

Bachelorthesis

Zur Erlangung des wissenschaftlichen Grades

Bachelor of Science

Rehabilitationspsychologie

Zum Thema

Alzheimer Demenz

**Ein Abriss des derzeitigen Forschungsstandes in Bezug
auf die Bedeutung primärpräventiver Interventionen**

eingereicht am

**Fachbereich Angewandte Humanwissenschaften
Hochschule Magdeburg-Stendal, Standort Stendal**

Erstprüfer: Prof. Dr. Kraus

Zweitprüfer: Prof. Dr. Wendel

eingereicht von

Evelyne Andrea Finger (Matrikel 20092601)
14669 Ketzin OT Zachow, Wachower Weg 1
Tel. 033233/82089; E-Mail: Evelynea@web.de

**“Sed omni membrorum damno major dementia,
quae nec nomina servorum
nec vultum agnoscit amici,
cum quo praeterita caenavit nocte,
nec illos quos genuit, quos eduxit.”**

(D. Junius Juvenalis, 1-2. Jh. n. Chr., Satira X., Zeile 232-236)

**„Doch über jeglichen Gliederverlust geht Blödsinn,
welche die Namen sämtlicher Sklaven vergisst,
nicht kennet die Mienen des Freundes,
der in vergangener Nacht ihm Genosse des Mahls,
noch jene, die er erzeugt und erzog.“**

(Übersetzung Eduard Caspar Jacob von Siebold, 1858)

Inhaltsverzeichnis

I Verzeichnis verwendeter Tabellen

II Verzeichnis relevanter Abkürzungen

1	Einleitung	8
2	Alzheimer Demenz.....	9
2.1	Geschichtliche Aspekte	11
2.2	Definition, Symptomatik und Verlauf	13
2.3	Prävalenz und Inzidenz	14
2.4	Diagnostik und Therapie	16
3	Zugrunde liegende theoretische Annahmen zur Kausalität.....	19
3.1	Diffuser und neuritischer Plaque	20
3.2	Hyperphosphorylierte Form des tau-Proteins.....	22
3.3	Inflammationen.....	23
3.4	Vaskuläre Ereignisketten.....	25
3.5	Hypothese der freien Radikale - oxidativer Stress	26
3.6	AD-keine Krankheit, sondern Alterungsprozess.....	27
4	Risikofaktoren	29
4.1	Genetische Ausstattung	30
4.2	Metabolische und kardiovaskuläre Faktoren	32
4.2.1	Cholesterinspiegel	32
4.2.2	Blutzucker.....	33
4.2.3	Homocystein.....	34

4.2.4	Bluthochdruck.....	35
4.3	Aspekte der Lebensführung	37
4.3.1	Mangel an körperlicher und geistiger Aktivität	37
4.3.2	Ungesunde Ernährung.....	40
4.3.3	Subjektiv empfundener Disstress	41
4.3.4	Fehlende oder wenig soziale Kontakte	42
4.4	Depressionen	44
5	Die Suche nach neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Primärprävention	45
5.1	Auswirkungen regelmäßiger sportlicher Aktivität.....	45
5.1.1	Definition aerobe, dynamische Dauerleistungen.....	47
5.1.2	Sport und Expression neurotropher Faktoren	48
5.1.3	Bedeutung für die Bildung von Monoaminen	49
5.1.4	Relation Sport und zerebrale Gefäßneubildung.....	50
5.1.5	Körperliche Aktivität und adulte Neurogenese.....	51
5.1.6	Sport und Intensivierung der Hirndurchblutung	53
5.2	Einflüsse der Ernährung am Beispiel von:.....	53
5.2.1	Vitaminen.....	55
5.2.2	Ungesättigte Fettsäuren	58
5.3	Zur Bedeutung geistiger Aktivität	61
5.3.1	Definition.....	62
5.3.2	Zur Möglichkeit einer zerebralen Reservekapazität	62
5.3.3	Zur Möglichkeit des neuroprotektiven Effekts	65

5.4	Aspekte sozialer Kontakte.....	66
5.4.1	Psychosoziale Effekte.....	67
5.4.2	Neurobiologische- und physiologische Effekte	68
5.5	Reduktion von subjektiv empfundenem Disstress.....	69
6	Zusammenfassung.....	71
7	Literaturverzeichnis	73
8	Anhangverzeichnis.....	90
9	Eidesstattliche Versicherung.....	94

I Verzeichnis verwendeter Tabellen

Tabelle 1: Genetische Prädispositionen

II Verzeichnis relevanter Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AChE	Acetylcholinesterasehemmer
ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Alzheimer Demenz
APP	Amyloidpräkursorprotein
Aß	Beta-Amyloid-Plaques
BADL	Bristol Activities of Daily Living Scale
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DKV	Deutsche Krankenversicherung
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
e	epsilon
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	Low Density Lipoprotein
MCI	mild cognitive impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NFT	neurofibrillare Tangles
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
ROS	reactive oxygen species
TFDD	Test zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung
tHcy	total Homocysteine
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Veränderte sozioökonomische und umweltbedingte Faktoren und wissenschaftliche Fortschritte haben zur Folge, dass immer mehr Menschen älter werden. Entsprechend des Berliner Instituts für Bevölkerung und Entwicklung (Abb. 1) lag beispielsweise die durchschnittliche Lebenserwartung 1904 in Deutschland für Männer bei 46,4 und für Frauen bei 52,5 Jahren. Im Gegensatz dazu haben bereits 2004 männliche Neugeborene eine durchschnittliche Lebenserwartung von 81,7 und weibliche von 87,8 Jahren.

Auch wenn diese Zahlen geringfügig von denen anderer Statistiken abweichen (Stiftung Weltbevölkerung, Abb. 2), lassen sie dennoch die darin steckende Problematik vieler früh entwickelter Industrieländer sehr deutlich erkennen. Die Problematik einer zunehmend alternden Bevölkerung, die jede Gesellschaft vor neue Herausforderungen stellt. Herausforderungen, die sich in altersassoziierten Krankheiten widerspiegeln und mit schweren gesundheits- und sozialpolitischen Folgen verbunden sind. Herausforderungen basierend auf einem demografischen Wandel (DKV, Abb. 3), welcher sich in einer rückläufigen Geburtenrate und einer hohen Lebenserwartung begründet. Darüber hinaus jedoch auch moralische Herausforderungen, Aspekte, wie dem Altern gesamtgesellschaftlich begegnet wird, insbesondere den Menschen denen ein „erfolgreiches Altern“ (Dammann, 2009, S. 37) nicht gelingt, welche Bedeutung einer vollkommenen körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit beigemessen und wie gesellschaftlich mit Menschen umgegangen wird, die der Norm dieser Leistungsfähigkeit nicht oder nicht mehr entsprechen.

Mit weltweit ca. 35,6 Millionen Erkrankten (WHO 2012) stellt die Demenz eine der häufigsten und im Wesentlichen überwiegend altersassoziierte Erkrankung dar. Eine Erkrankung, die nach derzeitigem wissenschaftlichem Erkenntnisstand nicht heilbar ist und sich nicht wirklich aufhalten lässt (vgl. Whitehouse, 2009). In diesem Sachzusammenhang ergeben sich Fragen in Bezug auf eine Vielzahl von differenziert zu sehenden Teilaspekten. Insbesondere dem Aspekt, was der noch gesunde Mensch tun kann, um Demenzerkrankungen primärpräventiv zu begegnen. Primärpräventive Begegnung heißt in diesem Sinne nicht, dass es (derzeit) generell möglich sein wird, diese Erkrankung vorzubeugen, jedoch scheint es möglich, deren Krankheitsbeginn um einige Jahre hinauszuschieben. Dies könnte bedeuten, dass mittels primärpräventiver Maßnahmen jede dritte

Demenz verhindert werden könnte (vgl. Ritchie, 2010). Entsprechend der These der komprimierten Morbidität würde dies bedeuten, dass die menschliche Lebensspanne zwar rein biologisch auf durchschnittlich 85 Jahre begrenzt scheint, jedoch der Beginn einer Alzheimer Demenz sich soweit ins Alter hinein verschieben lasse, als es der Lebenserwartung entspricht.

In diesem Sachzusammenhang wird klar, dass das wissenschaftliche Interesse in Bezug auf primärpräventive Interventionen in den letzten Jahren stark zugenommen hat und bereits heute ein breites Spektrum differenzierter Forschungsansätze umfasst, die nicht in jedem Fall unumstritten sind. Dennoch haben diese Forschungen eine Vielzahl möglicher primärpräventiver Faktoren aufgezeigt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung primärpräventiver Interventionen in Bezug auf die Demenz vom Typ Alzheimer (AD) zu ergründen. In diesem Zusammenhang werden geschichtliche Aspekte vorgestellt und theoretische Annahmen zur Kausalität der AD, sowie deren derzeitige medikamentöse Therapieoptionen diskutiert, um, daran anschließend, entsprechende Ergebnisse derzeitiger wissenschaftlicher Forschungen in Bezug auf primärpräventiver Interventionen gegenüber zu stellen und in ihrer tatsächlichen Bedeutung werten zu können.

Grundlage nachfolgender Arbeit ist sowohl zeitgenössische als auch klassische fachwissenschaftliche Literatur.

2 Alzheimer Demenz

Im Jahre 1906 habe ich einen Fall von Erkrankung des präsenilen Alters beschrieben, welcher während des Lebens ein von den bekannten Krankheiten abweichendes Bild bot und bei der mikroskopischen Untersuchung Veränderungen in der Hirnrinde aufwies, die damals noch unbekannt waren. Hinsichtlich der klinischen Erscheinung war eigenartig eine rasch sich entwickelnde und in tiefsten Graden fortschreitende Verblödung, wobei sich von vornherein Andeutungen verschiedener Herdsymptome, besonders aphasischer und asymbolischer Art bemerkbar machten. Da keine Krankheitssymptome vorhanden waren, welche an eine Herderkrankung denken ließen, keine Anhaltspunkte für eine paralytische, luetische oder arteriosklerotische Erkrankung sprachen und eine senile

Demenz ausgeschlossen schien, da die Kranke erst 56 Jahre alt war und das klinische Bild sehr erheblich von dem der Dementia senilis abwich, war der Fall nicht unter die bekannten Krankheiten einzureihen (Alzheimer 1906, S. 356).

Auch wenn Alzheimer in seiner Veröffentlichung nahelegt, dass es sich bei seinen Beobachtungen in Bezug auf die neuropathologischen Befunde um eine eigenständige Krankheit handelt, so hat er dennoch Zweifel, da die von ihm gemachten Beobachtungen, wie Degeneration der Ganglienzellen der Hirnrinde, verklumpte Fibrillen oder zu Knäulen verbundene Fibrillenbündel und Eiweißablagerungen auch in den Gehirnen alter Menschen mit Dementia senilis als primäres neuropathologisches Korrelat auftreten. „So muss sich die Frage aufdrängen, ob die von mir als eigenartig betrachteten Krankheitsfälle noch charakteristische Merkmale in klinischer und histologischer Beziehung aufweisen, die sie von der senilen Demenz unterscheiden, oder ob sie dieser zugerechnet werden müssen.“ (ebd. 1906, S. 357). Trotz bestehender Zweifel wird insbesondere das neuropathologische Korrelat Kennzeichen der präsenilen Demenz als eine eigenständige, organische Hirnerkrankung und wird 1910 durch Emil Kraepelin als Alzheimersche Krankheit erstmals öffentlich im medizinischen Diskurs nosologisch von der senilen Demenz abgegrenzt (vgl. Dammann & Gronemeyer, 2009). Dieser Umstand ist in dem Sinne von besonderer Tragweite, da die senile Demenz als durch das Alter bedingt und nicht als krankhaftes Geschehen angesehen wird, demgegenüber die Neuropathologie der präsenilen Demenz jedoch eine organische Hirnerkrankung darstellt.

1986, auf der internationalen Konferenz in Lausanne, wird das Einheitskonzept der präsenilen und senilen Demenz vorgestellt (vgl. Förstl, 2003), in dessen Folge nunmehr auch die senile Form der Demenz als pathologische Erscheinung gewertet wird. Dammann und Gronemeyer (2009) weisen in diesem Sachzusammenhang darauf hin, dass hier ohne jegliche wissenschaftliche Beweisführung ein an sich „dem Alter zugeschriebener geistiger Verfall“ zu einem pathologischen Erscheinungsbild avancierte „das fortan vom allgemeinen Alterungsprozess unterschieden werden sollte“ (ebd. S. 25).

2.1 *Geschichtliche Aspekte*

Der zur Zeit Alois Alzheimers existierende wissenschaftliche Fortschritt, insbesondere auch die Versilberungstechnik von Max Bielschowsky (vgl. Alzheimer, 1911), anhand derer Nervenzellen, Amyloidablagerungen und Fibrillen dargestellt werden konnten, erlaubte Alzheimer diese neuropathologischen Beobachtungen. Eine Neuropathologie, welche mit der Abnahme des kognitiven Leistungsvermögens im Zusammenhang stand.

Dieses neuropathologische Korrelat war eine neue Entdeckung, nicht jedoch, dass bei vereinzelt Personen mit zunehmendem Alter das kognitive Leistungsvermögen ungewöhnlich stark abnimmt. In der Literatur finden sich in diesem Sachzusammenhang Schriften über menschliche Epochen hinweg, die deutlich zeigen, mit welchen Ängsten das Alter und das Altern verbunden waren, insbesondere der Angst vor senilem Schwachsinn. So heißt es unter anderem, in der Lebenslehre des Ptahhotep, Wesir in der 5. Dynastie des Alten Reichs (2504–2347 v. Chr.) „Gebrechlichkeit ist mir beschieden, das Greisenalter ist eingetreten, die Altersbeschwerden sind gekommen, und Hilflosigkeit ist erneut da. Die Kraft schwindet dahin für den mit ermatteten Herzen (...) das Herz ist vergesslich und kann sich an gestern nicht erinnern, die Knochen leiden durch das Alter“ (Hornung 1996). Um diese Worte inhaltlich in deren Bedeutung werten zu können, muss man bedenken, dass zur Zeit des Alten Reichs davon ausgegangen wird, dass der Sitz der Wesensbestandteile Weisheit, Einsicht und Verstand nach ägyptischer Mythologie das Herz ist (vgl. Prichard, 1837).

Auch wenn in Bezug auf die Zeit des Wirkens des Dichters Homer durch die Literatur hindurch kontrovers diskutiert wird, ob er um 850 v. Chr. oder zur Zeit des trojanischen Krieges um 1.200 v. Chr. lebte, ist die tatsächliche Datierung seines Hymnus auf Aphrodite (Grieser, 1828) in Bezug auf die Beschreibung des Greisenalters, seniler Schwäche und die dadurch ausgelöste Belastung von Angehörigen, irrelevant. Tithonos, der auf Flehen seiner Geliebten Eos seitens Zeus Unsterblichkeit, jedoch nicht ewige Jugend erhält, verfällt zusehends „und er die Glieder nicht mehr zu regen vermocht, noch zu heben (...) ihm nun erzittert` die Stimm` unverständlich“ (ebd., S. 19). Eos, die bezüglich der Pflege ihres Geliebten an ihre Grenzen kommt, verschließt ihn hinter „glänzenden Türen“. Das Altern wird dargestellt, als „unheilvoll und beschwerlich (...), das selbst die Unsterblichen hassen“ (ebd., S. 21). Diese Darstellung des Alterns und des

geistigen Verfalls waren, neben Platons Gestalt des greisen Kephalos (vgl. Merklin, 1998, S. 9) richtungsweisend für den römischen Politiker, Schriftsteller und Philosophen Cicero (um 44 v. Chr.) für seine philosophische Schrift über das Alter (ebd.). Inhaltlich dieser Schrift wird die Angst vor dem Alter, dem körperlichen und geistigen Verfall deutlich, mehr jedoch werden Präventionsstrategien für „ein Alter das leicht, nicht nur lästig, sondern sogar angenehm“ (ebd., S. 109) sein kann, aufgezeigt, beispielweise in dem Cicero Cato sagen lässt: „Doch das Gedächtnis schwindet. Vermutlich, wenn man es nicht übt, oder auch, wenn man von Natur aus schwerfälliger ist“ (ebd., S 39).

Noch deutlicher beschreibt der römische Satiredichter Juvenal, vermutlich 1. Jh. n. Chr. (vgl. Schnur, 1969, S. 5) in seiner 10. Satire die schweren körperlichen Auswirkungen des Alters. Schlimmer als die körperlichen Gebrechen ist für den römischen Satiredichter jedoch „seniler Schwachsinn“ (Schnur, S.113). Die Geschichte der Demenz und in diesem Sinne auch der Demenz vom Typ Alzheimer wird neben den religiösen und philosophischen Vorstellungen und Konstrukten auch maßgeblich von der Erforschung des Gehirns getragen. So glaubte man zur Zeit Galens (um 130-200 n. Chr.) an die Temperamentlehre und entsprechend der Ventrikellehre, dass die sinnliche Einbildung, der Verstand und das Gedächtnis ihren jeweiligen Sitz in einer der drei Hirnkammern haben (vgl. Düweke, 2001). Diese Erkenntnisse wirkten bis in die Neuzeit, sodass viele, voneinander unabhängige Autoren, der hippokratisch-galenischen Tradition (Förstl, 2003) entsprechend, zu der Erkenntnis gelangten, dass der letzte Lebensabschnitt eines Menschen bisweilen mit einer dementiellen Symptomatik einhergehen konnte. Eine allmähliche Loslösung von diesen Traditionen erfolgte entsprechend Förstl (2003) unter anderem durch den englischen Arzt Thomas Willis (1621-1675), welcher begann, einzelne Hirnabschnitte ihrer Funktion entsprechend zu differenzieren und mögliche Kausalitäten einer dementiellen Erkrankung, wie Alter, Vererbung, organische Erkrankungen, Durchblutungsstörungen und Fehler in der Ernährung, zu benennen. Eine erste Klassifikation der Amentia erfolgte durch den schottischen Arzt William Cullen (1710-1790), welcher diese Erkrankung mit der Schwäche des urteilenden Verstandes charakterisierte (Benzenhöfer, 1993). Die Amentia erhält einige Jahre später durch den französischen Psychiater Philippe Pinel die Bezeichnung Demenz.

Bis zur Entdeckung des neuropathologischen Korrelats der AD durch Alois Alzheimer versuchten sich viele Autoren, wie Esquirol, Ernst von Feuchtersleben, Griesinger, Krafft-Ebing und andere hinsichtlich einer Klassifikation, Symptombeschreibung und Behandlungsmethode der Demenz (vgl. Förstl, 2003).

2.2 Definition, Symptomatik und Verlauf

In Bezug auf die Klassifikation von Demenzen wird zwischen primären Demenzen, bei welchen die Erkrankung des Gehirns kausal auf degenerative odervaskuläre Prozesse zurückzuführen ist und sekundären Demenzen, bei welchen eine entsprechende Symptomatik Folge einer anderen organischen Erkrankung (Herz-Kreislauf-Erkrankung, Stoffwechselstörung u.a.) ist, unterschieden. Mit 50-70% aller dementiellen Erkrankungen ist die Demenz vom Alzheimerstyp die am häufigsten auftretende Form der primären Demenz (vgl. Brand & Markowitsch, 2005), die entsprechend Förstl (2000, S. 271) mit einer Verminderung der Synapsendichte und einem Neuronenverlust einhergeht und deren degenerative Folgen eng mit der Abnahme des kognitiven Leistungsvermögen korrelieren.

Definiert wird die AD entsprechend des DSM-IV als eine Erkrankung mit schleichendem Beginn und progressivem Verlauf. Eine Erkrankung die mit kognitiven Defiziten, insbesondere Störungen von Gedächtnisfunktionen einhergeht und welche durch eine Verschlechterung des Leistungsniveaus in Bezug zu früheren Alltagsaktivitäten gekennzeichnet ist. In Bezug auf die diagnostischen Kriterien zur AD wird auf Abb. 4 im Anhang verwiesen. Eine Definition der ICD-10 ist im Wesentlichen inhaltlich gleichlautend, nur dahingehend erweitert, dass die Erkrankung „unbekannter Ätiologie“ (2001, S. 164) ist und über charakteristische neuropathologische und neurochemische Merkmale verfügt. Bei beiden Klassifizierungssystemen wird zwischen der AD mit frühem Beginn (vor dem 65. Lebensjahr) und mit spätem Beginn (nach dem 65. Lebensjahr) unterschieden.

