erhöhte SIRT1 Protein Werte auf, sowie erhöhtes NAD<sup>+</sup> und vermindertes NAM im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Verhältnis NAD<sup>+</sup>/NAM wird signifikant um das Vierfache erhöht. (Qin et al, 2006, S. 21746) Bei der Deacetylierungsreaktion von SIRT1, wird NAD<sup>+</sup> als Substrat verbraucht und NAM wird frei. NAM hemmt ab einer bestimmten Konzentration SIRT1. Das

bedeutet, dass eine hohe Konzentration von NAD und eine niedrige von NAM erwünscht sind. NAM kann auch wieder umgewandelt werden in NAD durch das Enzym Nicotinamid Phosphoribosyltransferase. Dieses Enzym ist also wichtig, um das Gleichgewicht von NAD<sup>+</sup> und NAM aufrechtzuerhalten. (Qin et al, 2006, S. 21746) Die Ergebnisse zeigen des Weiteren, dass die Deacetylase Aktivität von SIRT1 ebenfalls im Gehirn der ER Gruppe deutlich vermindert ist. Dies äußert sich in verminderter Konzentration von den Substraten aus dieser Reaktion, wie H4-k16Ac. Die Substrate werden für die Studie mit Antikörpern sichtbar gemacht. Die erhöhte Aktivität der SIRT1 Deacetylase geht mit signifikant verminderten Beta-Amyloid Inhalten und fast gänzlicher Prävention von der Entstehung von Plaques in denselben Gehirnabschnitten einher. Auch die Lokalisation der SIRT1 Expression wird mittels Antikörpern sichtbar gemacht. (Qin et al, 2006, S. 21747) So wird gezeigt, dass SIRT1 in den Arealen auftritt, in denen neuronale nuklear-spezifische Immunreaktivität auftritt. Das Auftreten von SIRT1 in bestimmten Gehirnarealen lässt darauf schließen, dass die Deacetylase gezielt die APP Verarbeitung beeinflusst. In weiteren in vitro Untersuchungen fördert SIRT1 die Aktivität der alpha-Sekretase und fördert somit den nicht-amyloidogenen Weg der APP Verarbeitung. Der Mechanismus, durch den SIRT1 die alpha-Sekretase fördert, ist dieser Studie zufolge vor allem auf die Herabregulierung der Rho Kinase (ROCK1) Expression zurückzuführen. (Qin et al, 2006, S. 21753) Die Abb. 5 verdeutlicht diesen Prozess. So ist eine signifikante Reduktion von dem ROCK Protein in den ER Mäusen im Vergleich zu den AL Mäusen festzustellen. (Qin et al, 2006, S. 21750) Bei in vitro Untersuchungen wird eine positive Beziehung der Rho Kinase mit Beta-Amyloid festgestellt. (Qin et al, 2006, S. 21751) Weitere Einflüsse hat SIRT1 auf FOXO, NF-KB und p53. Diese fungieren als Regulatoren von Transkriptionsvorgängen in Tod-/Überlebensgenen. (Qin et al, 2006, S. 21753)





SCHEME 1. The scheme illustrates the potential relationship for CR and SIRT1 activation and promotion of non-amyloidogenic processing of APP.

**Abb. 5: Die Beziehung von SIRT1 und Ablagerung von Beta-Amyloid** (Qin et al, 2006, S. 21753) Eine hohe Konzentration von  $\text{NAD}^+$  und eine niedrige Konzentration von NAM bewirken eine erhöhte Aktivität der SIRT1 Deacteylase. So wird die ROCK1 Expression herabreguliert und die alpha-Sekretase kann verstärkt aktiv werden, welche den nicht-amyloidogenen Stoffwechselweg von APP fördert.

Dass SIRT1 auch einen positiven Einfluss auf die Entstehung von Alzheimer durch die Entfernung von APP aus dem Gehirn hat, wird mit diesen Studienergebnissen nicht ausgeschlossen. (Qin et al, 2006, S. 21753) Die Ergebnisse aus der Interventionsstudie an den Mäusen können in der in vitro Studie alle repliziert und bestätigt werden. (Qin et al, 2006, S. 21750)

### 3.2.17. Studie 14: Energiereduktion und SIRT1, Fox03a und ROCK1

In demselben Zusammenhang wird 2008 eine Studie veröffentlicht, die auf den Ergebnissen der vorherigen Studie aus dem Jahr 2006 aufbaut. Wieder werden 2 Gruppen von Mäusen, die eine Alzheimer Veranlagung haben, über 6 Monate lang entweder eine ad libitum Ernährung oder eine energiereduzierte Ernährung von 30% gefüttert. (Qin et al, 2008, S. 336) Im Unterschied zur vorherigen Studie, wird auf die Bedeutung des Transkriptionsfaktors Fox03a eingegangen. In Abb. 5 ist dieser noch nicht identifiziert. Er wirkt regulierend auf den Insulinrezeptor (IR)/IGF-1. (Qin et al, 2008, S. 335) Er ist an zahlreichen biologischen Funktionen wie Apoptose, Genexpression, und Reparaturmechanismen der DNA beteiligt. (Qin et al, 2008, S. 336) Die Energiereduktion führt zu einer Aktivierung des Insulinrezeptors und dadurch kommt es zur Hyperphosphorylierung des Transkriptionsfaktors und er wird inaktiv. (Qin et al, 2008, S. 335) Die Ergebnisse der Studie zeigen eine signifikante, 1,5-fache Erhöhung der Insulinrezeptorexpression für die ER Gruppe der Mäuse. Gleichzeitig ist ein Anstieg der Phosphorylierung von FOX03a zu verzeichnen. Das führt zur Entfernung aus dem Nukleus und damit zu seiner Inaktivierung. Die verminderte Aktivität von Fox03a führt zu einem geringeren Auftreten von neuropathologischen Veränderungen der Alzheimer Erkrankung bei den ER Mäusen. (Qin et al, 2008, S. 339) Dasselbe wird für in vitro Studien in Kulturmedien festgestellt. Es entsteht weniger Beta-Amyloid. (Qin et al, 2008, S. 340) Fox03a hemmt den nicht-amyloidogenen Stoffwechselweg der alpha-Sekretase. Die Energiereduktion führt zu Deacetylation durch SIRT1. Dadurch wird die ROCK Gen Expression unterdrückt. Die Reduktion der ROCK Expression führt zur Inaktivierung von Fox03a. (Qin et al, 2008, S. 335) In einer weiteren in vitro Untersuchung, führt eine Über-expression von Fox03a zu einer um das 3,5-fachen erhöhten Aktivität des Rock1 Promoters. (Qin et al, 2008, S. 341) SIRT1 reguliert also die Aktivität von FOX03a und hat damit Einfluss auf die Gen Expression. (Qin et al, 2008, S. 336) In der Studie wird nicht nur auf zellulärer Ebene bewiesen, dass pathophysiologische Veränderungen der Alzheimer Erkrankung durch Energiereduktion vermindert werden können, sondern auch die kognitive Leistungsfähigkeit wird in der Studie untersucht. In einem Labyrinth kann gezeigt werden, dass das Gedächtnis der Mäuse, die eine energiereduzierte Kost aufnehmen, im Gegensatz zur AL Gruppe, weitaus verbessert ist. Der Anteil

der Mäuse aus der AL Gruppe, die aus dem Labyrinth herausfindet, ist geringer. Derselbe Test bei Mäusen ohne das Alzheimer Gen, die eine energiereduzierte Kost aufnehmen, zeigt keine Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das lässt darauf schließen, dass der Einfluss der Energiereduktion auf die kognitive Leistungsfähigkeit über Mechanismen abläuft, die mit der Beta-Amyloid Ablagerung in Verbindung stehen. (Qin et al, 2008, S. 339)