Im klinischen Verlauf wird differenziert zwischen einem Vorstadium der Erkrankung, sowie ein sich dem anschließenden frühen, mittleren und spätem Demenz-Stadium (Förstl, 2009). Gängig ist auch die Differenzierung im Verlauf von einem leichten Stadium über ein mittleres (auch mittelschweres genannt) bis zum schweren Demenzstadium (vgl. Gutzmann & Zank, 2009). Unabhängig von der Bezeichnung kennzeichnet sich das Vorstadium im Wesentlichen durch erste

kognitive Schwierigkeiten in Bezug auf das Abspeichern von Informationen oder im Zusammenhang mit dem Erinnern von semantischen Gedächtnisinhalten, Faktenwissen, welches in der Regel nicht emotional gefärbt ist (vgl. Squire & Kandel, 2009). Einschränkungen in hinsichtlich der Bewältigung des Alltags bestehen in diesem Stadium nicht. Im nachfolgenden frühen Stadium der AD ist die Alltagskompetenz aufgrund von Einschränkungen der Merkfähigkeit, von Wortfindungsstörungen, sowie durch Einschränkungen in der räumlichen Orientierung vermindert. Diese Einschränkungen in der Alltagskompetenz gehen meist einher mit Unsicherheiten, Ängsten und depressiven Verstimmungen, was oft mit ausschlaggebend für einen sozialen Rückzug sein kann (Förstl & Kleinschmidt, 2009). Entsprechend Förstl (2009, S. 24) beginnt das mittlere Stadium durchschnittlich drei Jahre nach der Diagnosestellung und ist charakterisiert mit einem raschen Verlust von kognitiven Fähigkeiten. Laut Gutzmann und Zank (2005, S. 64) verliert die Biographie des Patienten die Plastizität und den Detailreichtum. Die Patienten leben in der Vergangenheit und die vertraute Umgebung wird in Frage gestellt. Auch kann dieses Stadium mit Verhaltensänderungen aufgrund von Situationsverkennungen oder wahnhafter Ideen einhergehen. Im letzten Stadium der Demenz, welches im Mittel sechs Jahre nach der Diagnosestellung eintritt, sind alle kognitiven Funktionen beeinträchtigt. Das Sprachvermögen ist bis auf einzelne Wörter oder Sätze stark eingeschränkt und meist zeigen die Patienten Teilnahmslosigkeit und Stereotypen (vgl. Förstl, 2009). In diesem Stadium sind die Patienten auf umfassende und vollständige Pflege angewiesen.

2.3 Prävalenz und Inzidenz

Beide Kennzahlen sind Maße in Bezug auf die Charakterisierung eines bestimmten Krankheitsgeschehens innerhalb einer definierten Personengruppe zu einem entsprechenden Zeitpunkt oder Zeitraum. Die Prävalenz gibt in diesem Sachzusammenhang Auskunft über die Häufigkeit des Vorkommens der AD zu einem bestimmten Zeitpunkt (Zeitraum) in der betrachteten Population, die Inzidenz die Zahl der Neuerkrankungen, in diesem Sinne das Risiko der Wahrscheinlichkeit an einer AD zu erkranken (vgl. Butcher, Mineka & Mooley, 2009).

Entsprechend des Weltgesundheitsreports (2001) nimmt die Bedeutung von mentalen Krankheiten weltweit zu. Von den zehn dort benannten, häufigsten Behinderungen seien vier zurückzuführen auf eine mentale Störung. Neben Herz- und Kreislauferkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen und Erkrankungen aufgrund von Gewebsneubildungen, sind dementielle Erkrankungen in früh entwickelten Industrieländern die viert-häufigste Todesursache. Das höhere Lebensalter korreliert in diesem Zusammenhang eng mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit.

In einer Studie des Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels (Ziegler & Doblhammer, 2009) zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland, konnte auf Basis von Daten der GKV von 2002 in dessen Ergebnis festgestellt werden, dass die altersspezifische Rate dementieller Erkrankungen in der Bevölkerung von weniger als 1% im Alter von 60-64 und auf 30-43% bei über 100jährigen steige (einbezogen wurden die Diagnosen F00, F01, F03, G30, ICD-10). In gleicher Studie wurde in Bezug auf die Inzidenzrate im Wesentlichen festgestellt, dass die Inzidenzraten von 0,18 bzw. 0,14 Neuerkrankungen pro 100 gelebten Personenjahren für 60-64jährige Männer und Frauen auf 9,9 bzw. 10,9 für über 95jährige Männer und Frauen steigen.

Dieses Ergebnis zeigt sich ähnlich auf europäischer Ebene, wie eine Metastudie der Alzheimer Europe (2009) zeigt. Die Prävalenzrate für 60-64jährige liegt hier bei 0,6%, beiden über 95jährigen bei 46,3% (die Steigerungsrate ist exponentiell zur Höhe des Lebensalters).

Unter Bezugnahme auf die einleitenden Ausführungen scheinen genaue Krankenstands- sowie Neuerkrankungszahlen notwendig, nicht nur in Bezug auf die Gesundheitsforschung, sondern auch in Bezug auf die zu erwartenden Kosten, welche unter anderem mit einem hohen Pflegeaufwand dementer Menschen verbunden sind. In diesem Sinne gehören dementielle Erkrankungen zu einer der teuersten Krankheitsgruppen. Entsprechend dem statistischen Bundesamt (2010) gehört zu den vier kostenintensivsten Bereichen für das Jahr 2008, mit 11,3% (28,7 Milliarden Euro) der Krankheitskosten, der Bereich der psychischen und Verhaltensstörungen. 3,7% (9,4 Milliarden Euro) entfallen allein auf dementielle Erkrankungen (einbezogene Diagnosen F00-F03 nach ICD-10). In Bezug auf das Jahr 2002 erhöhten sich die Kosten für dementielle und depressive Erkrankungen

zum Jahr 2008 um 32%. Diese Zahlen verdeutlichen die ökonomischen Folgen für die deutsche Volkswirtschaft.

2.4 Diagnostik und Therapie

Im Wesentlichen ist unter dem Begriff der Diagnostik die Gesamtheit aller Maßnahmen umfasst, die zur Erkennung von krankhaften Veränderungen oder Störungen beitragen (vgl. Reuter, 2005). In Bezug auf dementielle Erkrankungen fallen unter diese Maßnahmen, entsprechend der S3-Leitlinie „Demenz“ der DGPPN und der DGN (2009) die „genaue Eigen-, Fremd-, Familien- und Sozialanamnese unter Einschluss der vegetativen und Medikamentenanamnese“ (ebd. S.30), sowie eine „körperliche internistische und neurologische Untersuchung“, bei welcher im Besonderen „auf kardiovaskuläre, metabolische und endokrinologische Erkrankungen“ geachtet werden soll. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Differenzialdiagnose, der möglichen Kausalität und der weiterführenden Behandlung von Relevanz. Entsprechend dieser Leitlinie wird im Rahmen der Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven Einbuße anhand psychometrischer Testverfahren, wie MMST, DemTect, TFDD und Uhrentest, empfohlen. Dieser Empfehlung entgegen Dammann und Gronemeyer (2009) Zweifel in Bezug auf die tatsächliche Aussagekraft entsprechender neuropsychologischer Testung, indem sie zur Diskussion stellen, ab „wann die Schwäche zur Krankheit“ (ebd., S.53) stilisiert wird. In diesem Zusammenhang weisen sie darauf hin, dass das Altern generell mit entsprechenden Leistungseinbußen einhergeht „mit Beeinträchtigungen der Hirnfunktion, mit Gewebeveränderungen und mit der Abnahme des Hirnvolumens“ (ebd., S. 52). So scheint nach ihrem Dafürhalten eine Abgrenzung zwischen Schwäche und Krankheit als prinzipiell willkürlich.

Entsprechend der S3-Leitlinie werden zur Differenzialdiagnose weitere Maßnahmen wie Labordiagnostik und Verfahren zur strukturellen zerebralen Bildgebung und weitere Testverfahren (nicht obligatorisch) empfohlen. Hinsichtlich der AD gibt es kein spezifisches Diagnoseverfahren. Im Wesentlichen wird sie anhand von Ausschlusskriterien, sowie der „Summe apparativer und klinischer Befunde“ (Hippius, 2011, S. 415) erhoben und kann erst post mortem, entsprechend dem derzeit für die AD gültigen neuropathologischen Korrelat, festgestellt werden. Relevant für die Diagnose einer AD sind in diesem

Zusammenhang unter anderem Neurodegenerationsmarker im Liquor in Bezug auf die Bestimmung von Beta-Amyloid-Plaques (A β) und „Gesamt- bzw. Phospho-Tau-Protein“ (ebd. S. 415).

Im Zusammenhang einer antidementiven Therapie bezieht sich die S3-Leitlinie auf Ergebnisse verschiedener Metaanalysen (IQWiG, Cochrane-Institut). Die unter anderem dieser Leitlinie zugrunde liegende Nutzenbewertung des IQWiG (2007) resultiert im Ergebnis in der Bewertung zu Donepezil aus der Einbeziehung von zwölf Studien (fast ausschließlich herstellerabhängige Studien), bei denen leichte bis grobe Mängel festgestellt wurden. Grobe Mängel werden in dieser Meta-Analyse des IQWiG definiert als „bei „grobe[n] Mängel[n] wäre die Gesamtaussage grundsätzlich infrage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden“ (IQWiG, S.20). 1/3 der einbezogenen Studien verfügt über grobe Mängel (ebd. S.50). Diese Ergebnisse sind unter anderem Grundlage der S3-Leitlinie in Bezug auf die pharmakotherapeutischen Behandlung.

Die pharmakotherapeutische Behandlung der AD setzt sich in diesem Sinne zusammen „aus der Behandlung der Kernsymptomatik der Demenz (u.a. kognitive Störungen, Beeinträchtigung der Alltagstätigkeiten) und, falls notwendig, einer Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen (z.B. Depression, Wahn, Halluzinationen, Apathie)“ (S.44). Zur Behandlung dieser Kernsymptomatik der AD werden Acetylcholinesterasehemmer und der NMDA-Antagonist Memantin empfohlen, da deren Wirksamkeit nachgewiesen sei. Zu den Acetylcholinesterasehemmern gehören in Deutschland Donepezil, Galantamin und Rivastigmin. Hinsichtlich des nachgewiesenen Nutzens berichtet das Arznei-Telegramm (2004b), dass Cholinesterasehemmer wie Donepezil ohne klinisch relevanten Nutzen seien. Die in Rede stehende Wirksamkeit beruhe im Wesentlichen nur auf geringfügigen Verbesserungen in den Bereichen kognitive Leistungen und Alltagsfähigkeit (0,8-1 Scorepunkte/ MMST; BADL, somit nicht klinisch relevant) auf Studien, die nicht herstellerunabhängig sind oder sich unter anderem durch grobe Mängel in der Qualität auszeichnen. So heißt es beispielsweise:

Bei den bisherigen Arbeiten, die angeblich eine Verzögerung der Heimunterbringung belegen, handelt es sich um Beobachtungsstudien, darunter zwei Extensionsuntersuchungen randomisierter Doppelblindstudien mit Donepezil bzw. dem mittlerweile aus dem Handel

gezogenen Tacrin, in denen - unter grobem Verstoß gegen das Intention-to-treat-Prinzip - Patienten, die die Therapie abbrechen, der Kontrollgruppe zugerechnet werden. Die Ergebnisse kommen somit durch systematische Selektion von Patienten zustande, deren höhere Compliance z.B. auf besseren gesundheitlichen Voraussetzungen oder auf besserer ambulanter Betreuung beruhen kann. Dennoch wirbt der ARICEPT-Hersteller unter Berufung auf diese fragwürdigen Berechnungen mit der Behauptung: "ARICEPT kann fast zwei Jahre mehr gemeinsame Zeit schenken" (ebd. & Arznei-Telegramm, 2011)

Die infrage -Stellung der Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern zeigt sich unter anderem in der herstellerunabhängigen Langzeitstudie der Collaborative Group AD2000 (2004). Der Nutzen zeigt sich als klinisch nicht relevant und die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle seien unter Donepezil deutlich höher als unter der Gabe eines Placebos. Im Weiteren scheint das Herstellerinteresse fraglich: „In die industrieunabhängig durchgeführte Studie AD2000 sollten ursprünglich 3.000 Patienten aufgenommen werden. Dies scheiterte unter anderem am Widerstand der betroffenen Hersteller, die den Studienbeginn verzögerten, indem sie die Bereitstellung des Arzneimittels und der Placebos verweigerten“ (a-t, 2004). Diese Langzeitstudie (bis zu vier Jahre) wurde ausschließlich mit öffentlichen Geldern finanziert. Aufgrund von Mängeln wurde sie in die Meta-Studie des IQWiG nicht mit einbezogen.

In Bezug auf die Wirksamkeit des Glutamat-Rezeptorantagonists Memantine ist Memantin der S3- Leitlinie entsprechend „wirksam auf die Kognition, Alltagsfunktion und den klinischen Gesamteindruck bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz und eine Behandlung wird empfohlen“ (ebd. S. 50) Auch in diesem Zusammenhang werden der Nutzen und die Wirksamkeit ähnlich der AChE-I kontrovers diskutiert. Trotz der geringen Effektstärken werden Cholinesterasehemmer und Memantine empfohlen, besonders im Hinblick auf den progressiven Verlauf und das Fehlen einer kausalen Therapie der AD (vgl. Hippus, 2011). Auch empfohlene Kombinationsbehandlungen aus Donepezil und Memantine, die entsprechend als sinnvoll erachtet werden und bei denen „additive Effekte mit Steigerung der antidementiven Wirksamkeit angenommen“ werden (ebd., S. 418), werden kontrovers diskutiert. Das unabhängige Arznei-Telegramm (2004a) gibt zu bedenken „Unseres Erachtens reichen die geringen Effekte, deren

klinische Relevanz fraglich ist, nicht aus, um eine Kombination von Memantin (AXURA) und Donepezil (ARICEPT) bei Morbus ALZHEIMER zu empfehlen. Langzeitnutzen und -sicherheit sind zudem ungeprüft.“Zur Behandlung psychischer und Verhaltenssymptome und Symptomkomplexe, wie affektive und psychotische Symptome, Hyperaktivität und Apathie, welche häufig im Zusammenhang dementieller Erkrankungen auftreten, werden der S3-Leitlinie „Demenzen“ entsprechend psychopharmakotherapeutische Empfehlungen ausgesprochen (ebd. S. 65-74). Auch in Bezug auf die hier abgegebenen Empfehlungen (u. a. atypische Neuroleptika wie Risperidon, Aripiprazol) wird deren Nutzen kontrovers diskutiert und in Frage gestellt, da die Sterblichkeitsrate in placebokontrollierten Studien signifikant steigt und der Nutzen nur mäßig oder nicht feststellbar ist. „In einer unveröffentlichten Studie mit 473 an ALZHEIMER-Demenz und Psychose erkrankten Patienten beeinflusst Risperidon weder die psychotische Symptomatik noch den klinischen Gesamteindruck besser als Plazebo“ (a-t, 2005).

In Bezug auf psychosoziale Interventionen, wie kognitive Therapien, Ergo-, Tanz-, Bewegungs-, Kunst-, Musik- oder andere sensitive Therapien wird in der Leitlinie angemerkt, dass diese überwiegend nur über geringe Effekte verfügen und keine ausreichenden Evidenzen vorliegen (vgl. S3-Leitlinie, S. 74-82).

Zusammenfassend bezieht sich die pharmakotherapeutische Therapie zum einen darauf, dem Verlust der cholinergen Transmission stabilisierend zu begegnen, indem das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) gehemmt und dadurch die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt erhöht wird (Rockstroh, 2001, S. 75). Zum anderen bezieht sich die Therapie darauf, die exzitatorische Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren, die zur Apoptose des Neurons führen kann, durch Memantin zu begegnen (Behl, 2012, S. 272).

3 Zugrunde liegende theoretische Annahmen zur Kausalität

Entsprechend der zurzeit gültigen Definition (Bsp. ICD-10) ist die AD eine primär degenerative Erkrankung des Gehirns mit progressivem Verlauf, die sich durch irreversibles Absterben von Nervenzellen auszeichnet. Der Verlust von Neuronen betrifft zuerst den entorhinalen Cortex und die CA1-Region des Hippocampus, später auch die Region des Nucleus basalis. Durch den Verlust dieser cholinergen Neuronen, die mit vielen Bereichen des Cortex axonal verbunden sind, wird unter

anderem das Freisetzen des Transmitter Acetylcholin beeinträchtigt (vgl. Squire & Kandel, 2009). D. h. die neurodegenerativen Prozesse führen zu atrophischen Veränderungen, zum Rückgang von Neurotransmittern und so zu Veränderungen synaptischer Verbindungen (Whitehouse & George, 2009). Was diesen Veränderungen ursächlich ist, bzw. welches Ereignis diese degenerativen Prozesse auslöst, ist bisher unbekannt. Auch in Bezug auf die zur Diagnose entscheidenden neuropathologischen Befunde, wie extrazelluläres Plaques aus Beta-Amyloid-Peptid (A β 42) und intrazelluläre Fibrillenbündel aus hyperphosphoryliertem Mikrotubuli-assoziiertem tau-Protein, welche mit entsprechenden degenerativen Prozessen in Verbindung gebracht werden, bestehen Zweifel (ebd. S. 89-90). Im Folgenden werden entsprechende Hypothesen in Bezugnahme auf die Kausalität der AD vorgestellt und diskutiert.

3.1 Diffuser und neuritischer Plaque

Zur Ätiopathogenese der AD gehört die Amyloid-Hypothese, welche dem β -Amyloid-Peptid eine zentrale Rolle in Bezug auf die Kausalität, Entstehung und Entwicklung einer AD zuschreibt (vgl. Hardy & Selkoe, 2002; Hüll & Fiebich, 2007). Es wird davon ausgegangen, dass das β -Amyloid-Peptid aus dem Amyloid-Vorläuferprotein (APP) entsteht, welches in der äußeren Zellmembran jedes Neurons zu finden ist und das „Wachstum und Überleben von Neuronen unterstützt“ (Whitehouse & George, S. 93). Durch unterschiedliche Sekretasen können aus dem APP Peptide mit unterschiedlicher Länge erzeugt werden. Im Wesentlichen entstehen bei diesen Prozessen unschädliche Peptide. Wird APP jedoch mit Hilfe von Beta- und Gammasekretasen gespalten, entsteht das in Rede stehende β -Amyloid-Peptid. Dieses Peptid lagert sich zwischen den Nervenzellen an, verändert deren chemische Struktur, wodurch es zur Beeinträchtigung des Nährstofftransports und letztendlich zum Untergang von Neuronen kommt. In diesem Zusammenhang gehen Vertreter der Amyloid-Kaskaden-Hypothese davon aus, dass das β -Amyloid-Peptid zur Schädigung des Tau-Proteins führt, indem es die Herausbildung von Tau-Fibrillenbündeln bewirkt, die wiederum zum Untergang von Nervenzellen führen (ebd., S. 95).

In Bezug auf die Amyloid-Hypothese wird ebenfalls durch die Literatur hinweg kontrovers diskutiert, ob das β -Amyloid-Peptid tatsächlich eine zentrale Rolle in Bezug auf die Kausalität, Entstehung und Entwicklung einer AD spielt. Relevant

sind hier unterschiedliche Studien (Bsp. Snowdon, 2002), die zeigen, dass selbst das Vorhandensein großer Mengen des β -Amyloid-Peptids nicht zwangsweise mit der Symptomatik einer AD einhergehen muss. Entsprechend der seitens Snowdon durchgeführten „Nonnenstudie“ reicht die Amyloid- Hypothese allein nicht aus, um die Entstehung der AD zu erklären. Im Weiteren zeigte eine Impfstudie zum Impfstoff AN1792 (Holmes et al, 2008) zur Unterbindung der Bildung des β -Amyloids in der Langzeitauswertung, dass selbst wenn durch den Impfstoff die Amyloid-Ablagerungen nahezu vollständig reduziert werden, es zur dementiellen Symptomatik kommen kann „Although immunisation with A β 42 resulted in clearance of amyloid plaques in patients with Alzheimer's disease, this clearance did not prevent progressive neurodegeneration“ (ebd., S.216). Darüber hinaus hatte AN1792 in einigen Fällen schwerwiegende Nebenwirkungen (Hirnhautentzündung) zur Folge. Derzeit werden Studien mit den Impfstoffen CAD106 der Novartis Pharma AG (Winbaldet al., 2012) und Ad02 (AFFiRiS AG, 2011) durchgeführt. In diesem Zusammenhang soll sich deren Wirksamkeit in Bezug auf die Antikörperbildung gegen β -Amyloid ohne schädliche Nebenwirkungen zeigen. Fraglich bleibt jedoch, ob die vermehrte Präsenz von Antikörpern auch den Rückgang des β -Amyloid bedingt und dieser in der Folge auch, entgegen dem Ergebnis der Studie Holmes et al. (2008), tatsächlich Auswirkungen auf die Symptomatik der AD initiiert. Hinsichtlich der Impfung gegen Amyloid-Plaques befindet sich die Forschung in Hochkonjunktur, so heißt es beispielsweise auf der Homepage der Universität Rostock (2011) „Forscher der Universitätsmedizin Rostock sind an einer internationalen Studie zu einem Impfstoff gegen die Alzheimer-Krankheit beteiligt. Das Medikament soll die Ablagerung von Eiweiß-Plaques im Gehirn und damit den Ausbruch der Demenz verhindern oder verzögern.“ In der Studie Menédes-González et al. (2011, S. 508) heißt es beispielweise „These strategies are currently being tested in over 10,000 patients enrolled in one of the more than 40 ongoing clinical trials, most of which are expected to report final results within two years“.

Letztendlich zeigen diese Studien, dass die Bedeutung des β -Amyloid- Peptids vollkommen ungewiss ist, das zeigt sich unter anderem auch darin, dass beispielsweise einige Forscher (Studie Tanziel et al., 2008) davon ausgehen, dass dieses Peptid möglicherweise auch ein normaler Bestandteil des Immunsystems sein kann und eine effektive Barriere gegen diverse Krankheitserreger darstellt.

Diese Hypothese wird auch im Rahmen neuerer Studien gestützt. So zeigen Soccia et al. (2011) im Rahmen vergleichender Untersuchungen zwischen dem antimikrobiellen Peptid LL-37 (Teil der angeborenen Immunabwehr) und β -Amyloid-Peptid (isoliert aus Gehirnen mit AD), dass die antimikrobielle Aktivität des β -Amyloid-Peptids teilweise höher ist, als die des LL-37. In diesem Zusammenhang schlussfolgern Soccia et al., dass vermehrte β -Amyloidablagerungen möglicherweise die Folge von Infektionen oder Verletzungen sein könnten.

Zusammenfassend beziehen sich therapeutische Strategien gegen β -Amyloid derzeit darauf, die γ - und β - Sekretase der APP-Prozessierung zu hemmen. Dies scheint jedoch mit Problemen verbunden zu sein, da diese Enzyme auch andere Substrate schneiden. Diese Probleme zeigten sich in der Studie Imbimo und Giardina (2011), die aufgrund negativer Auswirkungen abgebrochen werden musste „because of the observation of detrimental effects on cognition and functionality in patients receiving the drug compared to those receiving placebo“ (S. 1555). Eine weitere Strategie bezieht sich, wie bereits dargelegt, auf die Immunisierung. Darüber hinaus soll eine weitere mögliche Behandlungsstrategie in der Faltblattstruktur, also dem Verhindern der β -Amyloid Aggregation, liegen. So zeigt die Studie Permanne et al. (2002), dass mittels eines „ β -sheet-breaker“-Peptids, „a high rate of penetration across the blood-brain barrier, and the ability to induce a dramatic reduction in amyloid deposition in two different transgenic AD models“ (S. 860). Weitere experimentell therapeutische Ansätze beziehen sich auf den Einsatz von Metallionenchelatoren, antiinflammatorischen Substraten und der Gabe cholesterolsenkender Mittel (vgl. Behl, 2012, S. 275).

3.2 Hyperphosphorylierte Form des tau-Proteins

Entsprechend der tau-Hypothese werden intrazellulären neurofibrillaren Bündeln aus hyperphosphoryliertem tau-Protein eine zentrale Rolle im Entstehungsprozess der AD zugeschrieben (vgl. Whitehouse & George, 2009). Das tau-Protein ist im Normalfall ein wesentlicher Bestandteil des Zytoskeletts der Nervenzelle und ist wesentlich am Transport von Zellsubstanzen beteiligt. Durch den Prozess der Hyperphosphorylierung entsteht eine Form des tau-Proteins, die nunmehr unlöslich, „klebrig“ (ebd. S. 98) ist. Was Auslöser der Hyperphosphorylierung ist, ist unklar. Die hyperphosphorylierte Form verdrillt sich zu Spiralen, welche sich

dann innerhalb der Zelle zu Fibrillenbündeln verbinden. Dieser Prozess initiiert die Unterbrechung des Nährstofftransportes und die Degeneration der Nervenzelle (Mawrin, 2010).

Auch in Bezug auf diese Hypothese gibt es wissenschaftlich sehr unterschiedliche Auffassungen. Ein Argument bezieht sich darauf, dass diese Form des tau-Proteins auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, den frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD), in Erscheinung tritt. Bei den FTLD handelt es sich um die frontotemporale Demenz, die primär nicht flüssige Aphasie, die semantische Demenz, die amyotrophe Lateralsklerose mit frontotemporaler Demenz, das kortikobasale Syndrom und die progrediente supranukleäre Blickparese (Otto et al., 2011).

In diesem Sinne scheint es unwahrscheinlich, dass die intrazellulären neurofibrillaren Bündel aus hyperphosphoryliertem tau-Protein allein ursächlich hinsichtlich der Entstehung der AD zugrunde liegenden Neuropathologie sind.

Im Ergebnis einer Studie der University of Sydney (Ittner et al., 2010) wird davon ausgegangen, dass nicht β -Amyloid-Peptid oder die hyperphosphorylierte Form des tau-Proteins allein der neuropathologischen Befunde ursächlich ist, sondern dass beide Faktoren gemeinsam diese Befunde kausal bedingen. Das Ergebnis dieser Studie ist die Hypothese, dass das tau-Protein das Enzym Fyn beeinflusst, welches Einfluss auf Glutamat-Kanäle ausübt und letztendlich die toxische Wirkung des β -Amyloid-Peptids bedingt.

Zusammenfassend soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Bedeutung des β -Amyloid-Peptids und des veränderten tau-Proteins in Bezug auf die Entstehung einer AD bisher relativ ungewiss ist. Derzeit wird überwiegend davon ausgegangen, dass dieses neuropathologische Korrelat zur Entstehung, Entwicklung und Aufrechterhaltung der AD wesentlich beiträgt.

3.3 Inflammationen

Im Sinne dieser Annahme wird davon ausgegangen, dass die Entstehung der AD im Wesentlichen durch Entzündungsprozesse im Gehirn kausal bedingt sein könnte (Wyss-Coray, 2007). Die Entzündung kann durch ein traumatisches Ereignis oder einen anderen innerlich oder äußerlich potentiell schädigenden Reiz (Infektionen, Kopfverletzungen u.a.) hervorgerufen werden und ist in diesem Sinne als spezifische Immunantwort des Organismus zu verstehen (ebd., S. 1006).

Relevant sind in diesem Zusammenhang Mikrogliazellen, als wichtigste Bausteine in Bezug auf das Immunsystem und der spezifischen Abwehr im ZNS, da sie als Makrophagen zur Phagozytose und zur Antigenpräsentation fähig sind. Diese Zellen durchziehen sowohl die graue, als auch die weiße Hirnsubstanz und machen etwa 20% aller Gliazellen im Gehirn aus (Wiestler, Deckert-Schlüter, Hartung, 1999). Kommt es aufgrund einer Störung im ZNS (Bsp. Infektion) zur Aktivierung der Mikroglia, werden verschiedenste Proteine synthetisiert und ausgeschüttet (Kuchelmeister, 2012). Die durch diesen Prozess erzeugten Stoffwechselprodukte sollen das β -Amyloid-Peptid modifizieren und dazu bringen können, die unlösliche Form des Peptids zu bilden (vgl. Whitehouse & George, 2009).

In diesem Zusammenhang existieren verschiedenste Studien, welche mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAID) auf eine, durch aktivierte Mikroglia hervorgerufene, chronische Entzündungsreaktion Einfluss nehmen wollen. So zeigt sich im Ergebnis der Studie von Lim et al.(2000, S. 5711) „Microglial activation is significantly decreased in ibuprofen – treated mice“.

Dass durch NSAID die Sekretion von β -Amyloid-Peptid 1-42 reduziert wird, zeigt sich unter anderem auch in der Studie von Zhou et al. (2003). In Bezug auf die Auswirkung der Einnahme von NSAID zeigen Studien jedoch, dass NSAID keine signifikanten Auswirkungen gegenüber der Gabe von Placebo in Bezug auf die Progression einer AD haben (vgl. Aisen et al., 2003).

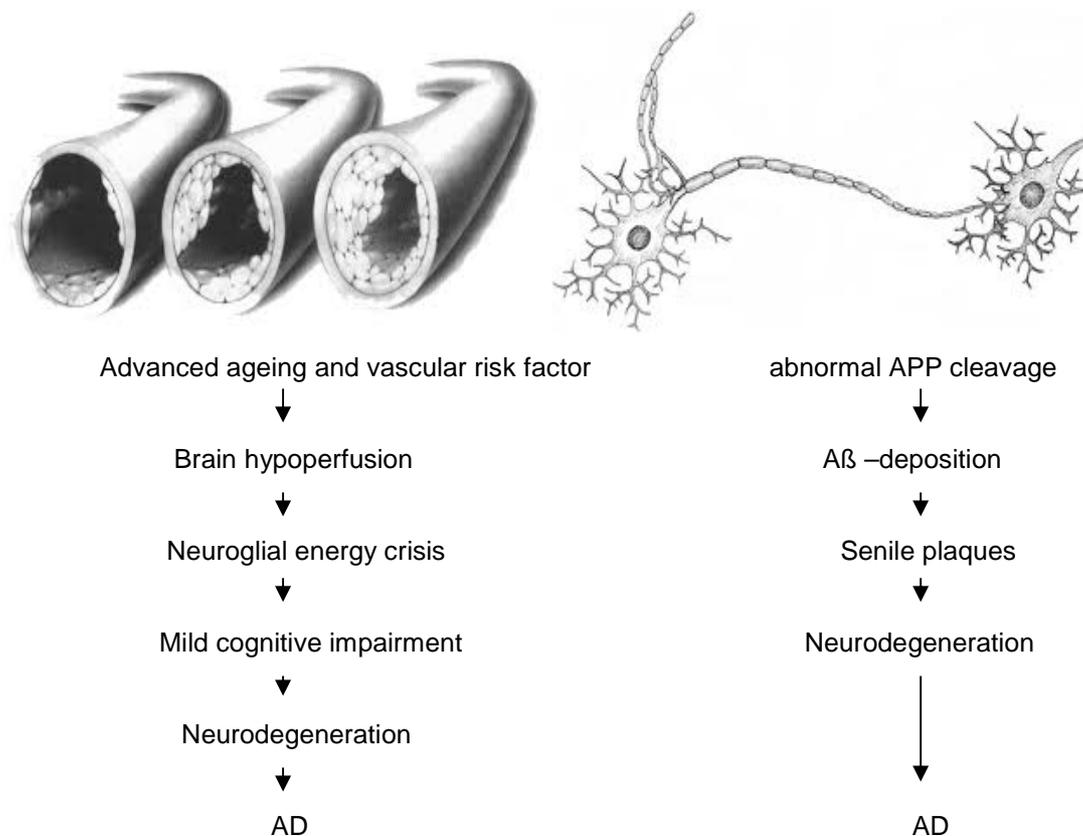
Auch zum Blickwinkel dieser Annahme, d.h. über die Rolle von Inflammationen im Zusammenhang mit der Kausalität einer AD, gibt es gegenteilige Auffassungen und Meinungen. In diesem Sinne gehen manche Forscher davon aus, dass die Inflammation ein sekundäres Ereignis auf die erhöhte Produktion von β -Amyloid-Peptid sein kann (vgl. Salminen, Ojala, Kauppinen, Kaarniranta & Suuronen, 2009) und nicht wie der, dieser Hypothese zugrunde liegenden Vorstellung, dass erst durch Entzündungsprozesse das β -Amyloid-Peptids modifiziert wird (vgl. Whitehouse & George, 2009).

3.4 Vaskuläre Ereignisketten

Im Sinne der Hypothese einer vaskulären Ereigniskette wird von der Grundannahme ausgegangen, dass, aufgrund gefäßbedingter Schäden im Gehirn, welche Durchblutungsstörungen und somit eine Minderversorgung von Gehirngeweben initiieren, die Ausbildung einer AD bedingt sein kann (vgl. Whitehouse & George, 2009; Brickman et al., 2012). So zeigte sich beispielsweise in der Studie Brickman et al., dass gefäßbedingte Schäden, in diesem Sinne stumme Hirninfarkte, zur Atrophie des Hippocampus führen können. Bei 26% der Teilnehmer (n=660) dieser Studie (ohne dementielle Erkrankungen) wurden anhand MRT-Untersuchungen Zeichen stummer Hirninfarkte nachgewiesen. Diese Teilnehmer zeichneten sich gegenüber den Teilnehmern ohne stumme Hirninfarkte dadurch aus, dass sie signifikant schlechter in Bezug auf Kognitions- und Gedächtnisleistungen abschnitten. Sowohl die Atrophie des Hippocampus als auch die in Rede stehenden Gedächtnisprobleme könnten dementsprechend auf eine AD hinweisen. Unklar bleibt für Brickman jedoch, wie diese Hirninfarkte, die Atrophie des Hippocampus und das neuropathologische Korrelat der AD zusammenhängen. So gehen Brickman et al. davon aus, dass die AD kausal durch multiple Faktoren bedingt sein könnte.

In Bezug auf die Kausalität einer AD gewichten andere Forscher vaskuläre Faktoren weit höher und gehen eher weniger von einer multikausalen Annahme aus. So lassen sich entsprechend de la Torre, J.C. (2004) die pathophysiologischen Ereignisse, die zur AD führen, über die vaskuläre Hypothese in sich schlüssig erklären, die β -Amyloid-Hypothese könne dies nicht „the vascular hypothesis explains how most of the metabolic, biochemical, and physiopathological events develop in AD from an energy crisis secondary to cerebral hypoperfusion (...) the amyloid hypothesis does not“ (ebd., S. 189).

Abbildung 6: Vermutete pathologische Wege zur AD, vaskuläre Hypothese und β -Amyloid-Hypothese (inhaltlich nach Torre de la, 2004)



Die in Rede stehenden gefäßbedingten Schäden sind ebenso das neuropathologische Korrelat der Vaskulären Demenz als auch in vielen Fällen der AD. Dementsprechend schwer ist es, die Vaskuläre Demenz von der AD diagnostisch abzugrenzen, auch oder insbesondere vor dem Hintergrund, da „häufig Mischformen von Demenzen vaskulärer Genese und der des Alzheimer Typs vorliegen“ (Brand & Markowitsch, 2005, S. 39).

3.5 Hypothese der freien Radikale - oxidativer Stress

Entsprechend dieser Annahme stehen im Fokus der Kausalität schwach gebundene und hochgradig reaktive Atome oder auch Moleküle, im engeren Sinne reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die im Mindestmaß über ein ungepaartes Elektron verfügen und aus normalen Stoffwechselprozessen, wie Atmungs- und Verbrennungsprozessen und äußeren Einflüssen (Schadstoffe, insbesondere durch das Rauchen) im Körper hervorgehen (vgl. Whitehouse & George, 2009). Im Wesentlichen ist die Relation zwischen Entstehung und Abbau von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander. Kommt es

jedoch zu Störungen dieses Gleichgewichts und dem Unvermögen, diese zytotoxischen Substanzen abzubauen, entsteht oxydativer Stress (Barnham et al., 2004) und „Zell- und Gewebestörungen“ (Siems, Sommerburg, Mayer & Grund, 2005, S. 43); insbesondere Schäden an der DNA, an Proteinen und Lipiden, sowie an Zuckern (vgl. Grünewald, 2006) sind die Folgen. Im Sinne der Hypothese zum oxidativen Stress wird einerseits angenommen, dass β -Amyloid oxidativen Stress verursacht. Behl et al. (1997) konnten in diesem Sachzusammenhang nachweisen, dass bei Nervenzellen, welche in Präsenz von β -Amyloid-Peptid kultiviert wurden, es zu einer Anhäufung von Lipid- und Wasserstoffperoxiden kommt und in der Folge aufgrund der Neurotoxizität zum Untergang von Neuronen führt. Neuere Forschungen zeigen andererseits, dass oxidativer Stress möglicherweise erst die pathologischen Befunde (β -Amyloid, tau) forciert, indem davon ausgegangen wird „that membranes are either a source of neurotoxic lipid oxidation products or the target of pathogenic processes involving amyloid proteins that cause permeability changes or ion channel formation“ (Axelsen, Komatsu & Murray, 2011, S. 54).

Um zytotoxische Schäden zu verhindern, greifen sowohl primäre, als auch sekundäre antioxidative Schutzmechanismen (Siems, 2005), dazu gehören enzymatische Abwehrmechanismen und nicht-enzymatische, wie „Vitamine, sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe und Glutathion“ (Diehl, 2009, S. 27), sowie „Metall- bindende oder -oxidierende Proteine“ (Rensing & Goslaw, 2004, S. 7).

Klinische Versuche, neuroprotektive Antioxidantien bei neurodegenerativen Erkrankungen einzusetzen, zeigten bisher keine signifikanten Erfolge. Möglicherweise soll dies im Zusammenhang mit der hoch selektiven Filterfunktion der Blut-Hirn-Schranke stehen (vgl. Moosmann & Schreckenberger, 2008).

3.6 AD-keine Krankheit, sondern Alterungsprozess

Nach mehr als 100 Jahren, im Wesentlichen relativ erfolgloser Forschung auf dem Gebiet der AD, befassen sich zunehmend Forscher aus unterschiedlichen Fachbereichen mit der Frage, ob die Alzheimersche Symptomatik und die der Symptomatik angenommenen zugrunde liegenden physiopathologischen, biochemischen und metabolischen Veränderungen eher Ausdruck des natürlichen Alterungsprozesses sind und nicht Ausdruck eines an sich krankhaftes Geschehens. So sagt Hans Förstl (2006) in einem Interview gegenüber „Die

Zeit“: „Wir müssen uns aber klar machen, dass jeder Mensch an Alzheimer erkrankt, vorausgesetzt, er wird alt genug, um das zu erleben. Die Wahrscheinlichkeit, bis zum Alter von 100 Jahren eine Demenz zu entwickeln, beträgt fast 100 Prozent. Es stellt sich also die Frage, ob es sich nicht um den natürlichen Alterungsprozess des Menschen handelt.“ Dammann und Gronemeyer (2009, S.12) geben zu bedenken: „ Der biomedizinisch verkürzte Blick übersieht zumeist, dass (...) kognitive(n) Einbußen in vielen Fällen einem natürlichen Alterungsprozess geschuldet sind.“ Whitehouse und George (2009, S.15) kritisieren, dass die „grundlegenden Tatsachen über die Gehirnalterung verfälscht“ werden, und so ein Alzheimer-Imperium erschaffen wird, was letztendlich einzig auf die Behandlung der biologischen Seite ausgerichtet ist. Für die Biologin und Wissenschaftsjournalistin Stolze (2011) ist die AD im Wesentlichen ein Konstrukt. Ein Konstrukt, mit dem Angst verbreitet wird und das potentiell hoch gewinnträchtig ist (ebd., S. 6-7). Interessant ist in diesem Sachzusammenhang auch die von Tillman (2010) in seinem Buch erwähnte Sichtweise auf die AD in Form der Vermutung, dass die Erkrankung seines Vaters möglicherweise eine Flucht vor der eigenen Lebensgeschichte war.

Es stellt sich die Frage, ob die AD ein dem Altern zugeschriebener geistiger Verfall, i.d.S. einem physiologischen Abbau entspricht, als Folge eines natürlichen Selektionsprozesses, worin Rose (2008) beispielsweise das Altern an sich begründet sieht oder wo die Grenzen liegen. Die Grenzen zwischen einem als normal angesehenen physiologischen Altern und einem als pathologisch eingeschätzten.

Neurophysiologische Veränderungen, die bedingt durch die Zunahme des höheren Lebensalters gewertet und als normal interpretiert werden, sind beispielsweise folgende (vgl. Markowitsch, Brand & Reinkemeier, 2005; Engel, 2008):

- Verlust an Größe und Gewicht (2% pro Lebensdekade ab dem 14. Lebensjahr)
- Bis zu 28% verringerte Durchblutungsleistung (bis 80. Lebensjahr)

damit verbunden:

- Neuronenuntergang von bis zu 60% in einigen Hirnarealen (besonders vulnerabel der Hippocampus und die präfrontale Region des Frontallappens)
- Verringerung dendritischer Vernetzung und synaptischer Verbindungen
- Abnahme der Ausbildung neuer Synapsen
- Verringerung der Rezeptorendichte
- Veränderungen der Konzentration von Transmittern, wie Serotonin, Noradrenalin, Glutamat und Acetylcholin (ACh = notwendig für Lern- und Gedächtnisfunktionen)

weitere Aspekte:

- Störungen und Schwächung primärer und sekundärer Schutz- und Reparaturmechanismen
- vermehrte Zellschäden (DNA, Proteine, Membranen)
- erhöhte Wahrscheinlichkeit der Fehlfaltung von Proteinen
- vermehrte intra- und extrazelluläre Ablagerungen (β -Amyloid, NFT)

Diese funktionellen, strukturellen und anatomischen Veränderungen bedingen zum Teil kognitive und/ oder mnestiche Leistungseinbußen, insbesondere auch Lern- und Gedächtnisstörungen (Markowitsch, S. 85). Unter diesem Blickwinkel scheint, insbesondere in Bezug auf die Tatsache, dass die beschriebenen neurophysiologischen Veränderungen zwischen normal physiologischer und pathologischer Hirnalterung sehr ähnlich sind, eine klare Abgrenzung zwischen dem, was als gesund und was als krank gewertet wird, als möglicherweise unrealistisch. So weisen Whitehouse und George (2009) darauf hin, dass es „entlang dieses Kontinuums der Gehirnalterung keine klaren Trennlinien zwischen normalem Altern, der Demenz und MCI“ (ebd., S. 89) gibt.