### **3.2.18. Studie 15: Energiereduktion und Metabolismus**

Zum Abschluss geht es um eine Studie, die zwar schon in den 90er Jahren durchgeführt wird, aber Relevanz erhält, da sie eine der umfangreichsten, am Menschen durchgeführten Studien zum Thema Energiereduktion darstellt. Sie findet statt in der „Biosphäre 2“: ein geschlossenes, sich selbst versorgendes, ökologisches System. Dort leben 8 Versuchspersonen für 2 Jahre lang isoliert von der Außenwelt. Die verfügbaren Lebensmittel sind energiearm und nährstoffreich, so dass die die 4 Frauen und 4 Männer in den ersten 6 bis 9 Monaten 10% beziehungsweise 18% ihres Ursprungsgewichts verlieren. In den ersten 6 Monaten beträgt die durchschnittliche Energieaufnahme 1800 kcal pro Tag und steigt anschließend auf 2000 kcal pro Tag an. In regelmäßigen Abständen werden Blutproben entnommen und folgende Parameter analysiert: Lipide, Glucose, Insulin, Renin und glykolysiertes Hämoglobin. Um den Gesundheitszustand zu überprüfen werden des Weiteren EKG, Urinanalyse, Röntgenbilder und Spirometrie durchgeführt. Die Blutdruckwerte sinken mit dem zeitlichen Verlauf der Intervention. Das gilt auch für Reninwerte, Glucose, Insulin und glykolysiertes Hämoglobin. Es sind keine Ergebnisse für die Entwicklung der Körpertemperatur vorhanden. (Walford et al, 1999, S. 61) Im Gegensatz zu Ergebnissen aus Tierstudien, kann in dieser Studie nicht gezeigt werden, dass die altersbedingte Abnahme von DHEA durch Energiereduktion vermindert wird. (Walford et al, 1999, S. 65) Das deckt sich mit den Ergebnissen der in Kapitel 3.2.5. erwähnten Studie von Heilbronn et al. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544)

## 4. Bewertung der Studien

Die in Abschnitt 3.2.44 – 3.2.8. beschriebenen Studien werden im Folgenden auf ihre Evidenz hin bewertet (siehe Tab. 3). Dies geschieht nach den evidenzbasierten Leitlinien der World Health Organization (WHO), die in Tab. 2 in einer Übersicht zu sehen sind.

**Tab. 2: Übersicht der Evidenzgrade**

Evidenzgrad	Art der Veröffentlichung
Ia	Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien
Ib	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien
Ic	Nicht randomisierte/nicht kontrollierte Interventionsstudien
IIa	Meta-Analyse von Kohortenstudien
IIb	Kohorten-Studien
IIIa	Meta-Analyse von Fall-Kontroll-Studien
IIIb	Fall-Kontroll-Studien
IV	Nicht-analytische Studien, Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder Erfahrung anerkannter Autoritäten

(Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2010)

**Tab. 3: Einordnung der Studien nach Evidenzgraden**

Nr	Thema, Stichwort	Kommentar	Evidenzgrad
1	ER und Altersbedingte Erkrankungen, Sterblichkeit, Lebensdauer		Ib
2	ER und Altersbedingte Veränderungen an den Synapsen	Stichprobengröße und Dauer der Intervention unbekannt	Ib
3	ER und Altersbedingte oxidative Schäden an den Peripheren Nerven	Dauer der Intervention unbekannt, kleine Stichprobengröße	Ib
4	Auswirkungen von ER auf oxidativen Stress und Metabolismus		Ib

5	ER und Ablagerung von Beta-Amyloid, Alzheimer	Kleine Stichprobengröße	lb
6	ER und Zell Seneszenz, Alterungsprozess		lb
7	ER und altersbedingte Oxidative Schäden im Skelettmuskel		lb
8	ER und Atherosklerose	Ausmaß der Energiereduktion unbekannt	IIIb
9	ER und Langlebigkeit und Oxidativer Stress	Ausmaß der Energiereduktion unbekannt	lb
10	ER und oxidativer Stress	Es ist unbekannt, wie viel Energie die Kontrollgruppe aufnimmt	lb
11	ER und oxidativer Stress	Kleine Stichprobengröße	lb
12	ER und Langlebigkeit	In vitro, Ausmaß der Energiereduktion unbekannt	lb
13	ER und Ablagerung von Beta Amyloid, Alzheimer	Stichprobengröße unbekannt	lb
14	ER und Ablagerung von Beta Amyloid, Alzheimer	Stichprobengröße unbekannt	lb
15	ER und Alterungsprozess	Kleine Stichprobengröße, als Kontrollgruppe werden dieselben Personen vor Beginn der Intervention genommen, damit gelten unterschiedliche Bedingungen für die beiden Gruppen unabhängig von der Energiereduktion	lc

In dieser wissenschaftlichen Arbeit werden insgesamt 15 Studien zu dem Thema Energiereduktion zusammengefasst. Die meisten von ihnen werden mit einem hohen Evidenzgrad bewertet. Es ist anzumerken, dass es trotz hohen Evidenzgrades, Vorbehalte und Anmerkungen gegenüber dem Studienvorgehen bei einigen Studien gibt. Diese sind aus den Kommentaren in Tab. 3 ersichtlich. Ebenfalls ist aus der Tabelle ersichtlich, dass größtenteils Tierstudien die Ergebnisse liefern. Dem Thema der Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen widmet sich das Kapitel 5. „Übertragbarkeit und Anwendbarkeit von Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation)“. Hilfreich ist für die Übertragbarkeit, wenn es Studien an verschiedenen Spezies gibt. Da die Studienergebnisse über viele Spezies hinweg (darunter auch Säugetiere, Primaten und Menschen) sich unterstützende Ergebnisse liefern, ist eine die Wahrscheinlichkeit der Übertragbarkeit gegeben.

Zum Zusammenhang der Energiereduktion mit Alzheimer gibt es Studien an Hefe, Würmern, Fliegen, Nagetieren, Affen und auch am Menschen selbst. Der

Affe ist als nicht-menschlicher Primat dem Menschen in anatomischer, physiologischer und Verhaltensweise sehr ähnlich. (Colman et al, 2009, S. 201) Besonders auch altersbedingte Erkrankungen am Affen reflektieren die ebenfalls altersbedingten Erkrankungen am Menschen. (Colman et al, 2009, S. 202) Da die Evidenz sich anhäuft und alle Studien zu ähnlichen Ergebnissen kommen, kann eine Beziehung der kalorischen Restriktion zur Alzheimer'schen Erkrankung auch am Menschen als sehr wahrscheinlich angesehen werden. (Colman et al, 2009, S. 201)

## 5. Übertragbarkeit von Tierversuchen

### 5.1. Methodenauswahl

Nachdem die Studien nach ihrem Evidenzgrad bewertet und eingeteilt wurden, gilt es jetzt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen zu untersuchen.

Vorweg sollen zunächst alle Arten von Studien kurz erläutert werden. Mit diesem Hintergrund ist dann die Bewertung möglich, ob Tierversuche tatsächlich die beste Möglichkeit sind, Forschung im Medizinbereich zu betreiben. Erst danach soll es darum gehen, wo Grenzen und Probleme von Tierstudien liegen können und inwieweit die Ergebnisse der Studien auf den Menschen anwendbar sind. Zur Auswahl für Studien stehen Untersuchungen am Menschen, am Tier, sowie Alternativmethoden (In-vitro-Methoden). Untersuchungen als Erstanalyse direkt am Menschen durchzuführen ist keine Option, wenn es um die Testung von Arzneimitteln geht, da ein Gesundheitsrisiko nie vorher abzuschätzen ist und toxische Wirkungen nicht bekannt sein können. Studien am Menschen sind trotzdem wichtig und sinnvoll, um die bereits gelieferten Ergebnisse aus anderweitigen Untersuchungen zu stützen und zu reproduzieren. Der Begriff Alternativmethoden umfasst Messungen an Pflanzen, niederen Organismen und Subsystemen (zum Beispiel isolierte Organe) und Gewebe- und Zellkulturen, sowie chemische, biochemische, molekular- und mikrobiologische Verfahren und Computerverfahren. Passender ist jedoch der Begriff Ergänzungsmethoden, da diese Untersuchungen kaum dafür geeignet sind (und auch nicht dafür entwickelt wurden), tierexperimentelle Studien zu ersetzen. Diese Methoden eignen sich besonders, um Grundprozesse des Lebens auf molekularer und zellulärer Ebene zu erforschen. Es steht jedoch doch es steht nur ein Teil des Gesamtorganismus im Fokus, wodurch Ergänzungsmethoden nicht dazu geeignet sind, komplexe Zusammenhänge aufzuzeigen. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1261) Sie haben eine höhere Quote an falsch-positiven, sowie falsch-negativen Befunden. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1262) Dafür sind sie vergleichsweise zeit- und kostengünstig und werden deswegen immer dann eingesetzt, wenn es auch sinnvoll erscheint. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1261)

## 5.2. Bedeutung von Tierversuchen

Es ist festzustellen, dass tierexperimentelle Studien bis zu diesem Zeitpunkt von ihrer Validität her nicht nachzustellen oder zu ersetzen sind. Sie sind die einzige Möglichkeit, das Risiko für den Menschen so gering wie möglich zu halten. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1262) Es soll im Folgenden geklärt werden, ob auch die Ergebnisse der Studien verlässlich auf den Menschen angewendet werden können.