4 Risikofaktoren

Wenn im Folgenden von Risikofaktoren die Rede ist, heißt dies lediglich, dass die benannten Faktoren die Wahrscheinlichkeit an einer AD zu erkranken erhöhen, es bedeutet nicht, dass diese Faktoren zwangsläufig zu einer Erkrankung in diesem

Sinne führen. Risikofaktoren sind dementsprechend durch die epidemiologische Ursachenforschung identifizierte Einflussgrößen der Umwelt, der individuellen Lebensgewohnheiten oder genetischen Dispositionen, die das Risiko, an einer AD zu erkranken, begünstigend beeinflussen (vgl. Kreienbrock, Pigeot, & Ahrens, 2012). Darüber hinaus ist die komplexe Wechselwirkung verschiedener Faktoren auf biologischer, psychischer und sozialer Ebene zu berücksichtigen, die Einflussfaktoren erst zu Risikofaktoren werden lassen, entsprechend dem biopsychosozialen Modell, Engel (1977). Dass das Alter im Zusammenhang mit einer AD einen der wesentlichsten Risikofaktoren darstellt, wurde in den vorangegangenen Kapiteln bereits beschrieben und wird in diesem Sinne im folgenden Kapitel nicht behandelt.

4.1 Genetische Ausstattung

Nur für ca. 5-10% aller an AD erkrankten Personen kommt der mögliche Risikofaktor der autosomal dominant vererbten Prädisposition in Betracht (vgl. Hampel, Bürger & Fuchsberger, 2005, S. 893), die überwiegende Anzahl der Fälle einer AD treten sporadisch auf und werden als bedingt durch eine mögliche Kombination verschiedener genetischer Risikofaktoren angesehen (vgl. Assem-Hilger & Pirker, 2010). Die autosomal dominant vererbte Form der AD (FAD: Familiar-Alzheimer-Disease) korreliert eng mit Mutationen auf den Genen APP (Gen für das Amyloid-Vorläuferprotein), Presenilin-1 und Presenilin-2, die im Wesentlichen an der Regulation des Amyloid-Stoffwechsels beteiligt sind und in diesem Zusammenhang zu einer übermäßigen β -Amyloid-Peptid-Produktionen führen.

Tab. 1: Genetische Prädispositionen (inhaltlich nach Hampel, Bürger & Fuchsberger)

Chromosom	Gen	AD
21	APP (Amino Precursor Protein)	früh beginnend, autosomal-dominante Mutation
19	ApoE4 (Apolipoprotein E)	spät beginnend
14	PS-1 (Presenilin)	früh beginnend, autosomal-dominant
1	PS-2 (Presenilin)	Früh beginnend, autosomal-

		dominant
12	unbekannt	spät beginnend
10	unbekannt	spät beginnend

Die sporadische Form der Erkrankung beruht auf Polymorphismen im Apolipoprotein E, welches auf Chromosom 19 (Tab.1) lokalisiert und aus drei Allelvariationen (e2, e3 und e4) gebildet wird (Assem-Hilger & Pirker, 2010). ApoE besitzt auf neuronaler Ebene verschiedene Funktionen, insbesondere die Regulation des Cholesterin-Metabolismus (vgl. Papassotiropoulos, 2005) und die Beteiligung am Regenerationsprozess nach neuronaler Zellschädigung und der Aufrechterhaltung der Neuroplastizität. „The role of apoE in stimulating neuronal regeneration like neurite sprouting has received much supports“ (Teter, 2004, S.167). Darüber hinaus soll ApoE einen Einfluss auf die Aggregation des β -Amyloid-Plaques, sowie der Hyperphosphorylierung des tau-Proteins besitzen „apoE lipoproteins influence membrane lipid raft composition and the properties of enzymes, transporter proteins, and receptors mediating $A\beta$ production and degradation, tau phosphorylation“ (Lane & Farlow, 2005, S.949).

ApoE - epsilon4 scheint mit einem höheren Risiko an AD zu erkranken, einherzugehen, als die genannten anderen Allelvariationen. Entsprechend Assem-Hilger und Pirker (2010) besteht ein 2-3fach höheres Risiko bei Heterozygotie und ein 10-15fach erhöhtes Risiko bei Homozygotie dieses Allels.

Fraglich scheint die tatsächliche Aussagekraft solcher Risiken in Bezug auf die Entstehung, Entwicklung und Aufrechterhaltung einer AD, da etwa die Hälfte aller an AD Erkrankten nicht über eine derartige Mutation im Allel für ApoE verfügt und eine familiäre Vorbelastung mit einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos einhergeht, auch wenn Familienmitglieder nicht Träger des ApoE-e4 sind (Tang & Gershon, 2003).

Weitere Studien zeigen eine mögliche Korrelation zwischen der early-onset AD und der Mutation auf dem Gen Sorl-1 (Webster et al., 2008). Sorl-1 soll ebenfalls mit Differenzen im Volumen des Hippocampus korrelieren (Braltone et al., 2011). Assoziationsstudien zur late-onset AD zeigen, dass Mutationen auf den Genen PICALM, CR1, BIN1 und CLU neben ApoE mit dem individuellen Risiko der Leistungseinbuße in Bezug auf das episodische Gedächtnis korrelieren (Barral et al., 2012).

Zusammenfassend scheinen nicht nur einzelne Genmutationen mit der AD assoziiert zu sein. Vielmehr wird hier ein vielschichtiges und wechselseitiges Bedingen genetischer Faktoren deutlich.

4.2 Metabolische und kardiovaskuläre Faktoren

Modifizierbare stoffwechsel-, herz- und gefäßbedingte Risikofaktoren stehen ebenfalls in Assoziation zur Entstehung, Entwicklung und Aufrechterhaltung der AD. Störungen im Anabolismus, der der Synthese körpereigener Substanzen, wie Proteine, Fette und Kohlenhydrate (Faller & Schünke, 2004) dient, oder Störungen im Abbaustoffwechsel können zu metabolischen und/ oder kardiovaskulären Veränderungen führen, welche ihrerseits mit einem erhöhten Risiko in Bezug auf eine AD verbunden zu sein scheinen. So wird beispielsweise dem neuronalen Glukose- und Insulinstoffwechsel Einfluss auf die Bildung des β -Amyloid-Peptids und des hyperphosphorylierten tau-Proteins zugeschrieben (Kopf, 2009).

Im Folgenden werden entsprechende metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren vorgestellt. Ein Anspruch auf die Darstellung aller in diesem Sachzusammenhang relevant erscheinender Risikofaktoren wird nicht erhoben, bzw. schon von vornherein ausgeschlossen.

4.2.1 Cholesterinspiegel

Das Cholesterin, wissenschaftlich Cholesterol (Wahrburg & Assmann, 1999) ist ein zur Stoffklasse der Lipide gehörendes Steroid, welches in den Membranen tierischer Zellen vorkommt. Cholesterol hat einen wesentlichen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften der Membran, auf die Synthese von Vitamin D, von Steroidhormonen (Cortisol, Testosteron und Aldosteron) und Gallensäuren (vgl. Königshoff & Brandenburger, 2012).

Das Cholesterol, bzw. ein erhöhter Cholesterolspiegel soll, entsprechend Barette et al. (2012), zu einer vermehrten Synthese von β -Amyloid-Peptid führen. In diesem Zusammenhang soll sich Cholesterol an einem spezifischen Abschnitt des APP anlagern und dessen Position so verändern, dass es bevorzugt durch die Gamma- und nicht die Alpha- Sekretase gespalten wird. „Titration of C99 reveals a binding site for cholesterol, providing mechanistic insight into how cholesterol promotes amyloidogenesis“ (ebd., S. 1168). Auch die Studie Matsuzaki et al. (2011) zeigt, dass ein erhöhter Cholesterolverwert (über 5,8mmol/l) mit signifikant

erhöhtem Vorkommendes β -Amyloid-Plaque verbunden sei, als das Vorkommen bei Werten unter diesem Spiegel. Im Gegensatz zu dieser Annahme zeigt die Studie Mielke et al. (2010), dass das Risiko für die Ausbildung einer AD eher mit einem erniedrigtem Cholesterolspiegel assoziiert ist. Die Ergebnisse stützen sich darauf, dass bei den in der Studie untersuchten Frauen, bei welchen über einen Zeitraum von 32 Jahren der Cholesterolspiegel sank, diese öfter an AD erkrankten, als Frauen über den gleichen Zeitraum mit erhöhten Cholesterolspiegel.

Unabhängig gegenteiliger Forschungsergebnisse, von denen exemplarisch die zuvor Aufgeführten einen Eindruck vermitteln, verfolgt man derzeit die Annahme der Korrelation zwischen erhöhtem Cholesterolspiegel und dessen Einfluss auf das β -Amyloid-Peptid.

4.2.2 Blutzucker

Unter Blutzucker wird in diesem Zusammenhang der Glukosegehalt im Blut verstanden. Glukose, ein Einfachzucker, ist von essentieller Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel, welcher im Wesentlichen über die Schlüsselhormone Insulin und Glukagon geregelt wird. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel, indem es über die Glykogensynthese der Leber die Aufnahme des Blutzuckers fördert. Glukagon wirkt antagonistisch, indem es zum Glykogenabbau und damit zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt (vgl. Faller & Schünke, 2004, S. 359-360).

In Bezug auf die AD soll der Diabetes Typ II als Risikofaktor von Bedeutung sein (Matzusaki et al., 2010). Ausschlaggebend für diese Form des Diabetes ist eine Insulinresistenz, die dann eintritt, wenn weniger Glucose in die Zelle gelangt, da die Bindung des Insulins am Insulinrezeptor der Zellmembran gestört ist. Zusammen mit der verringerten Insulinfreisetzung des Pancreas erhöht sich so der Glukosespiegel im Blut (Faller & Schünke, S. 360).

Matzusaki et al. (2010) zeigten im Ergebnis ihrer Studie, dass die durch Insulinresistenz verursachte Hyperinsulinämie und Hyperglykämie in Kombination mit dem schon beschriebenen ApoE-e4 die Bildung von Amyloid-Plaque beschleunigen kann. Auch die 2011 veröffentlichte Studie von Baker et al. weist scheinbar darauf hin, dass ein gestörter Glukose- und Insulinstoffwechsel im Gehirn das Risiko einer Erkrankung erhöht, indem beispielsweise (vgl. Whitehouse & George, 2009) der Glukosemangel innerhalb der Nervenzellen zum Absterben des Neurons führen kann, da die Energieversorgung nahezu

ausschließlich über Glukose erfolgt oder dass der andauernde, erhöhte Blutzuckergehalt vaskuläre Störungen und/ oder Schädigungen initiiert und über diesen Weg Nervenzellen geschädigt werden.

Dass möglicherweise nicht der Glukosegehalt allein als Risikofaktor für eine AD verantwortlich zeichnet, zeigt beispielsweise die Studie Landin et al. (2009), welche im Ergebnis auf das Zusammenspiel von erhöhtem Glukosegehalt und niedrigem Blutdruck hinweist.

Hinsichtlich des bewerteten höheren Risikos bei erhöhtem Glukosegehalt im Blut, wurden Studien mit Medikamenten gegen Diabetes vom Typ II durchgeführt und im Ergebnis auf das veränderte Risiko der Entwicklung einer AD bewertet. In der Studie Imfeld, Bodmer, Jick und Meier (2012) konnte kein verändertes Risiko festgestellt werden: „Long-term use of sulfonylureas, thiazolidinediones, or insulin was not associated with an altered risk of developing AD. There was a suggestion of a slightly higher risk of AD in long-term users of metformin“ (ebd., S. 916).

4.2.3 Homocystein

Ein weiterer Faktor, der bei Kumulation ebenfalls mit der Entstehung einer AD assoziiert zu sein scheint, ist die Aminosäure Homocystein, welche als Stoffwechselzwischenprodukt bei der Umwandlung von Methionin in Cystein entsteht. Homocystein wirkt zytotoxisch und wird daher vom Körper unter Verwendung bestimmter Enzyme und Koenzyme wieder zu Methionin umgewandelt oder verstoffwechselt (Horn, Moc, Schneider, Grillhösl, Berghold & Lindenmeier, 2005). Bei einem Mangel der Koenzyme, wie B6, B12 und Folsäure, kommt es zur vermehrten Anhäufung von Homocystein, da die Enzyme in ihrer Funktionsweise vermindert sind. Dieser Prozess scheint zu vermehrtem oxidativen Stress und über die Stimulation der Lipidoxidation, zu vermehrtem oxidierten LDL (ein Transportprotein für Blutfette, wie Cholesterin) zu führen (Halwachs-Baumann, 2011).

Im Zusammenhang der AD wird diskutiert, ob eine Hyperhomocysteinämie möglicherweise ein Marker für: „eines einer kognitiven Störung zugrunde liegenden intrazellulären Vitaminmangels“ (Kessler, Bleich, Falkai & Supprian, 2003, S.159) sein könnte oder einen direkten schädigenden Einfluss über vaskuläre und neurotoxische Pathomechanismen auf die Kognition habe.

Diesen Zusammenhang konnten Luchsinger et al. (WHICAP study, 2004) nicht bestätigen. Sie stellten im Ergebnis ihrer Studie fest, dass ein hoher

Homocysteinspiegel nicht mit der AD assoziiert. „High homocysteine levels were not associated with AD and were not related to increase in memory scores over time“ (S. 1972). Ravaglia et al. (2005) weisen im Hinblick auf das Ergebnis ihrer Studie, in welcher, entgegen Luchsinger, Hyperhomocysteinämie das Risiko der Entwicklung einer AD verdoppelt, darauf hin, dass diese sich widersprechenden Befunde möglicherweise in „insufficient statistical power of the WHICAP study“ (Ravaglia, S. 641) ihren Ursprung haben. Darüber hinaus zeigten Ravaglia et al. dass eine erhöhte Plasmakonzentration von Homocystein und ein niedriger Folsäurespiegel zwei unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer AD zu sein scheinen. Fraglich ist in diesem Zusammenhang für Seshadri et al. (2006), ob dem erhöhten Plasmalevel des Homocysteins tatsächlich direkt und unmittelbar eine pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung der AD zukommt oder ob dieser eher als Risikofaktor für andere zugrunde liegende Prozesse, wie oxidativer Stress, anzusehen sei. In diesem Zusammenhang zeigt beispielsweise die Studie Li et al. (2008), dass scheinbar eher ein erhöhter LDL- Spiegel in der Pathogenese der AD eine Rolle spielt und ein erhöhter tHcy- Spiegel wahrscheinlicher mit dem Altern als mit geistiger Leistungsfähigkeit assoziiert. Entgegen diesem Ergebnis zeigten Faux et al. (2012) in ihrer Studie (n=1.112/ gesunde Kontrollpersonen=768, MCI=133, AD=211), dass ein erhöhter Homocysteinspiegel zwar mit einer Verschlechterung kognitiver Leistung assoziiert, welche jedoch nicht eindeutig der AD zuzuordnen waren.

Entsprechend dem deutschen Ärzteblatt (Laske, Morawetz, Buchkremer & Wormstall, 2005) wird von einem erhöhten AD-Risiko von 40% bei Anstieg von Homocystein um 5mol/l ausgegangen. Da entsprechende randomisierte und placebokontrollierte Interventionsstudien noch nicht vorliegen, wird der generelle Einsatz von Vitaminen zur Demenzprävention noch nicht befürwortet.

Fraglich bleibt, wie real der Zusammenhang zwischen Homocysteinspiegel und AD wirklich ist.

4.2.4 Bluthochdruck

Der Blutdruck bezeichnet den Druck, der zwischen dem Blutstrom und den Gefäßwänden besteht und die Zirkulation des Blutes gewährleistet. Der systolische Wert ist abhängig der Auswurfleistung des Herzens, sowie der Gefäßelastizität und des Gefäßwiderstandes und beträgt im Normbereich für über 50jährige bis 140mmHg. In der Entspannungsphase fällt der Druck kontinuierlich

ab und kennzeichnet so den diastolischen Wert, welcher im Normbereich für über 50jährige bis 90mmHg beträgt (vgl. Richter, 2007).

Hoher Blutdruck scheint mit den für die AD geltenden neuropathologischen Erscheinungen assoziiert zu sein. So gehen Skoog & Gustafson (2006) in diesem Sinne davon aus, dass Bluthochdruck nicht nur ein Risikofaktor für den Schlaganfall, ischämische Läsionen, stille Infarkte oder der Arteriosklerose zu sein scheint, sondern ebenfalls ein Cluster für vaskuläre Risiken, wie Diabetes, Adipositas oder Hypercholesterolemie, die wiederum mit der AD assoziieren und deren Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen. Die exakten Mechanismen, die diese Assoziation bedingen, sind derzeit noch unklar.

In Bezug darauf, wie real der Zusammenhang gewertet werden kann, existieren vielfache Studien, mit zum Teil recht gegenteiligen Ergebnissen. Hofman et al. (1997) untersuchten die Häufigkeit des Auftretens der Demenz und der AD in Assoziation zum ApoE und der Arteriosklerose (n=284 mit Demenz, davon 207=AD, n=1698 ohne Demenz) und kamen zum Ergebnis „The frequencies of all dementia, Alzheimer`s disease, and vaskular dementia increased with the degree of arteriosclerosis...“(S.153). Kivipelto und Kollegen kamen in ihrer Studie (2001) zum Ergebnis, dass sowohl ein erhöhter systolischer Blutdruck, als auch ein erhöhter Cholesterinspiegel in der Lebensmitte, das Risiko für die Entwicklung einer AD im höheren Alter signifikant erhöhen. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich bei der Kombination beider Faktoren (odds ratio 3.5; 1.6 zu 7.9). Im Weiteren sei der diastolische Blutdruck in mittleren Lebensjahren ohne signifikanten Einfluss auf die AD. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse Yang et al. (2011). Bei der Querschnittuntersuchung dieser Studie (n=1768 mit AD, N=818 ohne Demenz) wurde im Ergebnis festgestellt, dass die AD weder mit dem systolischen, noch diastolischen Blutdruck oder dem Pulsdruck korreliert. In der Längsschnittuntersuchung assoziierte der diastolische Blutdruck mit der AD. Im Wesentlichen spiegelt sich dieses Ergebnis in der Metaanalyse (der 18 Studien zugrunde lagen) von Power (2011) wieder. Auch in dieser Metaanalyse konnte kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Blutdruck und AD festgestellt werden. Darüber hinaus zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen late-life Hypertension und AD. In der randomisierten double-blind SCOPE- Studie von Lithell et al. (2003) zur Blutdrucksenkung konnte kein signifikanter protektiver Effekt auf kognitive Leistungen festgestellt werden.

Demgegenüber konnte in einer 2010 veröffentlichten Metaanalyse (Li et al.) zur antihypertensiven Therapie (n=800.000, überwiegend männliche Teilnehmer) mit den Studienendpunkten: (a) Neuauftreten Demenz, (b) Notwendigkeit der Heimunterbringung und (c) Tod, unter dem Einsatz von AT-I Rezeptorblocker (a) um 19% verringert, (b) um 49 % gesenkt und (c) um 19% vermindert werden.

Von Norden und Kollegen (2012) weisen darauf hin, dass die AD möglicherweise durch mehrere interagierende Risikofaktoren, insbesondere durch die Interaktion von β -Amyloid und gefäßbedingten Schäden, kausal bedingt sein kann.

Im Wesentlichen wird derzeit davon ausgegangen, dass ein erhöhter Blutdruck als Risikofaktor in Bezug auf die Entwicklung der AD gilt.

4.3 Aspekte der Lebensführung

Dem biopsychosozialen Model Rechnung tragend, scheinen nicht nur genetische Prädispositionen, metabolische und kardiovaskuläre Störungen in interdependenter Beziehung zu stehen und mit der AD zu assoziieren, auch Aspekte der Lebensführung, wie geringe körperliche Aktivität, (qualitative) Fehlernährung mit beispielsweise provoziertem Mikronährstoffmangel, subjektiv empfundene Stressbelastung und fehlende oder unzureichende soziale Kontakte, scheinen mitverantwortlich in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer AD, bzw. den Grad des kognitiven Leistungsvermögens.

Auch im Zusammenhang der Darstellung von Einflussfaktoren der Lebensführung wird der Anspruch auf Vollständigkeit nicht erhoben bzw. von vornherein ausgeschlossen.

4.3.1 Mangel an körperlicher und geistiger Aktivität

In der wissenschaftlichen und populärwissenschaftlichen Literatur, sowie auf Informationsseiten vieler Stiftungen, Vereine, Selbsthilfegruppen o.ä. findet sich der Hinweis in Bezug auf das primärpräventive Potential körperlicher und geistiger Aktivität. Im Umkehrschluss dieses protektiven Potentials würde demnach ein Mangel dieser Aktivitäten einen Risikofaktor in der Abhängigkeit der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD darstellen. Analog dazu kommen Barnes und Yaffe (2011) bei der Prüfung modifizierbarer Risikofaktoren wie, Diabetes,

Hypertonie, Übergewicht, kognitive Inaktivität, niedriges Bildungsniveau und körperlicher Bewegungsmangel, zum Ergebnis, dass die Hälfte aller AD-Erkrankungen potentiell diesen Faktoren zuzuschreiben ist. Zu einem inhaltlich ähnlichen Ergebnis, wenn auch nicht auf den Aspekt des Risikofaktors, sondern des präventiven Potentials körperlicher Aktivität bezogen, kommen Rovio et al. (2005) in ihrer Langzeitstudie (über 20 Jahre, n=1449). In deren Ergebnis wurde festgestellt, dass das Erkrankungsrisiko für eine AD um bis zu 60% geringer sei, wenn in mittleren Jahren mindestens zwei Mal die Woche für etwa eine halbe Stunde eine intensive körperliche Aktivität ausgeübt wird.

Hinsichtlich dieser einleitenden Ausführungen scheint es notwendig zu klären, wie sich ein Mangel körperlicher Aktivität tatsächlich auswirkt. Haas (2008) fasst Veränderungen, die das Altern und ein chronischer Bewegungsmangel gemeinsam initiieren, wie folgt zusammen: „Die Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf- und Atemsystems reduziert sich, Knochen- und Muskelmasse gehen zurück“ (ebd., S388), weitere Kennzeichen: Reduktion der im Blut befindlichen Hormone, sowie des Volumens der Mitochondrien, Rückgang der Kapillarisation im Gehirn, Verschlechterung der Blutflißeigenschaften, Verminderung der Rezeptorensensitivität, Reduktion in Größe und Anzahl der Synapsen, Dendriten und Neuronen. Fraglich bleibt in diesem Zusammenhang, inwieweit diese defizitäre Entwicklung auf das Altern zurückzuführen ist, bzw. welche Aspekte durch den chronischen Bewegungsmangel (mit)initiiert sind und in welcher Relation dieser Mangel an körperlicher Aktivität im Zusammenhang mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD assoziiert ist. Wabitsch und Steinacker (2004) entsprechend führt Bewegungsmangel allein zu „metabolischen und hormonellen Störungen, insbesondere der Insulinsensitivität, sowie Veränderungen auf zellulärer Ebene (endotheliale Dysfunktion), die die Entstehung einer Früharteriosklerose begünstigen“ (S. 277). Tomasits und Haber (2011) führen aus, dass chronischer Bewegungsmangel darüber hinaus zu einer Abnahme der oxidativen Kapazität führt (S. 60).

In der Quintessenz stellt sich im Wesentlichen dar, dass körperliche Inaktivität das Risiko der Entwicklung einer chronischen Krankheit wie „Typ-II Diabetes, die arterielle Hypertonie, die koronare Herzerkrankung (KHK) und die Altersdemenz (...)“ (Halle, Bongarth & Berg, 2006, S. 324-325) erhöht. Darüber hinaus wird im Zusammenhang der bereits beschriebenen metabolischen und kardiovaskulären

Risiken und der inflammatorischen, vaskulären und oxidativen Annahmen zur Kausalität der AD ebenfalls deutlich, dass ein Bewegungsmangel scheinbar über sehr unterschiedliche Wege direkt oder indirekt die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöhen kann. Dies soll am Beispiel des Bluthochdrucks, insbesondere im Sinne der endothelialen Dysfunktion, verdeutlicht werden.

Alle Gefäße des Herz-Kreislaufsystems sind mit Endothelzellen ausgekleidet, die eine wesentliche Funktion im Kontext des Gefäßtonus, durch die Bildung von vasodilatatorischen (gefäßerweiternden) und vasokonstriktorischen (gefäßverengenden) Substanzen, besitzen (Quasching & Lüscher, 2004). Kommt es zu Störungen dieser endothelischen Funktionen, können entrophe oder hypertrophe Umbauprozesse die Folge sein (vgl. Luft & Haller, 2004). Umbauprozesse, die Veränderungen der Gefäßwandfläche, der Gefäßdicke und des Gefäßlumens bewirken. Diese Veränderungen spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese vieler Erkrankungen (nach Quasching & Lüscher, 2004), insbesondere in Bezug auf Inflammationen, Hypertonie, Arteriosklerose und oxidativen Stress. Also Faktoren, die im Zusammenhang mit der AD als Risikofaktoren für die Erhöhung deren Auftretenswahrscheinlichkeit gelten.

Letztlich ist zu klären, wann von einem Bewegungsmangel (im Sinne körperlicher Aktivität) ausgegangen wird. Insofern wird ein Bewegungsmangel bei gesunden Personen mit durchschnittlicher Leistungsfähigkeit dann angenommen, wenn „eine körperliche Beanspruchung von mehr als etwa 30% der maximalen statischen Kraft bzw. etwa 50% der maximalen Kreislaufbelastung dauerhaft nicht erbracht wird“ (vgl. Haas, 2008, S. 387; Hollmann & Strüder, 2009, S.404). Diese Leistungsfähigkeit wird im Wesentlichen durch die Grundeigenschaften wie Kraft, Ausdauer, Beweglichkeit, Koordination und Schnelligkeit bestimmt (Haas) und kann anhand vieler Variablen auf biopsychosozialer Ebene beeinflusst sein.

Auch in Bezug auf die Bewertung des Mangels an körperlicher Bewegung im Zusammenhang mit der Entwicklung einer AD gibt es sehr kontroverse Studienergebnisse. So zeigen Wilson et al. (2001) zwar, dass eine geringe geistige Aktivität mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD assoziiert sei, jedoch konnte keine Beziehung zu körperlichen oder sportlichen Aktivitäten gefunden werden. „In random-effects models that controlled for demographic variables, physical activity was not related to decline in global or specific measures of cognitive function“ (ebd., S. 747). Demgegenüber zeigen Friedland und Kollegen

(2001) "Our results indicate that patients with AD are less active in midlife (early and middle adulthood) in terms of intellectual, passive, and physical activities than control-group members" (ebd., S. 3444), die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöhte sich bei geringer geistiger und körperlicher Aktivität (odds ratio=3,85).

Derzeit wird ein Mangel an körperlicher sowie geistiger Aktivität als Risikofaktor in Zusammenhang mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit der AD angenommen.

4.3.2 Ungesunde Ernährung

Grundlegend für jedwede Hirnaktivität, ob bezogen auf die Signalübertragung zwischen neuronalen Zellen oder Plastizitätsmechanismen, ist eine gute Durchblutung und die Versorgung mit notwendigen Inhaltsstoffen. Inhaltsstoffen die aus dem Metabolismus gewonnen, über den Blutkreislauf verteilt werden und durch aufgenommene Nahrungsstoffe beeinflussbar sind (vgl. Faller, 2004; Kiefer & Zifko, 2007). Obwohl das Gehirn lediglich 2% des Körpergewichtes ausmacht, benötigt es 20% des Stoffwechselumsatzes, 40% des Sauerstoffbedarfs und 60% des Gesamtglukoseumsatzes (vgl. Kiefer & Zifko). Ebenso notwendig sind Aminosäuren (für die Synthese von Neurotransmittern), Lipide, Vitamine, Spurenelemente, Ionen (beispielsweise Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+) und Wasser (Silverthorn, 2009). In diesem Sinne würde eine ungesunde Ernährung, auch Mangel- oder Fehlernährung dann gegeben sein, wenn die Nahrungszufuhr „bei der die dem Körper zunutze kommende Menge an Energie oder an einem oder mehreren Nährstoffen für längere Zeit nach oben oder nach unten so stark vom Optimum abweicht, dass es zu einer Beeinträchtigung der Gesundheit und/ oder Leistungsfähigkeit kommt“ (Cremer, 1983, S.17). Eine ungesunde Ernährung kann so beispielsweise zu einer Erhöhung der Anzahl freier Radikale führen, was die Kapazität primärer und sekundärer antioxidativer Schutzmechanismen übersteigt (entsprechend dem Verein zur Förderung der gesunden Lebensführung und der Ernährungsmedizin, 2012) und so wiederum oxidativen Stress bedingen (entsprechend Kapitel zur Hypothese der freien Radikale – oxidativer Stress). Im Weiteren wurde in den vorangegangenen Ausführungen dargelegt, dass ein Mangel an Koenzymen (wie Vitamine B6, B12 und Folsäure) die Anhäufung von Homocystein forciert. Darüber hinaus provoziert eine ungesunde, in diesem Fall zu hochkalorische Kost, einen erhöhten Blutzuckerspiegel, welcher wiederum zu Übergewicht, Diabetes und Hypertonie führen kann, in diesem Sinne wieder

Risikofaktoren, die mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD zusammenhängen. Ein weiterer wesentlicher Faktor für eine mangelhafte Ernährung ist das höhere Lebensalter. Relevant sind hier physiologische Veränderungen, beispielsweise hinsichtlich der Körperzusammensetzung (Biesalski & Grimm, 1999), wie Abnahme der Muskelmasse, Reduktion von Neuronen und mögliche Glukosetoleranz, sowie „Multimorbidität, funktionelle(n) Einschränkungen (Bsp. Kaubeschwerden) und Polypharmazie“ (Drey & Kaiser, 2011, S. 176). Diese Faktoren können zu einem vermindertem Durstgefühl, vermindertem Appetit oder Verwertungsstörungen (Biesalski & Grimm) führen und somit kausal mit einer Fehlernährung assoziieren. Verschiedene Studien zeigen, dass die Nährstoffversorgung im höheren Alter die D-A-CH Referenzwerte „(...) für die Mehrzahl der untersuchten Vitamine und Mineralstoffe“ unterschritten (Heseker ErnSTES-Studie, 2008, S.3). Zwar war diese Studie auf stationär im Pflegeheim untergebrachte Probanden ausgerichtet, doch zeigt sich auch in anderen Studien zu selbstständig wohnenden Senioren, dass wesentliche Nährstoffe unter den Referenzwerten liegen (Gisela-Studie, Bonner Seniorenstudie, Paderborner Seniorenstudie, zitiert in Mangelernährung im Alter, Küpper, 2010).

4.3.3 Subjektiv empfundener Disstress

Um die Bedeutung dieses Risikofaktors dazulegen, soll folgend zunächst definiert werden, was mit subjektiv empfundenen Disstress im Wesentlichen verbunden ist. In diesem Sinne entsteht Disstress immer dann, wenn die Ereignisse, die erlebt werden, als belastend interpretiert werden (vgl. Aronson, Wilson & Akert, 2008, S. 494), wenn negative Gefühle und Überzeugungen, wie externale Kontrollüberzeugungen und geringe Ausprägung der Selbstwirksamkeitserwartung, dazu führen, dass man sich den Anforderungen, die sich aus der Interaktion mit der Umwelt ergeben, nicht gewachsen fühlt (nach Lazarus & Folkmann, 1984, S. 19; Aronson, Wilson & Akert, S.494).

Auf physiologischer Ebene ist eine vorübergehende oder akute Stressreaktion an sich nicht schädigend. Ist der Körper jedoch einer Stresssituation über längere Zeit ausgesetzt oder ist er diesem Zustand so lange ausgesetzt, dass er sich nicht mehr erholen kann, können verschiedene Erkrankungen (Bsp. Bluthochdruck, hohe Infektanfälligkeit, Depressionen) die Folge sein (vgl. Rüegg, 2007).

Der mögliche Zusammenhang zwischen Bluthochdruck, bzw. dem metabolischem Syndrom und der erhöhten Auftrittswahrscheinlichkeit der AD wurde schon beschrieben. Darüber hinaus scheint dieser Faktor auch auf andere Art mit der AD assoziiert zu sein. In diesem Zusammenhang, insbesondere der Darstellung von relevanten Studien, soll zunächst die Physiologie einer Stressreaktion skizziert werden. Nach subjektiver Bewertung eines Ereignisses als Stressor wird sowohl der Sympathikus aktiviert (erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzschlagfrequenz u.a.), als auch die HPA-Achse. D.h. der Hypothalamus bildet ein Hormon (CRH), welches auf die Hypophyse wirkt. Das seitens der Hypophyse ausgeschüttete Hormon (ACTH) aktiviert die Nebennierenrinden zur vermehrten Bildung von Cortisol, einem Glukokortikoid (Ott, Machleidt & Born, 2012, S.429-430). Bei anhaltendem Stress bleibt der Sympathikus aktiviert und der Cortisolspiegel dauerhaft erhöht. Stoffwechseleffekte hoher Cortisolwerte sind entsprechend der Ganzimmun AG (2008) beispielsweise eine Hyperinsulinämie mit folgender Insulinresistenz, Kohlenhydratintoleranz und Erhöhung LDL- und Hemmung HDL-Cholesterol.

Green et al. (2006) fanden heraus, dass Stresshormone die Anzahl der β -Amyloidablagerungen um bis zu 60% erhöhen können. Transgenen Mäusen wurde in diesem Zusammenhang Dexamethason verabreicht und die Auswirkung dieses Corticoids in Bezug auf das β -Amyloid untersucht. Auch neuere Studien zeigen, dass Stress und die AD assoziiert zu sein scheinen. Popp et al. (2007) verglichen den Cortisolgehalt im Liquor von Probanden mit AD und Probanden mit MCI mit einer Kontrollgruppe und fanden im Ergebnis heraus, dass die Cortisolkonzentration bei Probanden mit AD deutlich höher war, als in den beiden anderen Gruppen.

4.3.4 Fehlende oder wenig soziale Kontakte

Soziale Kontakte sind interpersonelle Kontakte und Beziehungen, anhand derer der Einzelne in ein soziales Netzwerk integriert ist und in diesem Rahmen soziale Unterstützung erfahren kann. Diese „ soziale Unterstützung bezieht sich auf die Ressourcen, die von anderen Personen bereitgestellt werden (...) wie z.B. Liebe, Fürsorge, Wertschätzung, Sympathie, Zugehörigkeitsgefühl zu einer Gruppe und Hilfe durch Informationen, wie Ratschläge (*und*) persönliches Feedback. Die Personen, die (...) diese Ressourcen bieten können, sind diejenigen, zu denen (...) wichtige soziale Beziehungen“ (Zimbardo, 1988, S. 494) unterhalten werden.

Dazu zählen Personen innerhalb der Familie, sowie außerfamiliäre Personen, wie Freunde, Nachbarn und Kollegen (ebd.).

Das positive Erleben der sozialen Unterstützung ist abhängig der Bewertung, d.h. wird diese einschränkend in der Autonomie wahrgenommen oder bringt diese Gefühle von Einschränkungen in der Ausübung von Kontrolle oder Selbstbestimmung mit sich, kann dies negative Folgen haben und zu körperlichen Störungen führen (vgl. Aronson, Wilson & Akert, 2008). Ein positives Erleben sozialer Unterstützung ist nur dann gegeben, wenn diese Beziehungen auf Freiwilligkeit beruhen und das Potential zur Verfügung stellen, nach eigenen Bedürfnissen und Interessen gestaltet werden zu können (vgl. Knesebeck, 1998).

Ein Mangel an sozialer Unterstützung kann zu Störungen des Selbstwertgefühls und zur Isolation führen und korreliert mit einem schlechteren Gesundheitszustand und erhöhtem Erkrankungs- und Mortalitätsrisiko. So zeigen beispielsweise Baumann et al. bereits 1998 in der Studie MONICA, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und steigende Mortalität bei fehlenden oder mangelnden sozialen Kontakten steigt. In Bezug auf den direkten Zusammenhang zwischen AD und sozialen Kontakten zeigen James et al. (2011) in einer jüngeren Studie, mit $n=1138$ zu Studienbeginn ohne Demenz/ Studiendauer 12 Jahre, dass soziale Kontakte den kognitiven Verfall vermindern. James et al. führen aus: „The rate of global decline was reduced by an average of 70% in persons who were frequently socially active“ (2011, S.998). Eine mögliche Erklärung für diese Assoziation könnte in der Neurobiologie anregender und eintöniger Umgebungen liegen. Bei Vergleichsuntersuchungen mit Mäusen, die entweder einer „angereicherten, stimulierenden Umgebung“ oder einer „verarmten, eintönigen Umgebung“ (Birbaumer & Schmidt, 2000) ausgesetzt waren, zeigten sich deutliche neurobiologische Unterschiede. So zeigte sich bei den Mäusen in stimulierender Umgebung, dass diese über dickere und schwerere Kortizien, erhöhte dendritische Fortsätze und Spikes, erhöhte Transmittersyntheseraten, Vergrößerung der Anzahl und Aktivität von Gliazellen, sowie Vergrößerung von Zellkörpern und Zellkernen verfügten (ebd. S. 155). In diesem Sinne scheint sich ein Aspekt der neuronalen Plastizität und Neurogenese im Alter, auf stimulierende und anregende soziale Kontakte mit zu begründen. D.h., dass als verlässlich erlebte soziale Unterstützung, insbesondere im Zusammenhang mit der Bildung von Gedächtnisspuren (Engrammen), der

Langzeitpotentierung und der Langzeitdepression zu funktionellen und strukturellen Veränderungen (Aktivierung stummer und Bildung neuer funktioneller Synapsen, entspr. Squire & Kandel, 2009, S.149) führen und in diesem Kontext ein kognitives Reservepotential bereitstellen könnten. Ein Mangel an sozialen Kontakten könnte in diesem Zusammenhang dazu führen, dass dieses Reservepotential nicht zur Verfügung steht, bzw. Degenerationsprozesse mit initiiert werden.

4.4 Depressionen

In der klinischen Differenzialdiagnostik ist es aufgrund der Überlappung von Krankheitssymptomen (Kötter, Stübner, Hegerl & Hampel, 2001, S. 59) oft schwer, zwischen einer AD und einer bestehenden depressiven Erkrankung zu unterscheiden, da eine dementielle Erkrankung häufig in ihrem anfänglichen Stadium mit einer depressiven Symptomatik einhergeht und umgekehrt, depressiv Erkrankte Symptome dementieller Erkrankungen zeigen. Nach Wragg und Jeste (1989, zit. in Kötter, S. 59) seien 25% aller depressiven Störungen mit kognitiven Defiziten assoziiert und 30% aller Demenzen mit depressiven Symptomen. Darüber hinaus scheinen depressive Störungen mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD assoziiert zu sein. Untermuert wird dieser mögliche Zusammenhang beispielsweise aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien. So zeigen Saczynski et al. (2010) in ihrer 17-year-follow-up Studie, dass an Depressionen leidende Probanden einem um 50% höheren Risiko unterlagen, eine Demenz oder AD zu entwickeln. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Köhler, van Boxtel, Jolles & Verhey (2011) bei selbstständig lebenden Erwachsenen (55jährig und älter) in ihrer 9-year-follow-up Studie. Auch im Ergebnis dieser Untersuchungen konnte ein erhöhtes Risiko einer Demenz bei depressiver Vorerkrankung festgestellt werden. Auch die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie von Barnes et al. (2011b), in welcher depressive Symptome der Lebensmitte und des späteren Alters in Bezug auf die Risiken einer Demenz, einer AD und einer vaskulären Demenz untersucht wurden, zeigte sich ein höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit. Wobei Depressionen im späteren Alter mit der AD assoziiert zu sein scheint und wiederkehrende Depressionen mit der vaskulären Demenz.

5 Die Suche nach neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Primärprävention

Entsprechend der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2012) soll mit primärpräventiven Maßnahmen die Entstehung von Krankheiten verhindert werden. In diesem Sachzusammenhang gehe es nicht um die Verhütung von Erkrankungen, sondern um das „Gesund Bleiben“ und sei eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe verschiedener Akteure wie Politik, Wirtschaft, Sozialwesen, öffentlicher Gesundheitsdienst u.a. Klever-Deichert (2006) fasst diese Begrifflichkeit genauer. In diesem Sinne gehe es in Bezug auf primärpräventive Maßnahmen „um die generelle Vermeidung von (Teil-) Ursachen (Risikofaktoren) bestimmter Erkrankungen oder um deren individuelle Erkennung und Beeinflussung“ (ebd., S.12). Diese Maßnahmen setzen noch vor dem Eintritt einer Erkrankung ein und sind auf die Senkung der Auftrittswahrscheinlichkeit einer Erkrankung oder Störung gerichtet. Im Zusammenhang dieses Kontextes heißt Primärprävention einerseits, kompensatorische Faktoren zu fördern (geistige und körperliche Aktivität, gesunde Ernährung, soziale Eingebundenheit) und andererseits schädigende Faktoren (Risikofaktoren, wie in vorangegangenen Kapiteln beschrieben) zu verringern. Whitehouse und George (2009) appellieren in diesem Sachzusammenhang auf die Dringlichkeit eines Paradigmenwechsels, die „Aufmerksamkeit ernsthaft von der Heilung zur Prävention zu verlagern (...) weg von der Erwartung der symptomatischen Behandlung einer „Krankheit“ mit dem Namen Alzheimer hin zur eigenen Wahl bestimmter Verhaltensweisen“ (ebd., S. 295).

Entsprechend diesem Ziel werden im Folgenden Erkenntnisse auf dem Gebiet primärpräventiver Forschung vorgestellt.

5.1 Auswirkungen regelmäßiger sportlicher Aktivität

„Every US adults should accumulate 30 minutes or more of moderate- intensity physical activity on most, preferably all, days of the week“ (Pate et al., S.407). So lautet im Februar 1995, nach Bewertung einschlägiger Fachliteratur zu physiologischen, epidemiologischen und klinischen Evidenzen, die gemeinsame Empfehlung des Centers of Disease Control and Prevention und des American College of Sports Medicine Columbia. Diese Empfehlung findet sich in vielen

Leitlinien wieder. So wird beispielsweise in der DGN-Leitlinie zur Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie (Diener et al., 2008) eine gesunde Lebensweise, sowie dreimal pro Woche 30 Minuten Sport empfohlen (ebd., S.2). In der Leitlinie zur Kardiovaskulären Prävention (Bjarnason-Wehrens et al., 2009) werden darüber hinaus die positiven Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität, „insbesondere aeroben Ausdauertraining(s)“ (ebd., S. 6) hervorgehoben. Eine Leitlinie zur Primärprävention von Demenzen gibt es derzeit nicht.