Tierversuche haben schon lange eine zentrale Bedeutung, wenn es darum geht, therapeutische oder toxische Wirkungen neuer Substanzen zu testen und zu bewerten. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1254) Aus der Forschung an Tieren haben sich die meisten medizinischen Therapien, beispielsweise der Einsatz von Medikamenten und Operationen ergeben. Tierversuche haben beispielsweise einen riesigen Einfluss auf Krankheiten wie Polio oder Parkinson genommen und die Nierentransplantation ermöglicht. (Lemon, Dunnett, 2005, S. 1) Sie sind somit wichtigstes Instrument um eine Nutzen-Risiko-Abschätzung aufstellen zu können. Genauso lange wie es Tierversuche gibt, werden sie in Bezug auf ihre Ethik und Moral hin angezweifelt. Ein Hauptargument von Tierversuchsgegnern ist dabei auch, dass sich die Daten aus den Tierversuchen überhaupt nicht auf den Menschen übertragen lassen und deswegen ihren Sinn verloren haben. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1254) Das Konzept der Tierversuche soll mithilfe bestehender Literatur auf seinen Sinn, nicht auf seine Ethik untersucht werden. Bevor ein Arzneimittel in Deutschland zugelassen wird, müssen gemäß der Arzneimittelprüfrichtlinien die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit beurteilt werden. Diese Richtlinien sind die Grundlage für die Zulassungsbehörde und das Gesundheitsamt. Die Studien werden unterteilt in analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Studien. Für pharmakologisch-toxikologische Prüfungen sind Tierversuche die Hauptgrundlage. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1254) Das Arzneimittelgesetz § 26 besagt zwar, dass Tierversuche durch alternative Prüfverfahren zu ersetzen sind, aber nur wenn das aus wissenschaftlicher Sicht, gemäß des Prüfzwecks, vertretbar ist. (Bundesministerium der Justiz, 2010, S. 45) Tierärztliche Untersuchungen werden außerdem verstärkt eingesetzt, wenn unerwartete Wirkungen nach der Zulassung eines Arzneimittels entdeckt werden. In der anschließenden tierexperimentellen



Untersuchung sollen diese dann geklärt werden. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1254)

### **5.3. Übertragbarkeit und Anwendbarkeit von Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation)**

Es ist zu erkennen, dass Tierversuche aus der Forschung nicht wegzudenken sind. Die Frage ist, ob Tierversuche tatsächlich auch unersetzlich sind und ob die Ergebnisse uneingeschränkt auf den Menschen übertragbar sind. Um die Übertragbarkeit beurteilen zu können, ist die Tierspezies relevant. Häufig metabolisieren die Labortierspezies die Arzneimittel schneller als der Mensch. Tiere, welche besonders häufig eingesetzt werden, sind Mäuse und Ratten. Darauf folgen Meerschweinchen, Kaninchen, Vögel und Hunde. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1255)

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Tierversuchen ist in vielen Studien offensichtlich leicht durch anschließende Reproduktion der gleichen Ergebnisse am Menschen zu überprüfen. Viele retrospektive Untersuchungen im Bereich der Arzneimittelforschung beweisen die Reproduktion erwünschter sowie unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln vom Tier auf den Menschen. Während die allgemeine Reproduktionsrate gut ist, tauchen geringe Differenzen bei nicht erwünschten Wirkungen von Arzneimitteln auf. Nicht alle Nebenwirkungen sind bei allen Versuchstierspezies festzustellen. Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel sind bei Nagetieren nicht zu erkennen, dafür jedoch bei anderen Versuchstierspezies, wie zum Beispiel Hunden. Deswegen gilt die Empfehlung unterschiedliche Spezies für Studien zu nutzen. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1256) Auch Überempfindlichkeitsreaktionen können in Tierversuchen nicht nachgewiesen werden, sind aber auch beim Menschen äußerst selten. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1259) In einer Studie, in der unerwünschte Nebenwirkungen von 45 Arzneimitteln untersucht wurden, konnten 64% sowohl beim Menschen als auch beim Tier nachgewiesen werden. Auch bei Prüfung auf Kanzerogenität liefern Tier- und Humandaten weitgehend homogene Ergebnisse. 90% der am Menschen als kanzerogen eingestuft Stoffe zeigten auch eine krebspromovierende Wirkung bei Tierversuchen. Beispielsweise wurden die Stoffe Formalaldehyd, Asbest und Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) zuerst in Tierversuchen als kanzerogen

erkannt. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1257) Falsch positive Ergebnisse (die toxische Wirkung eines Stoffs, die beim Tier nachgewiesen werden kann, beim Menschen aber nicht) sind seltener als falsch negative Ergebnisse (die toxische Wirkung eines Stoffs, die beim Menschen nachgewiesen werden kann, beim Tier aber nicht). (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1259) Auch eine Studie von Hackam/Redelmeier durchsucht die bestehende Literatur auf reproduzierte Ergebnisse aus Tierstudien. Dazu werden 7 führende wissenschaftliche Journale durchsucht. Die Relevanz der Zeitschrift wird nach ihrem Impact Factor beurteilt. Die Journale sind „Science“, „Nature“, „Cell“, „Nature Medicine“, „Nature Genetics“, „Nature Immunology“ und „Nature Biotechnology“. Es werden 500 Tierstudien herausgesucht, die eine präventive oder therapeutische Intervention zum Thema haben. Sie werden aus den Bereichen Molekularbiologie oder Genetik gewählt. Sie werden aus 2000 Artikeln ausgewählt, welche in den Jahren von 1980-2000 veröffentlicht werden. Die Studien müssen mindestens 500 Zitationen haben. Für jede der Tierstudien wird eine korrespondierende Studie am Menschen ausgewählt. Wenn mehrere Studien zu demselben Thema vorliegen, wird die am meisten zitierte Studie ausgewählt. Eine erfolgreiche Reproduktion der Ergebnisse kann nur durch randomisierte Kontrollstudien (RCT) bewiesen werden. (Hackam, Redelmeier, 2006, S. 1731) Von den Tierstudien werden 49% als methodisch qualitativ hochwertig eingestuft. Die Ergebnisse aus Tierstudien können in dieser Untersuchung der Literatur nur zu einem Drittel am Menschen repliziert werden. (Hackam, Redelmeier, 2006, S. 1732)

Würde es Tierversuche nicht geben, müssten schwerste toxische Effekte beim Menschen in Kauf genommen werden müssen. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1259) Um eine weitere Bestätigung der Übertragbarkeit Tier-Mensch, Mensch-Tier zu liefern ist folgendes Beispiel anzuführen: Bei erkrankten Tieren werden alltäglich Arzneimittel eingesetzt, welche für die Humanmedizin entwickelt wurden. Es ist also auch eine Rückübertragung möglich. (Löscher, Marquardt, 1993, S. 1261)

Um die quantitativen Unterschiede von Tier und Mensch (zum Beispiel Körpergewicht oder kalorischer Grundumsatz) zu kompensieren, wird ein sogenanntes Scaling angewendet. (Schneider, Hassauer, Oltmanns, 2002, S. 2) Es gibt dabei verschiedene Scaling Konzepte. Die Scaling Idee beruht auf der Beobachtung, dass es zwischen anatomischen und physiologischen Größen und

dem Körpergewicht regelmäßige, allometrische Beziehungen gibt. (Schneider, Hassauer, Oltmanns, 2002, S. 2) Es gibt ein Scaling nach Körpergewicht, nach Körperoberfläche und nach kalorischem Grundumsatz. (Schneider, Hassauer, Oltmanns, 2002, S. 10) Da das Scaling nach kalorischem Grundumsatz empirischen Auswertungen zufolge die besten Ergebnisse erzielt, scheint dieses Konzept favorisiert. (Schneider, Hassauer, Oltmanns, 2002, S. 11) Um endgültige Empfehlungen aussprechen zu können (beispielsweise zulässige Höchstmengen von Schadstoffen), werden Extrapolationsfaktoren eingesetzt. Sie ergeben sich aus dem Scaling und fungieren als Sicherheitsaufschlag, um ein gesundheitliches Risiko für den Menschen auszuschließen. Die WHO (World Health Organization) sieht einen Sicherheitsfaktor von 10 vor.

(Schneider, Hassauer, Oltmanns, 2002, S. 7)

Tierversuche sind in allen Forschungsbereichen die erste Angriffstelle für Studien, um die Sicherheit für den Menschen gewährleisten zu können. Wenn es um das Thema Alzheimer und Energiereduktion geht, gibt es weitere Gründe, wieso Studien am Menschen problematisch sind. Methodische und ethische Berücksichtigungen sind die Gründe dafür. An erster Stelle steht die spezielle Pathogenese der Alzheimer Erkrankung. Die typische Bildung von Plaques kann nur post-mortem sichtbar gemacht werden. Dabei finden diese Veränderungen schon lange statt, bevor die ersten Symptome von Demenz auftreten. Weiterhin schwierig gestalten sich allgemein Studien der Energiereduktion in einer Gesellschaft, in der das Phänomen des „zu-viel-Essens“ weit verbreitet ist. Epidemiologische Daten aus Dritte Welt Ländern können nicht verwendet werden, weil gleichzeitig gewährleistet sein muss, dass die Nährstoffversorgung trotz Energiereduktion ausreichend ist. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361)

## 6. Recherchearbeit

Im Folgenden soll nachvollziehbar gemacht werden, wie die für diese Arbeit genutzte Literatur gefunden und ausgesucht wird. Die Suchbegriffe werden meist auf Englisch eingegeben, da deutsche Suchbegriffe wenige oder keine Ergebnisse liefern.

Auf der Suche nach allgemeinen Informationen zur Alzheimer Krankheit und ihrer Epidemiologie wird er Suchbegriff „Alzheimer“ bei Google eingegeben. Der 2. Treffer auf der ersten Ergebnisseite führt zur deutschen Alzheimer Gesellschaft, wo die Online Broschüren viele epidemiologische Daten liefern. ([www.deutsche-alzheimer.de](http://www.deutsche-alzheimer.de)) Da bekannt ist, dass das statistische Bundesamt verlässliche Daten und Statistiken zu zahlreichen Themen veröffentlicht, wird die Seite [www.destatis.de](http://www.destatis.de) aufgerufen. Die Suche nach Alzheimer auf der Seite bringt keine Ergebnisse, aber der Suchbegriff Demenz erzielt Treffer. Ebenfalls bei Google führt der Suchbegriff „Alzheimer World Statistics“ zum World Alzheimer Report der Alzheimer's Disease International. Im System der öffentlichen Bücherhallen finden sich einige Treffer für den Suchbegriff Alzheimer. ([www.buecherhallen.de](http://www.buecherhallen.de)) Die Recherche vor Ort in der Zentralbibliothek führt zum Buch „Alzheimer-Demenz“. Im Katalog der HAW Bibliotheken findet sich das Buch „Ernährungsmedizin“ für weitere allgemeine Informationen zum Thema Alzheimer. Im Verlauf der inhaltlichen Recherche wird klar, dass eine Definition von oxidativem Stress nützlich sein wird. Diese findet sich in dem Buch „Toxikologie“, ebenfalls aus der Life Sciences Bibliothek. Gibt man den Suchbegriff „Evidenzbasierte Leitlinien Ernährung“ bei Google ein, stößt man auf die Seite der Deutschen Gesellschaft für Ernährung ([www.dge.de](http://www.dge.de)) und den Artikel „Evidenzbasierte Leitlinien“.

Die weitere Recherchearbeit wird größtenteils im Online Katalog der der U.S. National Library of Medicine von den National Institutes of Health durchgeführt. ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) Die Suchbegriffe „Alzheimer caloric restriction“ ergeben 9 Treffer unter „Free Full Text“ Davon werden 3 Studien ausgewählt: „Caloric restriction attenuates amyloid deposition in middle-aged APP/PS1 mice“, „Regulation of forkhead transcription factor FoxO3a contributes to calorie restriction-induced prevention of Alzheimer's disease type amyloid neuropathology and spatial memory deterioration“ und “Neuronal SIRT1 Activation as a Novel Mechanism Underlying the Prevention of Alzheimer Disease

Amyloid Neuropathology by Calorie Restriction". Die Suchbegriffe "caloric restriction longevity" ergeben 258 Ergebnisse in der "Free Full Text" Suche. Es werden die ersten 2 Ergebnisse als Studien verwendet: "p16(INK4a) suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms" und "Long-Term Effect of Mediterranean-Style Diet and Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity and Oxidative Stress in Overweight Men". Die Suche nach "caloric restriction oxidative stress" unter „Free Full Text“ liefert 2 weitere Studien für diese Arbeit: „Lifelong Calorie Restriction Alleviates Age-Related Oxidative Damage in Peripheral Nerves“ und "Adult - onset, short - term dietary restriction reduces cell senescence in mice". Ebenfalls unter "Free Full Text" ergibt die Suche nach "caloric restriction disease mortality" die Studie: "Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys". Das Stichwort "Alzheimer disease nutrition" zeigt 71 Ergebnisse in der "Free Full Text" Suche; dazu gehören auf der ersten Seite auch "Neuronutrition and Alzheimer's disease" und „Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease“. Der Artikel „Neuronutrition and Alzheimer's disease“ bringt weitere Anhaltspunkte für Suchbegriffe und Schlüsselworte, wenn es um Alzheimer und Ernährung geht. „Alzheimer polyphenols“ in der „Free Full Text“ Suche führt zu dem Artikel „Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds“. Außerdem liefert die Sucheingabe "Weight loss Alzheimer" den Artikel "Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease". Zum Thema der Interspeziesextrapolation werden bei Google scholar als Suchbegriffe „Tierversuch Übertragbarkeit Mensch“ eingegeben. Der erste Artikel „Sind Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbar?“ ist online nicht zugänglich. Nach Rücksprache mit dem HIBS ergibt sich, dass der Artikel über den Online Katalog der Staatsbibliothek aufzurufen ist. Der zweite Treffer der Google scholar Suche ist der Artikel zum maßgerechten Scaling und ist öffentlich zugänglich. Bei den Suchbegriffen „animal research benefits translating“ erscheint als erster Treffer der Artikel „Translating animal research into clinical benefit“, welcher letztendlich für diese Arbeit nicht verwendet wird, aber in den Referenzen auf 2 weitere Artikel hinweist, die in dieser Arbeit zitiert werden: „Surveying the literature from animal experiments“ und „Translation of Research Evidence From