Grundlage dieser Empfehlungen ist das primärpräventive Potential körperlicher Aktivität. Regelmäßig durchgeführtes, aerobes Ausdauertraining, sowie alltägliche Bewegungen, die über die Ruheaktivität hinausgehen, bringen eine Vielzahl positiver Effekte mit sich. So weist Dietger (2005) daraufhin, dass durch diese körperliche Aktivität das Immunsystem gestärkt wird, indem die unspezifische Immunabwehr aktiviert, die Phagozytosefähigkeit verbessert und eine höhere Toleranz gegenüber oxidativem Stress entwickelt wird. Diese positiven Effekte im Zusammenhang mit einer geringeren Infektanfälligkeit und weniger Krankentagen finden sich beispielsweise auch bei Nieman (2003). Darüber hinaus finden sich auch entsprechende neuronale Effekte, wie gesteigerte Hirndurchblutung mit verbessertem zerebralen Stoffwechsel, erhöhte Syntheserate von Neurotransmittern und Nervenwachstumshormonen (Neumann & Frasch, 2008). Weitere Effekte finden sich auf kardiovaskulärer Ebene, wie Blutdrucksenkung und Abnahme der Herzschlagfrequenz, Verbesserung der oxidativen Kapazität (Dietger, 2005). Studien, welche den direkten Zusammenhang körperlicher Aktivität und die Auftretenswahrscheinlichkeit von Demenzerkrankungen, im Sinne eines primär- und sekundärpräventiven Potentials, untersuchen, belegen darüber hinaus positive Effekte körperlicher Aktivität. So zeigen Laurin et al. (2001) im Rahmen einer Follow-up Studie über fünf Jahre (n= 4615/ Alter=oder<65), dass das Risiko an einer Demenz zu erkranken, bei körperlich aktiven Probanden im Vergleich zu inaktiven signifikant abnimmt „High levels of physical activity were associated with reduced risks of cognitive impairment (...) Alzheimer disease (odds ratio, 0.50; 95% confidence interval, 0.28-0.90), and dementia of any type (odds ratio, 0.63; 95% confidence interval, 0.40-0.98)“ (ebd. S. 498). Zu einem inhaltlich ähnlichen Ergebnis gelangen Yaffe et al. (2001) im Rahmen ihrer prospektiven Kohortenstudie gesunder Frauen (n= 5925/ Alter>oder=65) zum Zusammenhang körperlicher

Aktivität und kognitiver Verschlechterung. Im Rahmen dieser Studie, bei welcher die kognitive Leistung mit Hilfe eines modifizierten MMST zu Studienbeginn und 6-8 Jahre später festgestellt wurde, konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines kognitiven Abbaus bei Frauen mit einem höheren körperlichen Aktivitätslevel signifikant geringer war, als bei Frauen mit niedrigem Aktivitätsniveau. Yaffe et al. schlussfolgern, dass körperliche Aktivität den kognitiven Verfall älterer und selbstständig lebender Frauen präventiv beeinflussen kann. Diese Ergebnisse konnten inhaltlich in neueren Studien bestätigt werden. Larson et al. (2006) zeigen in ihrer 6,2-years-follow-up Studie (n=1740, gesunde M/F, Alter > oder =65), dass eine regelmäßig durchgeführte körperliche Aktivität mit einer Verzögerung der Entwicklung einer Demenz oder AD verbunden ist.

Bereits Ende der 80er Jahre entdeckte Hollmann aufgrund eigener Versuche (Hollmann, Strüder, Tagarakis, 2003) das mögliche Potential körperlicher Aktivität bezüglich des Lernvermögens und initiierte das Studienfach der Bewegungs-Neurowissenschaft (Hollmann, Strüder & Tagarakis, 2005, S. 3). Im Rahmen dieser neuen Wissenschaft weist Hollmann (ebd.) ebenfalls daraufhin, dass in jedem Alter die kognitiven Gehirnfunktionen durch körperliche Aktivität positiv beeinflussbar seien.

Diese mögliche protektive Wirkung körperlicher Aktivität in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der AD wird nachfolgend dargestellt. In diesem Sachzusammenhang wird zunächst der Begriff der aeroben, dynamischen Ausdauer (Dauerleistungen) definiert, da diese Leistung im Wesentlichen den Begriff der körperlichen Aktivität relativ gut umfasst, insbesondere den Aspekt einer Kontinuität, was in Bezug auf die Definition der WHO (unter Pkt. 5.1.1) leicht missverstanden werden kann.

5.1.1 Definition aerobe, dynamische Dauerleistungen

Diese Leistungen sind im Wesentlichen die Grundlage der Empfehlungen zu primärpräventiven Interventionen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. Im Gegensatz zum induzierten Verständnis von Sport, stehen hier keine sportlichen Höchstleistungen oder Wettkampf- und Rekordgedanken zur Rede, sondern einzig die Ausrichtung auf gesundheitsorientierte Aspekte/ Faktoren (vgl. Schlicht & Brandt, 2007). Definiert werden können diese Aktivitäten, die im Zusammenhang der weiteren Ausführungen relevant sind und darauf abzielen, die physische und

psychische Ermüdungswiderstandsfähigkeit zu optimieren (vgl. Weineck, 2004, S.141), nach dem Umfang der beteiligten Muskulatur, d.h., mehr als 1/6 der Gesamtmuskelmasse wird beansprucht. Die Energiebereitstellung erfolgt ausschließlich aerob. Die Skelettmuskulatur arbeitet im Wechsel konzentrischer und exzentrischer (Verkürzen und Dehnen von Muskeln) Kontraktionen und im Wechsel von Entspannung und Anspannung (vgl. Zintl & Eisenhut, 2009; Hollmann & Strüder, 2009). Diese Art der Ausdauer ist die „Basisfähigkeit für alle Arten sportartspezifischer Ausdauer“ (Schnabel, Harre & Krug, 2008, S. 181), in diesem Kontext eine sportartunabhängige Grundlagenausdauer und wird entsprechend definiert als „Ausdauerfähigkeit bei lang dauernden Belastungen in aerober Stoffwechsellage“ (ebd., S.181).

Die eingangs vorgenommene Einschränkung „im Wesentlichen“ bezieht sich darauf, dass auch körperliche Aktivitäten mit geringerer Intensität primärpräventives Potential besitzen. In diesem Sinne „(...) jegliche Aktivität, die über die Ruheaktivität hinausgeht“ (Denkinger, 2008, S. 34), so auch, entsprechend der WHO: „Physical activity includes exercise as well as other activities which involve bodily movement and are done as part of playing, working, active transportation, house chores and recreational activities“ (ebd., 2012).

5.1.2 Sport und Expression neurotropher Faktoren

Neurotrophine sind Neuropeptide, denen komplexe Funktionen bei der Entwicklung des zentralnervösen als auch peripheren Nervensystems zugeschrieben werden. So sind sie von entscheidender Bedeutung in Bezug auf das Überleben von Neuronen, die Differenzierung neuronaler Stammzellen, die Steuerung des Zellwachstums, sowie Grundlage für die, der Neuroplastizität zugrunde liegenden, aktivitätsabhängigen Veränderungen der Strukturen von Neuronen und neuronalen Verbindungen (vgl. Hacke, 2010). Darüber hinaus wird neurotrophen Faktoren, insbesondere BDNF, eine wesentliche Funktion in Bezug auf die Gedächtnisbildung zuerkannt, da sie das Überleben der beteiligten Neuronen gewährleisten (vgl. Silbernagl & Lang, 2009) und an der Induktion der Langzeitpotenzierung beteiligt sein sollen. Dies konnte in einer Studie des Max-Planck-Instituts für Neurobiologie (2004) bestätigt werden. An BDNF-knock out Mäusen zeigte sich, dass sowohl die Häufigkeit der hippocampalen LTP-Induktion als auch die Stärke der LTP-Expression vermindert waren. Ein in diesem Sachzusammenhang inhaltlich ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der postnatalen

Ausschaltung des TrkB-Rezeptors, was mit einem stark eingeschränkten Lernverhalten einherging (Korte, 2004). Im Weiteren zeigt sich die Bindung neurotropher Faktoren an Trk-Rezeptoren mit anti-apoptotischer Wirkung, die an p75-Rezeptoren mit apoptotischer Wirkung. In Bezug auf neurodegenerative Erkrankungen sollen cholinerge Neuronen des Vorderhirns anfälliger hinsichtlich apoptotischer Vorgänge sein (vgl. Volosin et al., 2006).

Zu den Neurotrophinen gehören (vgl. Schröder, 1999) der Nervenwachstumsfaktor (NGF), der brain derived neurotrophic factor (BDNF), die Neurotrophine 3, 4 und 5 (NT-3, NT-4, NT-5), sowie die Neurotrophine 6 und 7 (NT-6, NT-7) die später entdeckt wurden (vgl. Ruggeri, Miknyoczki, Singh & Hudkins, 1999, S. 845).

Hinsichtlich eines möglichen positiven Zusammenhangs von körperlicher Aktivität und der Expression neurotropher Faktoren zeigen Laske und Eschweiler (2006) am Beispiel von BDNF auf, dass die Konzentration von BDNF unter Stress niedrig ist und bei körperlicher Aktivität, kognitiven Lernprozessen und diätischer Ernährung zunimmt. Darüber hinaus deuten die Erkenntnisse aus Tierstudien auf „an involvement of BDNF and its genetic functional single nucleotide polymorphism in the pathogenesis of different psychiatric diseases including depression (...and...) dementia“ hin (ebd., S. 523). Ähnlich positive Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und erhöhtem (BDNF)-Serumspiegel zeigen vielfache Studien, wie Griffin et al. (2011) am Beispiel von intensiver und kontinuierlicher Aktivität (Aerobic) oder Cotman und Engesser-Cesar (2002), die in Assoziation zum Lauftraining bei Ratten eine bis zu 20% erhöhte Expression und Regulierung von neurotrophen Faktoren im Hippocampus (insbesondere im Gyrus dentatus und der CA3 Region) gegenüber der Kontrollgruppe entdeckten. Wichtig war in diesem Zusammenhang die Freiwilligkeit der Inanspruchnahme der Aktivität (siehe auch Cotman & Berchtold, 2002).

5.1.3 Bedeutung für die Bildung von Monoaminen

Monoamine sind neben Aminosäuren und Neuropeptiden eine Stoffklasse der Neurotransmitter. Zu diesen Aminen gehören die Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, sowie die Amine Serotonin, Histamin und Acetylcholin (vgl. Rockstroh, 2001). Relevant im Zusammenhang der AD sind nach derzeitigem Erkenntnisstand das quartäre Bioamin Acetylcholin (ACh), sowie die Aminosäure

Glutamat (siehe Kapitel 2.4). ACh soll in diesem Kontext wesentlich bei Lernvorgängen und Prozessen der Gedächtnisbildung beteiligt sein, bei Aufmerksamkeits- und Merkfähigkeitsprozessen (vgl. Rockstroh, S. 65), bei Prozessen im Arbeitsgedächtnis und der Regelung des Schlaf- Wach- Rhythmus (vgl. Koch, 2006, S. 187). Cholinerge Kerngebiete sind neben dem Thalamus, dem Hypothalamus und den Basalganglien des Hirnstammes, das basale Vorderhirn, welches axonal mit dem Hippocampus, der Amygdala und dem Cortex verbunden ist. Darüber hinaus soll ACh auch in Epithelien, Endothelien und Immunzellen vorkommen und hier antiinflammatorische Effekte besitzen (vgl. Böhm, 2012a, S. 113). Glutamaterge Nervenzellen finden sich in allen Hirnregionen. Die damit einhergehende Konzentration dieses Transmitters ist um das 1000fache höher als die anderer Botenstoffe (vgl. Rockstroh, S. 151, Böhm, 2012b, S. 121) und führt dazu, dass Glutamat dementsprechend an fast jeglichen Hirnleistungen beteiligt ist. Im Zusammenhang der AD beziehen sich wesentlich relevante Funktionen auf Prozesse der neuronalen Plastizität, i. d. S. auf die Fähigkeit von Synapsen, Nervenzellen oder auch ganzen Hirnarealen, sich in Abhängigkeit ihrer Verwendung zu verändern, auf die Exzitotoxie, auf sensomotorische Informationsfilterung und Verhaltensorganisation (Rockstroh, S. 151, Böhm, S.121).

Während viele tierexperimentelle Studien zu körperlicher Aktivität mit einem signifikanten Anstieg der Synthese und des Metabolismus von zerebralen Monoaminen, wie Noradrenalin, Serotonin oder Dopamin belegen (vgl. Meeusen et al. 2001, Naumann & Frasch, 2008) können entsprechend vergleichbare Effekte in Bezug auf die Transmitter ACh und Glutamat derzeit wissenschaftlich nicht bestätigt werden. In diesem Sachzusammenhang weisen Naumann und Frasch darauf hin, dass, auch wenn keine direkten Effekte erkennbar sind, mittelbare Effekte, wie über die Expression neurotropher Faktoren und die damit verbundene Biochemie der Neurotransmission, körperliche Aktivität Einfluss auf die Transmission der Botenstoffe ACh und Glutamat nehmen kann (ebd. S. 29).

5.1.4 Relation Sport und zerebrale Gefäßneubildung

Wie in vorangegangenen Ausführungen bereits detailliert dargestellt, ist die regelrechte Hirndurchblutung die Grundlage jeglicher neurophysiologischer Aktivität und gewährleistet neuroprotektive und reparative Prozesse (vgl. Naumann & Frasch, 2008). In diesem Zusammenhang ist die Hirndurchblutung

unter anderem von zentraler Bedeutung in Bezug auf die Angiogenese nach beispielsweise neuronalen Mikro- oder Makrogefäßschäden, die durch ischämische Ereignisse oder arteriosklerotische Veränderungen hervorgerufen werden können (Hermann, 2010, S. 10). Unter dem Begriff der Angiogenese wird nach heutigem Verständnis nicht nur die Aussprossung von Blutgefäßen im adulten Organismus verstanden, sondern sämtliche Prozesse die zur Umbildung von einem einfachen in ein komplexes Gefäßsystem beitragen. Wesentlich sind in diesem Zusammenhang die Endothelzellen, da sie allein die Gefäßneubildung initiieren (vgl. Stürzl et al., 2010, S. 112).

Wie bereits dargestellt spielen wahrscheinlich Angiopathien im Zusammenhang der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD ebenfalls eine Rolle. Umso bedeutender erscheinen in diesem Sinne Faktoren, welche die zerebrale Gefäßneubildung unterstützen, bzw. forcieren. Black et al. (1990) zeigen in ihren experimentellen Studien an Ratten, dass körperliche Aktivität zur zerebralen Gefäßneubildung führen kann „exercise animals had a greater density of blood vessels in the molecular layer than did either the acrobatic or inactive animals, suggesting that increased synaptic activity elicited compensatory angiogenesis“ (ebd, S. 5568). Darüber hinaus zeigen Ding et al. (2006) in ihren experimentellen Studien an alternden Ratten, dass körperliche Aktivität die cerebrale Dichte von Mikrogefäßen signifikant erhöht. In diesem Zusammenhang schussfolgern Ding und Kollegen, dass die Angiogenese über Bewegung induziert werden könnte. Anhand der relativ neuen Technik der Magnetresonanztomographie konnten in diesem Zusammenhang Bullit und Kollegen (2009) zeigen, dass körperliche Aktivität (am Beispiel von Aerobic) mit einem Anstieg der Dichte von Mikrogefäßen bei älteren Probanden verbunden war und schlussfolgern, dass körperliche Aktivität in diesem Sinne zu einer gesunden Hirnalterung beitragen kann.

5.1.5 Körperliche Aktivität und adulte Neurogenese

Noch bis Anfang der 60er Jahre vertrat man wissenschaftlich den Standpunkt, dass das zentrale Nervensystem adulter Säugetiere nicht die Fähigkeit zur Neurogenese, in diesem Sinne zum Ausbilden neuer Nervenzellen, besitzt (Kempermann, 2011, S.179; Reiter, 2012, S.86). Dieser Standpunkt wurde spätestens mit den Forschungen der Neurowissenschaftlerin Elizabeth Gould widerlegt. Mit Hilfe der Substanz Bromdesoxyuridin konnte die Erbsubstanz sich teilender Zellen markiert und die Nervenzellneubildung im Rattenhirn

nachgewiesen werden (vgl. Shors, 2011, S. 52). Nach derzeitigem Erkenntnisstand wird davon ausgegangen, dass zumindest zwei Regionen im Gehirn von Säugern existieren, der Bulbus olfactorius und der Hippocampus, die zur adulten Neurogenese fähig sind. Insbesondere die adulte Neurogenese im Hippocampus scheint interessant, da der Hippocampus in Bezug auf Lern- und Gedächtnisprozesse von wesentlicher Bedeutung zu sein scheint und die Neurogenese hier (neben der funktionellen Plastizität über LTD und LTP) in Form der strukturellen Plastizität wesentliche Grundlage dieser Prozesse ist.

Im Hippocampus befinden sich neuronale Stammzellen die sich unbegrenzt teilen und Tochterzellen generieren können (vgl. Bischofberger & Schmidt-Hieber, 2006). Im Wesentlichen wird derzeit die Meinung vertreten (vgl. ebd. S215), dass die Poliferation neuronaler Vorläuferzellen im Gyrus dentatus durch unterschiedliche Neurotransmitter und neurotrophe Faktoren (wie BDNF) moduliert wird. Darüber hinaus wird vermutet, dass Hormone und Wachstumsfaktoren aus dem Blutkreislauf die Neurogenese verstärken. Die Determination und Reifung, sowie das Überleben dieser jungen Neurone scheint abhängig der „spezifischen neuronalen Aktivität im Hippokampus“ (ebd. S. 218), d.h. abhängig der GABAergen und glutamatergen Erregung.

Es gibt vielfache tierexperimentell gestützte Studien, die einen Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und die Bildung neuronaler Zellen belegen. So zeigen Lafenetre et al. (2010), dass freiwillige körperliche Aktivität, wie Laufen, ein potentieller Stimulator der Zellpoliferation im adulten Gyrus dentatus zu sein scheint und die dendritische Verästelung neu generierter Neurone verbessert. Darüber hinaus scheint der Prozess der adulten Neurogenese von mehreren Faktoren abhängig zu sein. So sollen Stress und Alter die Bildung neuer Zellen negativ und körperliche Bewegung, aktives Lernen und eine anregende Umgebung die Neurogenese positiv beeinflussen (Lafenetre, Leske, Wahle & Heumann, 2011). Diese Zusammenhänge werden derzeit unter anderem damit erklärt, dass die Vorläuferzellen überwiegend in der Nähe von Blutgefäßen zu finden sind und die bei Bewegung im Blut vermehrten neurotrophen Faktoren über das Gefäßsystem in das Gehirn gelangen und so die Poliferation der Vorläuferzellen verstärken (vgl. Bischofberger & Schmidt-Hieber).

5.1.6 Sport und Intensivierung der Hirndurchblutung

Der regelrechte zerebrale Blutfluss ist die Grundlage aller im Gehirn statt findender Prozesse und hat insbesondere in Bezug auf zuvor genannte Aspekte, wie die Bildung von Monoaminen, der Expression neurotropher Faktoren, der adulten Neurogenese oder der Gefäßneubildung eine wesentliche Bedeutung und ist somit essentiell im Zusammenhang neuroprotektiver- und regenerativer Effekte (vgl. Hollmann, Strüder, Tagarakis, 2005, S.3).

Lange Zeit wurde angenommen, da die Hirndurchblutung über autoregulative Mechanismen gesteuert wird und weitgehend unabhängig des Blutdrucks und des vegetativen Nervensystems ist (Lang & Lang, 2007, S. 94), dass das Gehirn immer gleich stark durchblutet und durch körperliche Aktivität nicht beeinflussbar zu sein scheint (vgl. Fischer & Hollmann, 1994). Entgegen dieser Annahme konnten Hollmann et al. (ebd.) in ihren Studien an männlichen Probanden zeigen, dass bereits bei einer Belastungsintensität von 25 Watt am Fahrradergometer, die Durchblutung der Großhirnrinde um 15% gesteigert werden kann. Bei 100 Watt um durchschnittlich 25% des Ruhewertes. Querido & Sheel (2007) weisen darauf hin, dass der erhöhte zerebrale Blutfluss bei körperlicher Aktivität möglicherweise die Folge eines erhöhten Stoffwechsel im Gehirn sein könnte. Ogoh (2008) zeigt im Zusammenhang körperlicher Aktivität und cerebraler Autoregulation „the regulation of CBF during exercise is modulated not only by CA but also by autonomic nervous system and the arterial baroreflex-mediated control of the systemic circulation“ (ebd., S.2046), CA steht hier für cerebrale Autoregulation, CBF für cerebralen Blutfluss.