Animals to Humans“. „Long-term calorie restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria“. Dieser Artikel führt über die Referenzen zu einer weiteren Quelle für diese wissenschaftliche Arbeit: „Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle“. Die „Free Full Text“ Suche bei Pubmed nach „Alzheimer diet“ liefert die Artikel „Metabolic Syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer’s disease“, sowie „Health- and disease-related biomarkers in aging research“ als Suchergebnis 49 beziehungsweise 14. In der Pubmed Suche unter „Free Full Text“ unter den Stichworten „Alzheimer’s disease genetics review“ findet sich der Übersichtsartikel „Genetics and biology of Alzheimer’s disease and frontotemporal lobar degeneration“. Die Suche nach „Biomarkers longevity caloric restriction“ erzielt in der „Free Full Text“ Suche 15 Ergebnisse. Das 9. Ergebnis ist der Text „Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial“. Über die Referenzen des Artikels finden sich vier weitere Artikel, die alle über Pubmed zugänglich sind: „The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation and protein carbonylation“ (47), „Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans“ (27), „Long-term calorie restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria“ (48) und „Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle“ (22). Die Stichwortsuche nach „Alzheimer’s disease protective factors review“ unter „Free Full Text“ führt zu dem Artikel „Alzheimer disease: protective factors“. Die Suche bei Google scholar führt unter den Suchbegriffen „caloric restriction aging“ zu einem Übersichtsartikel: „Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans“. In dem Artikel wird das „Biosphere 2“ Experiment erwähnt. Die Google scholar Suche nach „Biosphere 2“ zeigt als 7. Ergebnis den Text „Physiologic changes in humans subjected to severe, selective calorie restriction for two years in biosphere 2: health, aging, and toxicological perspectives“. Die Suche nach „caloric restriction age“ bei Pubmed unter „Free Full Text“ zeigt als 31. Ergebnis den Artikel „Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction and exercise“. Die

Stichwortsuche bei Pubmed nach "caloric restriction lifespan" ergibt unter der "Free Full Text" 146 Ergebnisse. Der Artikel Nr. 10 wird für diese Arbeit verwendet: „Dietary restriction and other lifespan extending pathways converge at the activation of the downstream effector takeout“. Ebenfalls bei Pubmed ergibt die Suche nach "diagnosis of dementia review" unter „Free Full Text“ als 30. Suchergebnis den Übersichtsartikel „New developments in the diagnosis of dementia“. Die Begriffe der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention sind bereits durch Lehrinhalte bekannt. Für eine Definition wird als Suchbegriff „Primärprävention“ bei Google scholar eingegeben. Der dritte Treffer ist ein Artikel der Wiener Zeitschrift für Suchtforschung. Über ihn stößt man auf die Originaldefinition der Commission on Chronic Illness. Der Suchbegriff „Commission on Chronic Illness Prevention“ führt zu den Public Health Reports und damit zu der Definition von Gordon. Die Suche nach „Arzneimittelgesetz“ bei Google führt zu einer pdf Datei des Bundesministeriums der Justiz.

## 7. Zusammenfassung

Da die Alzheimer'sche Erkrankung noch nicht heilbar ist und es noch keine wissenschaftlich gesicherten Präventionsmaßnahmen gibt, ist es wichtig, in diesem Bereich extensiv zu forschen. Besonders in der Prävention liegen momentan große Hoffnungen, denn bisherige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Ernährung eine wichtige Rolle in der Prävention spielen kann. Wenn Alzheimer um nur 5 Jahre verzögert werden könnte, würde die Inzidenz um die Hälfte schrumpfen. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1504) Damit würde nicht nur ein soziales Problem verringert werden, sondern auch ein ökonomisches. Es wird vorausgesagt, dass die Kosten, die durch Demenzerkrankungen entstehen, bis 2030 um 85% ansteigen werden. (Wimo, Prince, 2010, S. 7)

Von den Ernährungsinterventionen kann die energiereduzierte Kost sehr wahrscheinlich ein wichtiger Faktor sein, wenn es um die Prävention von Alzheimer geht. Zahlreiche Studien mit hoher Evidenz können über alle Spezies hinweg diese Bedeutung illustrieren. Die Interventionen, unter anderem an Mäusen, Ratten, Fliegen, Würmern, Affen und Menschen zeigen, dass sowohl kurzfristige als auch langfristige Energiereduktion komplexe Prozesse im Körper auslösen. Damit kann Energiereduktion die durchschnittliche und maximale Lebensdauer verlängern, altersbedingte Erkrankungen hinauszögern und pathologische Veränderungen der Alzheimer Erkrankung verhindern und sogar rückgängig machen. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361)

Ein wichtiger Aspekt, wie Energiereduktion Alzheimer hinauszögern kann, ist durch Verminderung des oxidativen Stresses, wie Opalach et al zeigen. Es kann belegt werden, dass Indikatoren für oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen wie HNE, Tumornekrosefaktor-alpha, Makrophagen und ubiquitin-reaktive Proteine unter Energiereduktion stark vermindert werden. (Opalach et al, 2010, S. 68)

Oxidativer Stress und Entzündungsreaktionen greifen die Neuronen an, welche aufgrund der mehrfach ungesättigten Fettsäuren besonders anfällig für Lipidperoxidation sind. (Opalach et al, 2010, S. 65) Viele weitere Studien unterstützen diese Ergebnisse, unter anderem von Heilbronn et al, Wang et al, Zainal et al und Esposito et al. Heilbronn et al zeigen, dass bei einer energiereduzierten Ernährung der Grundumsatz sinkt und der Körper im „Spar-Modus“ arbeitet. Die Absenkung des Metabolismus geht über das Level hinaus, bei dem die Absenkung allein durch den Verlust von Gewicht erklärt werden kann.



Es findet also eine metabolische Adaption statt. Einerseits wird so der Alterungsprozess von Zellen verzögert, (Heilbronn et al, 2006, S. 1544) andererseits werden ROS vermindert produziert, welche ein Produkt des Energiestoffwechsels sind. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 363) Dieses hat wiederum Auswirkungen auf das Auftreten von Erkrankungen im Alter wie Demenz und Alzheimer. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544) Aber Alzheimer wird nicht nur durch einen verzögerten Alterungsprozess verhindert, wie die Studie von Mouton et al zeigt. Dort kann bewiesen werden, dass Energiereduktion die Aggregation von Beta-Amyloid um ein Drittel bei Mäusen senkt, welche das APP oder PS1 Gen haben. (Mouton et al, 2009, S. 184) Wie dies geschieht, zeigt der Einfluss des Proteins SIRT1. Den Zusammenhang untersuchen Qin et al an transgenen APP Mäusen. SIRT1 wird durch Energiereduktion im Gewebe freigesetzt und trägt zu den metabolischen Veränderungen unter Energiereduktion bei. (Qin et al, 2006, S. 21745) Die Studie zeigt, dass die Konzentration von SIRT1 in den Mäusen durch Energiereduktion erhöht wird. In vitro Untersuchungen ergeben die Erklärung, wie die Entstehung der Alzheimer Erkrankung beeinflusst wird. SIRT1 fördert den nicht amyloidogenen Stoffwechselweg von APP mittels erhöhter Aktivität der alpha-Sekretase. Die Expression des ROCK1 Enzyms wird gleichzeitig herabreguliert. (Qin et al, 2006, S. 21753)

Es gibt noch viel Forschungsbedarf, um die dazu beitragenden Mechanismen vollends zu klären. Aus diesen Ergebnissen können sich neue Ansätze für medikamentöse oder ernährungstherapeutische Interventionen, im Zusammenhang mit Alzheimer, ergeben.

Wie genau eine Ernährungsintervention in der Praxis aussehen kann und muss, ist noch nicht geklärt. Die langfristige Umsetzung einer stark energiereduzierten Kost erfordert ein hohes Commitment. Beispiele für Fragestellungen, die in Zukunft geklärt werden müssen, sind:

- Wie hoch muss die Energiereduktion sein, um Erfolge zu bringen?
- Wann muss die Energiereduktion angesetzt werden?
- Wie lange muss sie andauern, um Erfolge zu bringen?
- Wie sicher und erfolbringend ist der Einsatz von Supplementen, wenn er nötig ist, um eine optimale Nährstoffversorgung zu gewährleisten?
- Wie kann mit dem Thema Energiereduktion umgegangen werden, wenn die Gefahr von Untergewicht oder Anorexia nervosa besteht?

Auch die unerwünschten Begleiterscheinungen müssen näher erforscht werden. Während die meisten Studien keine negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Fertilität berichten, gibt es dort möglicherweise ein Risiko. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361)

Zuletzt bleibt auch die ethische Fragestellung nach einer Frühtestung auf die „Alzheimer Gene“ APP und PS1. Die Maßnahme der Energiereduktion wird verstärkt gerechtfertigt bei dem Vorhandensein eines dieser Gene. Durch Früherkennung werden eine frühe Intervention und bessere Erfolgschancen möglich gemacht. Doch wenn der Stand der Forschung keine realen Erfolgschancen zur Prävention und Therapie der Erkrankung versprechen kann, ist es ethisch fragwürdig, ob eine Frühtestung auf das Alzheimer Gen empfohlen werden kann.

## 8. Abstract

As of today, there is no cure for Alzheimer's disease (AD). This illustrates, that there is a great need for research. Hope lies in the prevention, rather than therapy of the disease. If the onset of Alzheimer's disease was delayed for only 5 years, its incidence across the world would be decreased by 50%. (Pasinetti, Eberstein, 2008, S. 1504) If this could be achieved, not only would a social problem be relieved, but also an economical one. Statistics say, that costs, provoked by all illnesses of dementia, will increase by 85% until 2030 alone. (Wimo, Prince, 2010, S. 7)

Of all the interventions by nutrition, caloric restriction can be an important factor in the prevention of Alzheimer's. Numerous studies of high evidence prove its effectivity across different species. Interventions on mice, rats, flies, worms, monkeys and humans, among others, show, that short-term as well as long-term calorie restriction induces complex processes in the body. By those, caloric restriction can increase average and maximum life span, prolong the appearance of illnesses caused by age and prevent and even reverse pathological changes of Alzheimer's disease. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361)

An important mechanism how caloric restriction can alleviate Alzheimer is by reduction of oxidative stress, as Opalach et al show. (Opalach et al, 2010, S. 68) Oxidative stress and inflammation damage neurons, which are susceptible to lipidperoxidation because of their polyunsaturated fatty acids. (Opalach et al, 2010, S. 65) Heilbronn et al show that an energy reduced diet lowers the metabolic rate and the body is working more economically. The decrease in metabolism rises above the level, where it can be explained alone by a reduction in body weight and metabolizing mass. A metabolic adaptation is evident. The results are twofold. For one, senescence of cells is delayed. (Heilbronn et al, 2006, S. 1544) Also, the production of ROS is minimized, as they are a product of energy metabolism. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 363) But the prevention of Alzheimer's not only works by a prolonged aging process, as a study by Mouton et al illustrates. This proves that caloric restriction also decreases the aggregation of beta-amyloid by one third in APP and PS1 mice. (Mouton et al, 2009, S. 184) The influence of the protein SIRT1 shows, how exactly this works. Qin et al research the relationship in transgenic APP mice. SIRT1 is released under caloric restriction in tissues and promotes metabolic adaptation when dieting. (Qin et al,

2006, S. 21745) The study shows an increased level of SIRT1 in the mice through energy reduction. Further in vitro studies provide the explanation how the development of Alzheimer's disease is influenced. SIRT1 promotes the non-amyloidogenic pathway through increased alpha-secretase activity and decreased expression of the ROCK1 enzyme. (Qin et al, 2006, S. 21753)

Extensive research is necessary to help understand the mechanisms involved. The results might illuminate new ways for medical and nutrition-based therapeutic interventions in conjunction with AD. How exactly a nutrition-based intervention can come to life in a practical sense is not yet apparent. The long-term administration of heavily energy-reduced diet calls for high commitment. Some examples for questions that need answering are:

- How high does the calorie reduction need to be to show effects?
- When must the intervention start to show effects?
- For how long does the intervention need to be executed to show effects?
- How safe and successful is the use of supplements, when its necessity arises to ensure optimal nutrient intake?
- How can caloric restriction be made to be a successful treatment of Alzheimer disease, when there is the risk of underweight or anorexia nervosa?

Even more so, the unwanted side effects need to be researched further. Most studies do not show negative consequences of caloric restriction to fertility and reproduction functions, but there might be that risk. (Heilbronn, Ravussin, 2003, S. 361)

As a final issue ethical considerations in early testing for the Alzheimer genes, APP and PS1, need to be mentioned. An intervention by caloric restriction is especially justified, if one of the genes is expressed. By early testing a timely intervention promises better chances of success in Alzheimer treatment. On the other hand, the research up until now cannot promise real success in healing Alzheimer's disease. So keeping in mind the impact an Alzheimer diagnosis will have on a patient, early testing for the genes is ethically controversial.

## V) Literaturverzeichnis

### Va) Internetquellen

Bundesministerium der Justiz (2010): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG), URL: [http://bundesrecht.juris.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](http://bundesrecht.juris.de/amg_1976/BJNR024480976.html) [Stand: 04.07.11]

Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2010): Das Wichtigste über die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzformen, Ein kompakter Ratgeber, URL: [www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/Broschueren/das\\_wichtigste\\_2010\\_11.pdf](http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/Broschueren/das_wichtigste_2010_11.pdf) [Stand: 11.02.11]

Deutsche Alzheimer Gesellschaft (2010): Das Wichtigste, Die Epidemiologie der Demenz, URL: [www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/Factsheet01\\_10.pdf](http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/Factsheet01_10.pdf) [Stand: 11.02.11]

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2010): Evidenzbasierte Leitlinien, URL: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1097> [Stand: 04.07.11]

Schneider, K./ Hassauer, M./ Oltmanns, J. (2002): Überprüfung der maßgerechten Übertragung (Scaling) von Schadstoffdosen aus Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation), URL: <http://www.apug.de/archiv/pdf/scaling.pdf> [Stand: 04.07.11]

Statistisches Bundesamt (2002): Pressemitteilung Nr.280 vom 11.08.2010, Hohe Kosten durch Demenz und Depressionen, URL: [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/08/PD10\\_\\_280\\_\\_23631.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2010/08/PD10__280__23631.psml) [Stand: 11.02.11]

### Vb) Zeitschriften

Bevilacqua, L./ Ramsey, J./ Hagopian, K./ Weindruch, R./ Harper, M. (2005): Long-term caloric restriction increases UCP3 content production in rat skeletal muscle mitochondria but decreases proton leak and reactive oxygen species, in: American J Physiol Endocrinol Metab, Jahrgang 289, S. 429-438

Colman, R./ Anderson, R./ Johnson, S./ Kastman, E./ Kosmatka, K./ Beasley, T./ Allison, D./ ERuzen, C./ Simmons, H./ Kemnitz, J./ Weindruch, R. (2009): Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys, in: Science, Jahrgang 325, Nr. 5937, S. 201-204

Dandona, P./ Mohanty, P./ Ghanim, H./ Aljada, A./ Browne, R./ Hamouda, W./ Prabhala, A./ Afzal, A./ Garg, R. (2001): The Suppressive Effect of Dietary Restriction and Weight Loss in the Obese on the Generation of Reactive Oxygen Species by Leukocytes, Lipid Peroxidation, and Protein Carbonylation, Jahrgang 86, Nr. 1, S. 355-362

Eschweiler, G./ Leyhe, T./ Klöppel, S./ Hüll, M. (2010): New Developments in the Diagnosis of Dementia, in: Dtsch Ärztebl Int, Jahrgang 107, Nr. 39, S. 677-683

Esposito, K./ Di Palo, C./ Maiorino, M./ Petrizzo, M./ Bellastella, G./ Siniscalchi, I./ Giugliano, D. (2010): Long-Term Effect of Mediterranean-Style Diet and Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity and Oxidative Stress in Overweight Men, in: Cardiology Research and Practice, Jahrgang 2011, S. 1-5 der pdf Datei, herunterzuladen auf <http://www.sage-hindawi.com/journals/crp/2011/293916/> [Stand: 04.07.11]