Im Wesentlichen wird derzeit von der Annahme ausgegangen, dass körperliche Aktivität den zerebralen Blutfluss erhöht. In diesem Zusammenhang erhält das relativ junge Forschungsfeld der Bewegungs-Neurowissenschaft entscheidende Bedeutung, insbesondere in Bezug auf Erkrankungen, denen neurodegenerative Prozesse zugrunde liegen.

5.2 Einflüsse der Ernährung am Beispiel von:

2010 veröffentlichen Gu et al. die Ergebnisse ihrer prospektiven Studie, in welcher nicht einzelne Nahrungsbestandteile in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der AD untersucht wurden, sondern die Kombination von bestimmten, mit der AD im Zusammenhang stehenden, Nahrungsbestandteilen, wie einfach ungesättigte

Fettsäuren, Omega-3- und Omega-6 mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die Vitamine E und B, sowie Folsäure. An dieser Studie nahmen 2148 nicht demente Probanden teil (Alter ≥ 65). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass bei denjenigen Probanden, welche viel mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Vitamin E und Folsäure, sowie wenig gesättigte Fettsäuren und Vitamin B12 über ihre Nahrung zu sich nahmen, und darüber hinaus diätischen Ernährungsgewohnheiten folgten (hoher Verzehr von vorwiegend Nüssen, Fisch, Tomaten, Geflügel, Obst, dunkles und helles Blattgemüse und Gemüse aus der Familie der Kreuzblütler, geringe Zufuhr fettreicher Milchprodukte, rotes Fleisch, Innereien und Butter), das Risiko an einer Demenz zu erkranken, um bis zu 38% geringer war. Dieses Ergebnis sei dahingehend erklärbar, dass eine Anhäufung der Aminosäure Homocystein, von der derzeit angenommen wird, dass sie mit der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD assoziiert, durch Vitamin B12 und Folsäure vermindert werden kann (ebd. S.704). Vitamin E könnte als antioxidativer Schutzmechanismus zytotoxische Schäden bei oxidativem Stress verhindern helfen. Darüber hinaus scheinen gesättigte Fettsäuren Inflammationen und arteriosklerotische Prozesse zu begünstigen und so die Auftretenswahrscheinlichkeit der AD erhöhen.

Wesentlich dieser Studie ist der Aspekt, dass nicht einzelne Nahrungsbestandteile relevant im Zusammenhang eines primärpräventiven Potentials zu sein scheinen, sondern eher eine ausgewogene Kombination verschiedener Nahrungskomponenten. Diesen Aspekt stützen die Ergebnisse einer Vielzahl unterschiedlicher Studien. So zeigen Scarmeas et al. (2006), dass beispielsweise eine mediterrane Ernährung das Risiko an einer Alzheimer Demenz zu erkranken senkt. Im Gegensatz zeigen Forschungen, die sich auf nur einen Nahrungsbestandteil beziehen, sehr unterschiedliche Ergebnisse. So konnten beispielsweise Rönnekaa et al. (2012) in ihrer Langzeitstudie über 35 Jahre keinen protektiven Effekt der Omega-3 Fettsäure in Bezug einer dementiellen Erkrankung bestätigen. Auch konnten beispielsweise Luchsinger et al. (2003) im Ergebnis ihrer Studie zu antioxidativen Vitaminen und AD keine Assoziation mit einem verringerten Risiko für eine AD bestätigen.

Einen weiteren interessanten Aspekt, insbesondere wenn der Annahme gefolgt wird, dass es sich bei der AD um den Ausdruck eines an sich natürlichen Alterungsprozesses handelt, bieten Forschungen bezüglich kalorienreduzierter

Kost. So zeigen verschiedene tierexperimentell durchgeführte Studien, dass eine deutlich kalorienreduzierte Kost (um bis zu 50%) sich vielfach deutlich lebensverlängernd auswirkt und die Phase des Siechtums, aufgrund von Krebserkrankungen oder Störungen des Immunsystems, bedeutend später eintritt (vgl. Weindruch, 2008), „vorausgesetzt, Proteine, Fette, Vitamine und Mineralien reichen für einen gesunden Stoffwechsel der Gewebe und Organe aus“ (ebd. S. 18). Mögliche Erklärungen werden darin gesehen, dass die Zellteilung langsamer ablaufe, dass der niedrige Blutzuckerspiegel die Verfestigung von Gewebestrukturen verzögern könnte oder weniger oxydativer Stress zytotoxische Schäden verursacht (ebd. S. 21).

Zusammenfassend scheinen nicht einzelne Nahrungsbestandteile relevant, um ein primärpräventives Potential zu bestätigen, sondern nur die Kombination einer Vielzahl unterschiedlicher Nahrungskomponenten. Ebenfalls relevant scheint die Quantität der Nahrungszufuhr als auch Ernährungsgewohnheiten.

Im Folgenden werden die wesentlichsten Nahrungsbestandteile dargestellt, von welchen derzeit mehrheitlich ausgegangen wird, dass sie bezüglich der Primärprävention der AD von Bedeutung sein könnten. Dies sind im Einzelnen: Vitamine und ungesättigte Fettsäuren. Diese Darstellung umfasst bei Weitem nicht alle Nahrungskomponenten zu denen geforscht wird und welche die Leistungsfähigkeit des Gehirns beeinflussen und in diesem Sinne ein primärpräventives Potential begründen könnten. So sind darüber hinaus Kohlenhydrate für die Glukosegewinnung, Wasser, essentielle Spurenelemente, wie Eisen, Zink, Kupfer, Mangan, Molybdän, Chrom u.a. (vgl. Horn et al. 2005, S.473-474); Elektrolyte, Ballaststoffe, Proteine, Lipide (wie Lecithin) oder Aminosäuren, wie Methionin Thyrosin oder Tryptophan (vgl. Löffler, 2005, 591ff.) und andere biochemische Verbindungen für die neuronale Leistungsfähigkeit essentiell.

5.2.1 Vitaminen

Unter dem Begriff Vitamine wird eine Reihe von Verbindungen zusammengefasst, die für die Aufrechterhaltung der Körperfunktionen in geringer Menge notwendig sind, die vom (menschlichen) Organismus aber nicht oder nur in unzureichenden Mengen synthetisiert werden können. Sie müssen daher als nicht verzichtbare (essentielle) Nährstoffe mit der Nahrung zugeführt werden (vgl. Püschel, 2011, S. 301).

Für den Organismus sind sie von wesentlicher Bedeutung, da sie katalytische und steuernde Funktionen erfüllen (vgl. Faller & Schünke, 2004, Löffler, 2005, Püschel et al. 2011), sie dienen als Coenzyme oder Cofaktoren, als Antioxidantien, hormonähnliche Stoffe oder wirken als oder im Zusammenhang mit Rezeptorliganden (Püschel, S. 301). Relevant im Zusammenhang der AD sollen die Vitamine E, C, A sowie die Vitamine B6, B12 und Folsäure sein, wobei die Erstgenannten dem oxidativen Stress entgegenwirken sollen und die Letztgenannten die kumulierte Anhäufung der Aminosäure Homocystein vermeiden helfen (vgl. Alzheimer Forschung Initiative e.V., Feb. 2012).

Die wesentliche biochemische Funktion des Vitamin E (Tocopherol) besteht darin, die Membranlipide vor peroxidativen und oxidativen Prozessen zu schützen (vgl. Löffler, S. 598). Die biochemische Funktion von Vitamin A (Retinol) bezieht sich auf vielfältige Bereiche. Im Zusammenhang der AD könnte dessen Funktion als Radikalfänger und die stimulierende Wirkung auf das Immunsystem (vgl. Horn, S. 160-161) von Bedeutung sein. Das Vitamin C (Ascorbinsäure) hat bezüglich der AD, neben der Bedeutung als Antioxidans, auch eine regenerative Funktion für andere Vitamine, indem es beispielsweise das Vitamin-E-Radikal regeneriert und spielt im Rahmen der Infektabwehr eine wesentliche Rolle (ebd. S. 457).

Mangialasche et al. (2010) untersuchten in ihrer Studie über sechs Jahre (n=232/ Alter=>80, ohne Demenz) nicht nur eine Molekülform des Vitamin E, sondern acht (Alpha-, Beta-, Gamma-, und Delta-Tocoperol, sowie Alpha-, Beta-, Gamma-, und Delta- Tocotrienol). Im Ergebnis wurde festgestellt, dass wahrscheinlich eine mögliche neuroprotektive Wirkung mit der Zusammensetzung des Vitamin E aus den verschiedenen Molekülformen zusammenhängt, denn sowohl ein hoher Gesamt-Tocoperolwert als auch ein hoher Gesamt-Tocotrienolwert verringerten das Risiko an einer Demenz zu erkranken um bis zu 54%, jedoch nur bei gleichzeitig hohem Spiegel von Beta-Tocoperol. Die Studie zeigte ebenfalls, dass das Alpha-Tocoperol ohne signifikanten Effekt zu sein scheint. In diesem Zusammenhang scheinen möglicherweise die Ergebnisse anderer Studien erklärbar, die von der Bedeutung des Alpha-Tocoperol als dem wichtigsten Vitamin E-Molekül ausgehen. So beispielsweise das Ergebnis Kang et al. (2006). Sie untersuchten in einer randomisierten, doppel-blind und Placebo kontrollierten Studie an 39 876 gesunden Frauen die Gabe von Vitamin E in Form des Alpha-Tocoperol als Nahrungsergänzungsmittel in Bezug zur

Auftretenswahrscheinlichkeit einer AD. Das Ergebnis dieser Studie zeigte keinen signifikanten Effekt auf kognitive Leistungen bzw. auf die Senkung des Risikos an einer AD zu erkranken. Eine weitere mögliche Erklärung dieses Ergebnisses könnte sich auch in der Cache-Studie von Zandi et al. (2004) finden. Im Rahmen dieser Studie (n=5092 M/F) zeigte sich, dass weder die alleinige Einnahme des Vitaminpräparates E, des Vitamin C, Multivitaminpräparate noch Vitamin-B-Komplex Präparate mit einem signifikant geringeren Risiko an einer AD zu erkranken assoziiert war. Allein die hochdosierte Kombination der Vitaminpräparate E und C soll mit einer protektiven Wirkung einhergehen.

Im Zusammenhang zytotoxischer Schäden, verursacht durch oxidativen Stress, wird darüber hinaus die vitaminähnliche Wirkung spezieller Pigmente, wie Astaxanthin untersucht. So weist Kidd (2011) auf vielfach durchgeführte RCT hin, welche im Ergebnis feststellten, dass dieses Molekül in der Lage sei, freie Radikale oder Oxidantien zu neutralisieren, ohne selbst zerstört zu werden. Darüber hinaus soll dieses Molekül die Poliferation und Differenzierung von (kultivierten) Stammzellen steigern und die Kognition verbessern.

Unabhängig dieser und anderer, teilweise sehr unterschiedlicher Studienergebnisse scheint es generell fraglich, in Bezug auf das verringerte Risiko einer AD, Vitamine in Form von Nahrungsergänzungsmitteln einzunehmen. So zeigt unter anderem die Analyse Bjelakovic et al. (2007), der 47 Studien (n=180.000) zugrunde lagen, dass die Einnahme der Vitaminpräparate E, A und Betakarotin mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden war. Für das Vitaminpräparat C und Selen konnte ein solcher Zusammenhang nicht bestätigt werden. Möglicherweise können die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse, bezüglich des Sachverhaltes, dass eine ausgewogene vitaminreiche Kost primärpräventives Potential besitzt, aber dieser Nachweis für einzelne Vitamine nicht erbracht werden kann, auch darin begründet sein, dass die Komplexität wechselseitiger biochemischer Beziehungen noch nicht ausreichend verstanden wird. So zeigt sich unter anderem auch im „The Kame Project“ von Dai et al. (2006), dass die protektive Wirkung von Obst- und Gemüsesäften nicht allein auf die darin enthaltenen einzelnen Vitamine zurückzuführen ist, sondern diese erst mit Polyphenolen gemeinsam diesen Effekt bedingen könnten.

Hyperhomozysteinämie wird im Zusammenhang der AD mit dem vermehrten Auftreten von β -Amyloid-Plaques in Verbindung gebracht (vgl. Kapitel 4.2.3). Durch

die Vitamine B6, B12 und Folsäure kann der Serumspiegel von Homocystein beeinflusst werden, da diese Vitamine das Homocystein methylieren (Förstl, 2011, S. 326).

Auch im Zusammenhang dieser Vitamine existieren sehr unterschiedliche Studienergebnisse. So zeigen Luchsinger et al. (2007) inhaltlich ihrer Ergebnisse, dass eine erhöhte Aufnahme von Folsäure mit dem verringerten Risiko an einer AD zu erkranken korreliert, nicht jedoch die erhöhte Aufnahme der Vitamine B6 und B12 „We found that higher total folate intake was independently related to lower AD risk in a predominantly Hispanic and African American cohort of elderly persons with a high prevalence of vascular risk factors. Intake of vitamins B6 and B12 was not related to the risk of AD” (ebd. S.90). Eine mögliche Erklärung fanden die Forscher in der Herkunft der Vitamine. Folsäure komme überwiegend aus pflanzlichen und B12 aus tierischen Nahrungsquellen. In Bezug auf einen protektiven Effekt sei eine Ernährung die reich an Gemüse sei und wenig Fleisch enthalte, mit einem verringerten Risiko der AD assoziiert, ein Ernährung mit hohem Fleischanteil und geringem Anteil an Gemüse zeige diesen Zusammenhang nicht. Ein hoher B12-Spiegel könne in diesem Zusammenhang möglicherweise darüber hinaus ein Indiz für eine ungesunde Ernährung sein. Das Cochrane Institut weist darauf hin, dass die Beziehung zwischen B12 und kognitiven Funktionen bisher nicht geklärt und die bisher vorliegenden Studien nicht ausreichen, um die Gabe von B12 mit einem signifikantem Effekt auf kognitive Leistungen in Verbindung bringen zu können, auch wenn sich bisher zeigte, dass an AD erkrankte Personen über einen niedrigen B12-Spiegel verfügen (Malouf & Areosa Sastre, 2009; Malouf & Grimley Evans, 2008).

5.2.2 Ungesättigte Fettsäuren

Fettsäuren kommen im Organismus in freier Form oder als Bestandteil von Lipiden vor. Sie bestehen aus unterschiedlich langen Kohlenstoffketten mit einer Carbonsäuregruppe. Der Unterschied zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren besteht darin, dass bei den Erstgenannten jedes Kohlenstoffatom über Einfachbindungen maximal abgesättigt ist, bei den Letztgenannten ist dies nicht der Fall. Sie verfügen über mindestens eine, bei einfach ungesättigten, zwei oder mehr Doppelbindungen, bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren (vgl. Löffler, S. 151ff.) Zu den wichtigsten einfach ungesättigten Fettsäuren gehört die Ölsäure,

welche Einfluss auf die Blutfettwerte hat. Zu den ungesättigten Fettsäuren die nicht vom tierischen Organismus synthetisiert werden können gehören die Omega-6-Fettsäuren (wie Linolsäure, Arachidonsäure) und die Omega-3-Fettsäuren (wie alpha-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure). Die Aufnahme dieser Fettsäuren ist physiologisch notwendig, da der menschliche Stoffwechsel nicht in der Lage ist Doppelbindungen nach C⁹ einzubauen (vgl. Horn et al. S. 31), aber dennoch hochungesättigte Fettsäuren wie Arachidonsäure oder Docosahexaensäure benötigt. In diesem Sinne sind essentielle Fettsäuren als Komponenten der Membranlipide (30% der Nervenzellmembranen bestehen aus essentiellen Fettsäuren, vgl. Whitehouse & George, 2009, S. 262) und im Zusammenhang der Biosynthese von Eicosanoiden unabdingbar (vgl. Löffler, S. 595). Eicosanoide wiederum, zu denen Prostaglandine, Thromboxane und Leukotrine gehören, sind wesentliche Botenstoffe hinsichtlich der Reaktion „auf hormonelle, immunologische und nervöse Signale sowie Umweltreize“ (Marks, 2002, S.56) und wesentlich bei Entzündungs- und Heilvorgängen. Innerhalb dieser biochemischen Prozesse wirken beispielsweise die Linolsäure und die alpha-Linolensäure gegenläufig. D.h. dass durch die Linolsäure entzündungsfördernde und Blutdruck erhöhende Eicosanoide gebildet werden und durch alpha-Linolensäure entzündungshemmende, antithrombotische und gefäßerweiternde. Entscheidend ist, dass beide Säuren in einem ausgewogenen Verhältnis vorkommen. Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V (2003) wird ein Verhältnis von etwa 5:1 angegeben. D.h. der Anteil der Omega-6 Fettsäuren sollte 5-8% der Energie ausmachen, die der Omega-3 Fettsäuren 1-2%. Ist dieses Verhältnis im Ungleichgewicht, kann es zu Störungen in der Biosynthese der Arachidonsäure kommen und die Entstehung von Arteriosklerose, Alzheimer und anderen Erkrankungen begünstigen (ebd. S. 60).

In Bezug auf die mit der Nahrung aufgenommenen Fette und die Auftretenswahrscheinlichkeit der AD konnten Morris et al. (2003) feststellen (n=815/65>oder=/nicht dement), dass eine hohe Aufnahme ungesättigter und nicht hydrierter Fette mit einem verringerten Risiko verbunden war an einer AD zu erkranken. Die erhöhte Aufnahme von gesättigten und trans-ungesättigten Fetten hingegen das Risiko erhöht. Im Gegensatz zu dieser Studie konnten Fotuhi et al. (2009) im Rahmen einer Metaanalyse zum Zusammenhang des Verzehrs von Fisch (als eine Quelle für langkettige, mehrfach ungesättigte Omega-3 Fettsäuren)

mit kognitiven Leistungen und der AD, diesen Zusammenhang nicht in allen Teilen bestätigen. Im Ergebnis ihrer Analyse konnte zwar ein positiver Effekt der langkettigen Omega-3 Fettsäuren im Zusammenhang einer Verlangsamung des kognitiven Verfalls bei Personen ohne Demenz bestätigt werden. In Bezug auf die Primärprävention oder die Behandlung von Demenz (einschließlich der AD) konnten jedoch keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung in dieser Dichotomie finden die Forscher in Unterschieden im Studiendesign, dem zugrunde liegenden Verhältnis der Fettsäuren, der Outcome-Messung oder Unterschieden in den Dosierungen. Bereits 2006 kamen Lim et al. im Rahmen ihrer Metaanalyse von Studien, welche die Auswirkung von Omega-3 Fettsäuren auf kognitive Leistungen und Demenz untersuchten, zu dem Ergebnis, dass die Studien, welche bis zum 05. und 06. Oktober 2005 veröffentlicht waren, nicht ausreichen, um den Nutzen von Omega-3 Fettsäuren zu bestätigen oder zu widerlegen.

Sanchez-Mejia et al. (2008) zeigen darüber hinaus, dass gentechnisch an AD erkrankte Mäuse auffällige Mengen an Linolsäure im Hippocampus aufwiesen. Nach der Deaktivierung des Enzyms PLA₂ (Phospholipase), welches die Biosynthese von Arachidonsäure steuert, konnte die unnatürlich hohe Konzentration von Linolsäure gesenkt und alzheimerartige Symptome gelindert werden.

Zusammenfassend wird derzeit überwiegend der Standpunkt vertreten, dass mehrfach ungesättigte Omega-3 Fettsäuren, aufgrund ihrer zellprotektiven Funktionen, ein primärpräventives Potential in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit der AD, besitzen (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2010). Von besonderer Bedeutung sei hier die Omega-3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA), da sie die am häufigsten im Gehirn vorkommende mehrfach ungesättigte Omega-3 Fettsäure ist. Ebenfalls bedeutend sei das Verhältnis der Omega-6 zur Omega-3 Fettsäure. Auffallend sei in diesem Zusammenhang die parallele Entwicklung, innerhalb der letzten Jahrzehnte, von einem Missverhältnis der Omega 6- und Omega-3 Fettsäuren von bis zu ~15:1 und die wachsende Anzahl von chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Fettleibigkeit, Herz-Kreislauferkrankungen und Alzheimer (Patterson et al., 2012). Eine Erhöhung des Verhältnisses von Omega-3 Fettsäuren wird in diesem Sinne

derzeit mit einer Verringerung der Auftretenswahrscheinlichkeit der zuvor genannten Erkrankungen in Verbindung gebracht (ebd.).