Fontana, L./ Meyer, T./ Klein, S./ Holloszy, J. (2004): Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans, in: PNAS, Jahrgang 101, Nr. 17, S. 6659-6663

Galikova, M./ Flatt, T. (2010): Dietary restriction and other lifespan extending pathways converge at the activation of the downstream effector takeout, in: Aging, Jahrgang 2, Nr. 7, S. 387-389

Galimberti, D./ Scarpini, E. (2010): Genetics and Biology of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration, in: International Journal of Exp Medicine, Jahrgang 3, Nr. 2, S. 129-143

Gordon, R. (1983): An Operational Classification of Disease Prevention, in: Public Health Reports, Jahrgang 98, Nr. 2, S. 107-109

Hackam, D./ Redelmeier, D. (2006): Translation of Research Evidence From Animals to Humans, in: JAMA, Jahrgang 296, Nr. 14, S. 1731-1734

Heilbronn, L./ Jonge, L./ Frisard, M./ DeLany, J./ Meyer, D./ Rood, J./ Nguyen, T./ Martin, C./ Volaufova, J./ Most, M./ Greenway, F./ Smith, S./ Williamson, D./ Deutsch, W./ Ravussin, E. (2006): Effect of 6-mo. calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation and oxidative stress in overweight subjects, in: JAMA, Jahrgang 295, Nr. 13, S. 1539-1548

Heilbronn, L./ Ravussin, E. (2003): Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans, in: Am J Clin Nutr, Jahrgang 78, S. 361-369

Herrmann, N./ Gauthier, S. (2008): Diagnosis and treatment of dementia: Management of severe Alzheimer disease, in: CMAJ, Jahrgang 179, Nr. 12, S. 1279-87

Joseph, J.A. et al (2005): Reversing the deteriorious effects of aging on neuronal communication and behaviour: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds, in: The American Journal of Clinical Nutrition, Jahrgang 81, S. 313-316

Lemon, R./ Dunnet, S. (2005): Surveying the literature from animal experiments,in: BMJ, Jahrgang 330, Nr. 7498

Löscher, W. / Marquardt, H. (1993): Sind Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen übertragbar?, in: Deutsche medizinische Wochenschrift, Jahrgang 118, S.1254-1263

Mouton, P./ Chachich, M./ Quigley, C./ Spangler, E./ Ingram, D. (2009): Caloric restriction attenuates amyloid deposition in middle-aged APP/PS1 mice, in: Neurosci Lett., Jahrgang 464, Nr. 3, S. 184-187

Nourhashemi, F./ Gillette-Guyonnet, S./ Andrieu, S./ Ghisolfi, A./ Ousset, P./ Grandjean, H./ Grand, A./ Pous, J./ Velas, B./ Albareda, J. (2000): Alzheimer's disease: protective factors, in: American Journal of Clinical Nutrition, 71, S. 643-649

Opalach, K./ Rangraju, S./ Madorsky, I./ Leewenburgh, C./ Noterpek, L. (2010): Lifelong Caorie Restriction Alleviates Age-Related Oxidative Damage in Peripheral Nerves, in: Rejuvenation Research, Jahrgang 13, Nr. 1, S. 64-74

Pasinetti, G. M./ Eberstein, J. A. (2008): Metabolic Syndrome and the Role of Dietary Lifestyles in Alzheimer's Disease, in: Journal of Neurochemistry, Jahrgang 106, Nr. 4, S. 1503-1514

Poehlman, E.T. / Dvorak, R.V.(2000): Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease, in: The American Journal of Clinical Nutrition, Jahrgang 71, S. 650-655

Qin, W./ Yang, T./ Ho, L./ Zhao, Z./ Wang, J./Chen, L./ Zhao, W./ Thiyagarajan, M/ MacGrogan, D./ Rodgers, J./ Puigserver, P./ Sadoshima, J./ Deng, H./ Pdrini, S./ Gandy, S./ Sauve, A./ Pasinetti, G. (2006): Neuronal SIRT1 Activation as a Novel Mechanism Underlying the Prevention of Alzheimer Disease Amyloid Neuropathology by Calorie Restriction, in: The Journal of Biological Chemistry, Jahrgang 281, Nr. 31, S. 21745-21754

Qin, W./ Zhao, W./ Ho, L./ Wang, J./ Walsh, K./ Gandy, S./ Pasinetti, G. (2008): Regulation of forkhead transcription factor FoxO3a contributes to calorie restriction-induced prevention of Alzheimer's diseasetype amyloid neuropathology and spatial memory deterioration, in: Ann N Y Acad Sci, Jahrgang 1147, S. 335-347

Ramesh, B./ Sathyanarayana Rao, T./ Prakasam, A./ Sambamurti, K./ Jagannatha Rao, K. (2010): Neuronutrition and Alzheimer's disease, in: Journal of Alzheimer's disease, Jahrgang 19, Nr. 4, S. 1123-1139

Schneider, E. L. et al zitiert nach Nourhashemi, F. et al (2000): Alzheimer's disease: protective factors, in: American Journal of Clinical Nutrition, Jahrgang 71, S. 643-649

Thompson, H./ Voss, J. (2009): Health- and Disease-Related Biomarkers in Aging Research, in: Res Gerontol Nurs., Jahrgang 2, Nr. 2, S. 137-148

Valdez, G./ Tapia, J./ Kang, H./ Clemenson, G./ Gage, F./ Lichtman, J./ Sanes, J. (2010): Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction in: PNAS, Jahrgang 107, Nr. 33, S. 14863-14868

Walford, R./ Mock, D./ MacCallum, T./ Laseter, J. (1999): Physiologic Changes in Humans Subjected to Severe, Selective Calorie Restriction for Two Years in Biosphere 2: Health, Aging and Toxicological Perspectives, in: Toxicological Sciences, Jahrgang 25, Supplement, S. 61-65

Wang, C./ Maddick, M./ Miwa, S./ Jurk, D./ Czapiewski, R./ Saretzki, G./ Langie, S./ Godschalk, R./ Cameron, K./ von Zglinicki, T. (2010): Adult - onset, short - term dietary restriction reduces cell senescence in mice, in: AGING Journal, Jahrgang 2, Nr. 9, S. 555-566

Wimo, A./ Prince, M. (2010): World Alzheimer's Report 2010, The Global Economic Impact of Dementia, Alzheimer's Disease International, als pdf Datei herunterzuladen auf <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010ExecutiveSummary.pdf> [Stand: 04.07.11]

Zainal, T./ Oberley, T./ Allison, D./ Szweda, L./ Weindruch, R. (2000): Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle, in: FASEB Journal, Jahrgang 14, S. 1825-1836

## **Vc) Monographien und Sammelwerke**

Hampel, H./ Padberg, F./ Möller, H. (2003): Alzheimer-Demenz, Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Wahrburg, O/ Assmann, G. (2004): Antioxidantien und KHK, in: Biesalski, H./ Fürst, P./ Kasper, H./ Kluthe, R./ Pöler, W./ Puchstein, C./ Stähelin, H. (Hrsg.), Ernährungsmedizin, Stuttgart: Thieme Verlag, S. 392-393

Younes, M. (1994): Freie Radikale und Reaktive Sauerstoffspezies, in: Marquardt, H./ Schäfer, S. (Hrsg.), Lehrbuch der Toxikologie, Mannheim: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 94-95



## **VI) Abbildungsverzeichnis**

### **Abb. 1: Anzahl von Demenzerkrankten**

Wimo, A./ Prince, M. (2010): World Alzheimer's Report 2010, The Global Economic Impact of Dementia, Alzheimer's Disease International, S. 2 der pdf Datei, herunterladen auf <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010ExecutiveSummary.pdf> [Stand: 04.07.11]

### **Abb. 2: Immunhistochemische Darstellung von Plaques**

Hampel, H./ Padberg, F./ Möller, H. (2003): Alzheimer-Demenz, Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 54

### **Abb. 3: Übersichtsmodell der pathophysiologischen Mechanismen von Alzheimer**

Hampel, H./ Padberg, F./ Möller, H. (2003): Alzheimer-Demenz, Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, S. 63

### **Abb. 4: Prozentuale Anzahl der Affen ohne altersbedingte Erkrankungen**

Colman, R./ Anderson, R./ Johnson, S./ Kastman, E./ Kosmatka, K./ Beasley, T./ Allison, D./ ERuzen, C./ Simmons, H./ Kemnitz, J./ Weindruch, R. (2009): Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys, in: Science, Jahrgang 325, Nr. 5937, Anhang, S. 7 der pdf Datei, herunterladen auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812811/> [Stand: 04.07.11]

### **Abb. 5: Die Beziehung von SIRT1 und Ablagerung von Beta-Amyloid**

Qin, W./ Yang, T./ Ho, L./ Zhao, Z./ Wang, J./ Chen, L./ Zhao, W./ Thiyagarajan, M/ MacGrogan, D./ Rodgers, J./ Puigserver, P./ Sadoshima, J./ Deng, H./ Pdrini, S./ Gandy, S./ Sauve, A./ Pasinetti, G. (2006): Neuronal SIRT1 Activation as a Novel Mechanism Underlying the Prevention of Alzheimer Disease Amyloid Neuropathology by Calorie Restriction, in: The Journal of Biological Chemistry, Jahrgang 281, Nr. 31, S. 21753

## VII) Tabellenverzeichnis

**Tab. 1: Studienübersicht** erstellt von Gesa Günther

**Tab. 2: Übersicht der Evidenzgrade** Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2010): Evidenzbasierte Leitlinien, URL: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1097> [Stand: 04.07.11]

**Tab. 3: Einordnung der Studien nach Evidenzgraden** erstellt von Gesa Günther

## **VII) Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

**Tab. 1: Studienübersicht**

Nr	Studie	Thema	Stichprobengröße n	Spezies	Erhobene Daten, Parameter	Energie- reduktion	Dauer d. Energie- reduktion	Jahr d. Veröffent- lich- ung
1	Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys	CR und Altersbedingte Erkrankungen, Sterblichkeit, Lebensdauer	46 männliche, 30 weibliche, gleiche Verteilung auf 2 Gruppen → n = 76	Affe	Nahrungsaufnahme, Gewicht, Körperzusammensetzung, Serum Analyse, Glucose Regulation, Energieumsatz, EKG, Blutdruck, Gehirn MRI, Radiographie, endokrine Profile	30%	20 Jahre	2009
2	Attenuation of age-related changes in mouse neuromuscular synapses by caloric restriction and exercise	CR und altersbedingte Veränderungen an den Synapsen	?	Maus	Struktur von Synapsen, (motorischen Endplatten)	40%	?	2010
3	Lifelong Calorie Restriction Alleviates Age-Related Oxidative Damage in Peripheral Nerves	CR und altersbedingte, oxidative Schäden an den peripheralen Nerven	3 für jede der 4 Altersgruppen →n = 12	Ratte	Ubiquitin-reaktive Proteine, MDA, HNE, TNF-alpha, NF-KB, phospho-IKB, Makrophagen	40%	?	2010

4	Effect f 6-mo calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation and oxidative stress an overweight subjects	Auswirkungen von CR auf oxidativen Stress und Metabolismus	12 für jede der 4 Gruppen → n = 48	Mensch	Körperzusammensetzung, DHEAS, Glucose, Insulin, carbonylierte Proteine, DNA Schäden, Energieumsatz, Körpertemperatur	25%	6 Monate	2006
5	Caloric restriction attenuates amyloid deposition in middle-aged APP/ PS1 mice	CR und Ablagerung von Beta-Amyloid, Alzheimer	6-8 für jede der 2 Gruppen → n = 14	Maus	Computer Stereologie, $\beta$ -Amyloid Ablagerung, Körpergewicht,	40%	18 Wochen	2009
6	Adult - onset, short - term dietary restriction reduces cell senescence in mice	CR und Zell Seneszenz, Alterungsprozess	45 für jede der 2 Gruppen → n =90	Maus	Autofluoreszenz (AGEs), Nitrotyrosin, H <sub>2</sub> O, 8-oxod-G, Telomerlänge, HNE, $\beta$ -Galaktosidase	26%	3 Monate	2010
7	Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle	CR und altersbedingte Oxidative Schäden im Skelettmuskel	12-13 für jede der 2 Interventionsgruppen plus 27 zur Beobachtung, → n = 52	Affe	Immunogold EM, HNE-modifizierte Proteine, Dinitrophenol, Carbonyl-Level, Nitrotyrosin, Aldehyde der Lipidperoxidation,	30%	10 Jahre	2000

8	Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans	CR und Atherosklerose	18 für jede der 2 Gruppen → n = 36	Mensch	Serum Lipide, BMI, Lipoproteine, Nüchternplasmagluco­se, Insulin, Blutdruck, C-reaktives Protein, PDGF-AB, Körperzusammensetzung, IMT	?	6 Jahre	2003
9	Long-Term Effect of Mediterranean-Style Diet and Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity and oxidative stress in Overweight Men	CR und Langlebigkeit und Oxidativer Stress	90 Männer für die mediterrane Ernährung, davon 52 Energiereduktion, 102 für die Vergleichsgruppe → n = 192	Mensch	BMI, Insulin, Adiponektin, Glucose, 8-iso.PGF <sub>2a</sub> , Cholester­ol, Blutdruck	?	2 Jahre	2010

10	The Suppressive Effect of Dietary Restriction and Weight Loss in the Obese on the Generation of Reactive Oxygen Species by Leucozytes, Lipid Peroxidation, and Protein Carnonylation	CR und oxidativer Stress	9 für die CR Gruppe, 12 für die Kontrollgruppe, → n = 21	Mensch	MNC, PMN, ROS, carbonylierte Proteine, Tyrosine, TNF-alpha, BMI, TBARS, HODE	1000 Cal	12 Wochen	2001
11	Long-term caloric restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria	CR und oxidativer Stress	6-7 Ratten für jede der 2 Gruppen → n = 13	Ratte	Körperzusammensetzung Körpergewicht, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Produktion, Protonen Leck, ROS Produktion, TBARS, Sauerstoffverwertung, UCP3	40%	12-18 Monate	2005

12	p16 <sup><i>INK4a</i></sup> Suppression by Glucose Restriction Contributes to Human Cellular Lifespan Extension through SIRT1-Mediated Epigenetic and Genetic Mechanisms	CR und Langlebigkeit	?	in vitro: Fibroblasten	Zellteilungen, max. Lebensdauer, p16, Chromatin, SIRT1, Akt/p70S6K1, $\beta$ -Galaktosidase, phosphoryliertes Rb	?	bis zum Zelltod	2011
13	Neuronal SIRT1 Activation as a Novel Mechanism Underlying the Prevention of Alzheimer Disease Amyloid Neuropathology by Caloric Restriction	CR und Ablagerung von Beta Amyloid, Alzheimer	?	Maus, in vitro	Gewicht, H4-k16Ac, NAD <sup>+</sup> , NAM, SIRT1, ROCK1	30%	6 Monate	2006



14	Regulation of forkhead transcription factor FoxO3a contributes to calorie restriction-induced prevention of Alzheimer's disease type amyloid neuropathology and spatial memory deterioration	CR und Ablagerung von Beta Amyloid, Alzheimer	?	Maus, in vitro	SIRT1, ROCK1, FoxO3a, Glucose, kognitive Leistungsfähigkeit (Labyrinth)	30%	6 Monate	2008
15	Physiologic Changes in Humans Subjected to Severe, Selective Calorie Restriction for Two Years in Biosphere 2: Health, Aging and Toxicological Perspectives	CR und Alterungsprozesses	n = 8	Mensch	Lipide, Glucose, Insulin, Renin, glykosyliertes Hämoglobin, DHEA, EKG, Urinanalyse, Röntgenbilder, Spirometrie	1800 – 2000 kcal	2 Jahre	1999