5.3 Zur Bedeutung geistiger Aktivität

Viele Studien scheinen einen deutlichen Zusammenhang zwischen geistiger Aktivität und der verringerten Auftretenswahrscheinlichkeit der AD zu bestätigen. So zeigen beispielsweise Oswald et al. im Rahmen ihrer Längsschnittstudien „SimA“ (2002), und SimA-P (2006), dass eine Kombination aus körperlichen und geistigen Training sowie Psychomotoriktraining Gedächtnisleistungen verbesserte, die Selbstständigkeit unterstützte und dementielle Prozesse verzögerte. Ein in Teilen ähnliches Ergebnis berichten Valenzuela & Sachdev (2006). Sie analysierten Daten aus 22 Primärstudien (gesamt n=29.000) hinsichtlich des Zusammenhangs von Bildung, Beruf und geistig anregendem Lebensstil und deren Bedeutung als mögliche kognitive Reserve. Im Ergebnis dieser Analyse konnte festgestellt werden, dass ein lebenslanger hoher Grad geistiger Anregung mit einem bis zu 46% verringerten Risiko verbunden war an einer Demenz zu erkranken. Eine mögliche Erklärung des Zusammenhangs geistiger Aktivität, kognitiver Reserve und Neurprotektion wird in einer Steigerung der synaptischen Plastizität gesehen und der damit verbundenen höheren Anzahl synaptischer Verbindungen, der Steigerung der Hirndurchblutung und des Stoffwechsels, der Förderung von Neurotransmittern und der Förderung der Widerstandsfähigkeit gegenüber zytotoxischen Faktoren (vgl. Whitehouse & George, 2009, S. 280). Dieses hoffnungsvolle Konzept der kognitiven Reserve konnten durch Daviglus et al. (2010) nicht bestätigt werden. Im Auftrag der NIH (National Institutes of Health) untersuchten sie wissenschaftliche Einzel- und Metastudien in welchen präventive Interventionen gegen AD und kognitiven Rückgang untersucht wurden und stellten als Teilergebnis fest: "No RCT's were identified that evaluated the effects of cognitive engagement, physical activity, or other leisure activities on delaying the onset of Alzheimer disease" (ebd. S. 179). In ihrem Statement weisen Daviglus et al. jedoch darauf hin, dass dieses Ergebnis nicht gleichbedeutend mit der Unwirksamkeit präventiver Interventionen anzusehen ist, sondern dass dieses Ergebnis zurückzuführen ist auf grundlegende Mängel vorhandener Studien, dem Mangel einer konsistenten und einheitlichen Anwendung in Bezug dessen, was unter dem Konstrukt der AD verstanden wird, dem Mangel einer Möglichkeit der

eindeutigen Differenzierung von Symptomen und/oder Faktoren die mit der AD oder anderen Erkrankungen assoziieren oder dem normalen Alterungsprozess geschuldet sind (ebd. S. 177-178). Aufgrund dieser Mängel in der Forschung sei es nicht möglich entsprechend zuverlässige Aussagen hinsichtlich präventiver Strategien zu ermöglichen.

Im Rahmen einer Empfehlung zur Primärprävention von Demenzen wird seitens der S3-Leitlinie Demenzen (S. 48) zu einem aktiven, geistigen und sozialem Leben geraten.

5.3.1 Definition

Eine allgemeingültige Vereinbarung oder Festlegung dessen, was unter geistiger Aktivität im Sinne eines primärpräventiven Potentials in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit an einer Demenz zu erkranken, verstanden wird, gibt es nicht. So sind entsprechend des Bundesministerium für Gesundheit (2010, S. 22) ein lebenslanges Lernen, anregende, den Geist fördernde berufliche Tätigkeiten oder Hobbies, anspruchsvolle Spiele und Denkaufgaben oder aktives Musizieren wesentliche Komponenten geistiger Aktivität, ebenso wie das Auswendiglernen von Einkaufslisten, das Kopfrechnen oder schnelles Lesen. Wenn jedoch beispielsweise die adulte Neurogenese, als Teil neuronaler Plastizität, im Sinne einer zerebralen Reservekapazität gelingen soll, sind nicht alle Arten von Lernen gleich gut. So soll das Überleben von unreifen Neuronen überwiegend durch solche Lernsituationen gewährleistet werden, die eine beträchtliche kognitive Anstrengung abverlangen (vgl. Shors, 2011, S. 22).

Wesentlich allen aufgeführten Tätigkeiten ist ein bewusst herbeigeführtes höheres Niveau von Wahrnehmung und kognitiven Leistungen wie Aufmerksamkeit, Planen, Schlussfolgern, Erinnern, welche verschiedene Hirnareale aktivieren. In diesem Sinne sind nicht nur geistige Aktivitäten relevant, welche ausschließlich auf mentaler Ebene geschehen, wie das Lesen oder Auswendiglernen, sondern auch körperlich, motorische Aktivitäten, wie das Tanzen oder Spielen eines Instruments, welche neurophysiologische Prozesse stimulieren.

5.3.2 Zur Möglichkeit einer zerebralen Reservekapazität

Katzman et al. (1988) führten histopathologische Untersuchungen an Gehirnen von 137 (Alter ≥ 85) Pflegeheimbewohnern durch und kamen zu dem

überraschenden Ergebnis, dass einige Probanden, die zu Lebzeiten keine oder nur leichte kognitive Defizite aufwiesen, post mortem über ein ausgeprägtes neuropathologisches Korrelat der AD verfügten. Auf Grund dieser Ergebnisse schlussfolgerten Katzman et al.: „These people may have had incipient Alzheimer`s disease but escaped loss of large neurons, or alternatively, started with larger brains and more large neurons and thus might be said to have had a greater reserve“ (ebd., S. 138). In diesem Sinne bestätigten Katzman et al., dass das bis dahin für Hirnschädigungen bestehende Konzept der zerebralen Reserve auch für die Alzheimer Demenz von möglicher Relevanz sei. Stern (2002) differenzierte das Konzept der zerebralen Reserve. Entsprechend seiner theoretischen Abhandlung ist das passive Erklärungsmodell der zerebralen Reserve, welches ausschließlich neurologische Aspekte berücksichtigt unzureichend. Dieses Modell erfasst zwar interindividuelle Unterschiede hinsichtlich des Schwellenwertes was das Gehirn an Pathologie verkraften kann, bevor degenerative Schäden zu einer entsprechenden Alzheimersymptomatik führen, es kann jedoch nicht erklären aus welchem Grund beispielsweise Probanden mit höherer Bildung „can tolerate more pathology“ (ebd. S. 457). In diesem Zusammenhang benennt er das aktive Modell der kognitiven Reserve als eine zerebrale Fähigkeit „auf gegebene pathogene Einflüsse mittels funktioneller Plastizität zu reagieren und damit pathologisch verursachte funktionelle Defizite zumindest partiell auszugleichen“ (Schröder & Pantel, 2011, S. 58).

Im Wesentlichen setzt sich nach derzeitigem Verständnis die Reservekapazität des Gehirns aus neurologischen und behavioralen Dimensionen, sowie der motivationalen Reserve, als Teilaspekt der behavioralen Dimension, zusammen. D.h. dass die Reservekapazität abhängig von Größe und Gewicht des Gehirns und der Anzahl der Neuronen sei, ebenso wie vom effizienten Gebrauch neuronaler Netzwerke, welche als wesentlich abhängig der Regelung motivationaler Prozesse scheint (vgl. Forstmeier & Maercker, 2009, S. 2).

Welche Aktivitäten genau mit einem effizienten Gebrauch und höherer Stimulation neuronaler Netzwerke assoziieren und in diesem Sinne ein primärpräventives Potential bereitstellen wird derzeit noch erforscht. So zeigen beispielweise Forschungen hinsichtlich Beruf und Auftretenswahrscheinlichkeit Demenz, dass ein kognitiv anspruchsvoller Beruf mit vielschichtigen Strukturen und höherem sozioökonomischen Status mit einem geringeren Risiko an einer

Demenz (einschließlich AD) zu erkranken verbunden scheint. Einfache manuelle Arbeitsfelder mit geringem sozioökonomischem Status hingegen scheinen das Risiko der Erkrankungswahrscheinlichkeit zu erhöhen (vgl. Qui et al., 2003, Andel et al., 2005, Kaczmarek et al., 2008). Darüber hinaus zeigen aktuelle Studien (Jefferson et al., 2011), dass neben dem Beruf und dem sozioökonomischen Status ebenfalls Bildung und tägliche Aktivitäten, wie Lesen, das Risiko der Erkrankungswahrscheinlichkeit senken können.

Ferner zeigen Forstmeier und Maercke (2009) im Rahmen ihrer Querschnittstudie, dass neben kognitiven und körperlichen Aktivitäten, die Durchführung „motivationaler Aktivitäten während des Lebens die kognitive Entwicklung (*und somit die kognitive Reserve*) positiv beeinflusst“ (ebd. S. 8). Motivationale Aspekte wie Selbstbestimmung und Kontrollmöglichkeit können so das Risiko einer dementiellen Erkrankung senken. In diesem Zusammenhang empfehlen Forstmeier und Maercke nicht nur das kognitive und körperliche Leistungsvermögen zu trainieren, sondern darüber hinaus auch motivationale Fähigkeiten. Welche Auswirkungen allein eine wahrgenommene Kontrolle hat, zeigen Langer und Rodin bereits 1976 in einer experimentellen Studie an Bewohnern eines Pflegeheimes sehr deutlich. Im Rahmen dieses Experiments wurde einer Versuchsgruppe Entscheidungsfreiheit und Eigenverantwortlichkeit im Rahmen der Ansprache des Heimleiters eingeräumt. So konnten beispielsweise die Bewohner selbst entscheiden, wie sie ihre Freizeit verbringen oder wie sie ihr Leben im Heim mitgestalten wollen. In einer weiteren Ansprache vor der Versuchsgruppe wurden Hinweise auf Entscheidungsfreiheit und Eigenverantwortlichkeit weggelassen. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Probanden mit wahrgenommener Kontrolle zufriedener und aktiver waren und darüber hinaus die Sterbewahrscheinlichkeit für eineinhalb Jahre gegenüber der Vergleichsgruppe reduzierte.

Wie sich die geistige Stimulation hinsichtlich einer Hirnreserve auf neurobiologischer Ebene zeigt ist noch weitgehend unklar. Möglicherweise ist die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie in diesem Zusammenhang mit richtungsweisend. So zeigen Scholz & Klein (2011), dass beispielsweise durch ein 6-wöchiges Jongliertraining sowohl die graue, als auch die weiße Hirnmasse (hauptsächlich eine Region des Scheitellappens) an Volumen zugenommen hatte.

Ein inhaltlich ähnliches Ergebnis zeigen Bengtsson et al. (2005) in Assoziation mit dem Klavierspielen in der Kindheit, Adoleszenz und dem Erwachsenenalter.

5.3.3 Zur Möglichkeit des neuroprotektiven Effekts

Was unter der Begrifflichkeit der Neuroprotektion im Wesentlichen verstanden wird, definiert Vajda (2002) wie folgt: „neuroprotection is an effect that may result in salvage, recovery or regeneration of the nervous system, its cells, structure and function“ (ebd., S.4). In diesem Zusammenhang wird das Grundproblem deutlich, die Frage, ob geistige Aktivitäten neuroprotektive Prozesse beeinflussen und so das Überleben neuronaler Zellen bedingen können.

Der Begriff der Neuroprotektion wird in der Literatur sehr unterschiedlich verwendet, speziell im Zusammenhang mit geistigen Aktivitäten. So weisen beispielsweise Valenzuela & Sachdev (2006) oder Fuente-Fernandez (2006) auf die neuroprotektive Wirkung geistiger Aktivitäten hin, indem sie sich auf die kognitive-zerebrale Reserve beziehen. Diese erklärt zwar die Bedeutung von neurologischen Maßen, wie Gewicht, Größe des Gehirns und Anzahl der Neuronen, sowie auf kognitiver Ebene, den effizienten Gebrauch neuronaler Netzwerke unter dem Einfluss motivationaler Fähigkeiten. Erklärt jedoch nicht wie geistige Aktivitäten neuronale Zellen vor degenerativen Prozessen schützen können. Whitehouse & George benutzen ebenfalls den Begriff der „kognitiven Reserve im weiten Sinn“ (ebd. 2009, S. 280), um mögliche neuroprotektive Mechanismen, wie die Erhöhung synaptischer Verbindungen und der Hirndurchblutung, verbesserte Resistenz gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen und Förderung der Synthese von Neurotransmittern, zu benennen. Wie geistige Aktivitäten diese benannten neuroprotektiven Mechanismen beeinflusst, beispielsweise wie sie die Resistenz gegenüber zytotoxischen Stoffen verbessert bleibt aber auch hier unklar.

Möglicherweise ist dieser Beziehungsaspekt derzeit noch nicht erklärbar, da der Kausalzusammenhang zum Verlust der Synapsendichte und Neuronen noch relativ uneindeutig bzw. unklar ist.

Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass durch gezieltes kognitives Training zum einen eine höhere zerebral-kognitive Reservekapazität begründet werden kann, anhand dessen kognitive Defizite nach neurodegenerativen Prozessen besser kompensiert werden können. Zum anderen, dass kognitives

Training möglicherweise einen protektiven Effekt, wie auch immer er geartet sei, mit sich bringt.

5.4 Aspekte sozialer Kontakte

Entsprechend vieler in der Literatur benannter Studien scheint ein gut funktionierendes soziales Netzwerk einen protektiven Effekt, hinsichtlich des Risikos an einer Demenz zu erkranken, mit sich zu bringen.

„Social interaction is a central feature of people`s life and engages a variety of cognitive resources” (Ybarra et al., 2008, S. 248). So zeigen Ybarra et al. in ihren Studien, dass zum einen die kognitiven Leistungen von Probanden mit häufigen sozialen Kontakten deutlich besser waren, als die Leistungen von Probanden mit wenig sozialen Kontakten. Zum anderen zeigten Ybarra et al. dass bereits kurze soziale Interaktionen von zehn Minuten ausreichen können, um die kognitive Leistungsfähigkeit zu steigern.

Darüber hinaus zeigen Bassuk, Glass & Berkman (1999) im Rahmen ihrer Kohortenstudie an 2812 in Heimen lebenden älteren Personen (Alter ≤ 65), dass Probanden, die über keine sozialen Kontakte mehr verfügten, im Vergleich zu Probanden mit mehr als fünf sozialen Beziehungen, einem deutlich höheren Risiko kognitiver Beeinträchtigungen unterlagen. Eine mögliche Erklärung hinsichtlich des Zusammenhangs von sozialer Isolation und kognitiver Beeinträchtigung findet sich im Ergebnis der Längsschnittstudie Wilson et al. (2007). 823 Probanden im Durchschnittsalter von 80 Jahren, ohne dementielle Symptomatik, nahmen an dieser Studie teil. Mittels Fragebogen bewerteten die Probanden eingangs und dann jährlich auf einer 5-Punkte-Skala, wie einsam sie sich fühlten. Bei 90 Probanden erfolgte die postmortale Untersuchung des Gehirns, hinsichtlich der Quantifizierung einer Alzheimer-Pathologie und dem Feststellen von Hirninfarkten. Wesentliches Ergebnis dieser Studie war, dass je einsamer sich die Probanden fühlten, umso höher stieg das Risiko an einer Demenz zu erkranken. Darüber hinaus stellten die Forscher fest: „loneliness was unrelated to summary measures of AD pathology or to cerebral infarction” (ebd., S. 234).

Dass nicht allein Einsamkeit in diesem Zusammenhang als relevant scheint, zeigen Wang et al. (2009). Im Rahmen ihrer Studie untersuchten sie den Zusammenhang von einzelnen und kombinierten Life-Style Effekten, die den Persönlichkeitseigenschaften Neurotizismus und Extraversion (nach dem Eysenck

Persönlichkeitsinventar) zugrunde liegen. Im Ergebnis zeigte sich „Low neuroticism in combination with high extraversion ist he personality trait associated with the lowest dementia risk; however , among sociality isolated individuals even low neuroticism alone seems to decrease dementia risk“ (ebd. S. 253).

5.4.1 Psychosoziale Effekte

Es steht außer Frage, dass der Mensch trotz gelebter Individualität ein Gemeinschaftswesen ist. Natorp definiert es sehr präzise, indem er sagt „Der Mensch wird zum Menschen allein durch menschliche Gemeinschaft“ (zit. nach Jegelka, 1992, S. 78). Dieses Bedürfnis nach Integration, bzw. Mensch zu werden und zu sein, ist nicht beschränkt auf bestimmte Lebensabschnitte, sondern definiert sich über die gesamte Lebenszeit. Wesentlicher Aspekt dieser Integration ist ein gut ausgebautes Netzwerk sozialer Kontakte. Diese Kontakte ermöglichen dem Individuum einen entsprechenden Bezugsrahmen für Entwicklungsprozesse und ermöglichen Ressourcen in Bezug auf Handlungs- und Anpassungsfähigkeiten, insbesondere wenn aufgrund eines höheren Alters spezifische Ängste, Verluste oder Belastungen bewältigt werden müssen (vgl. Lang, Neyer & Asendorpf, 2005, S. 378). Wesentlich ist in diesem Zusammenhang der Aspekt der sozialen Unterstützung, als einer Ressource, auf die das Individuum in Belastungssituationen zurückgreifen kann und die aus sehr unterschiedlichen Komponenten der Hilfeleistung wie, emotionale, instrumentelle, informationelle oder bewertungsunterstützende Hilfe, bestehen kann (vgl. Faller, S. 42). Soziale Unterstützung soll in diesem Zusammenhang generell gesundheitsfördernd wirken und der Pufferhypothese zufolge subjektiv empfundenen Stress reduzieren (vgl. Aronson, Wilson & Akert, 2008, S. 505-506). Fehlen befriedigende soziale Kontakte aufgrund sozialer Isolation oder Rückzugs, kann dies das Risiko für eine Verschlechterung und schnellerem Abbau kognitiver Fähigkeiten erhöhen, darüber hinaus negative und depressive Kognitionen steigern (vgl. Cacioppo & Hawkley, 2009).

Auf psychischer Ebene scheinen soziale Kontakte ebenfalls die kognitive-zerebrale Reservekapazität positiv beeinflussen zu können, da sie aufgrund ihrer Bidirektionalität unterschiedliche Komponenten, wie Wahrnehmungsprozesse, Lern- und Gedächtnisprozesse, Kognitionen, sowie sensorische und motorische Prozesse stimulieren und auf die Neuroplastizität einwirken können (vgl. Förstl, 2009, S. 118ff.).

5.4.2 Neurobiologische- und physiologische Effekte

Es gibt vielfach Studien, welche die Bedeutung sozialer Beziehungen für die Gesundheit darlegen, jedoch kaum Studien, welche die neurophysiologischen Mechanismen hinsichtlich des Zusammenhangs vom Vorhanden- und nicht Vorhandensein sozialer Kontakte und der Gesundheit untersuchen. In diesem Sinne ist bisher wenig über neuronale Mechanismen bekannt, die Erfahrungen innerhalb sozialer Beziehungen in gesundheitlich relevante Antworten übersetzen (vgl. Eisenberger & Cole, 2012).

Wesentlich ist bisher die Erkenntnis, dass sozial verbundene Menschen, bezogen auf allein lebende, ohne soziale Beziehungen, nicht nur länger leben, sondern auch über eine erhöhte Resilienz gegenüber einer Vielzahl somatischer Erkrankungen verfügen (Miller, Chen & Cole, 2009). Angenommen wird, dass das Fehlen oder Vorhandensein sozialer Kontakte zu veränderten neuronalen und endokrinen Aktivitäten führt und so zu Gesundheit, Erkrankungen oder Sterblichkeit beitragen können (vgl. Eisenberger & Cole, 2012). Eisenberger und Cole versuchen darüber hinaus eine mögliche Erklärung zu finden, wie das Fehlen oder Vorhandensein sozialer Kontakte in neurokognitive Prozesse übersetzt werden könnte. Ihre Erklärungen basieren auf der Bedeutung sozialer Beziehungen für das Überleben des Einzelnen. Die Abwesenheit sozialer Beziehung könnte so als potentielle Bedrohung für das Überleben wahrgenommen werden, ein „neural alarm system“ (ebd. S. 669), bestehend aus Amygdala, der dorsalen anterioren Cortex cingulatus (DACC), die anterior insularis und die periaqueductal gray (PAC), auslösen und adaptive autonome und endokrine Reaktionen auf die drohende Gefahr aktivieren. Darüber hinaus scheinen soziale Beziehungen, wenn sie als positiv wahrgenommen werden, zerebrale Belohnungssysteme zu aktivieren. Einige Regionen, die mit dem Belohnungssystem im Zusammenhang stehen, werden darüber hinaus mit einer hemmenden Wirkung neurophysiologischer Prozesse, die durch eine Bedrohung ausgelöst wurden, in Verbindung gebracht. In diesem Zusammenhang sollen insbesondere die Aktivität im ventromedialen Cortex, sowie neuronale und neurobiologische Reaktionen (ventrale Striatum, septal Area, Opiode und Oxytocin) die Anpassung an Stressreaktionen erleichtern. So können in diesem Zusammenhang wirkende Opiode die Aktivität der HPA-Achse und des sympathischen Nervensystems abschwächen, die Konditionierung von

Angstreaktionen reduzieren, die Angstextinktion verbessern und die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen hemmen.

Zusammenfassend wird derzeit angenommen, dass das primärpräventive Potential (positiv wahrgenommener) sozialer Kontakte sich in einer Stärkung der kognitiv-zerebralen Reservekapazität und der Förderung physischer und psychischer Widerstandsfähigkeit begründet.

5.5 Reduktion von subjektiv empfundenem Disstress

Zur Bedeutung von subjektiv als belastend empfundenem Disstress, im Zusammenhang mit dem erhöhten Auftreten von Erkrankungen, wie AD, Bluthochdruck, Depressionen oder erhöhte Infektanfälligkeit, wurde im Kapitel 4.3.3 Bezug genommen. Wesentlich der Reduktion von empfundenem Disstress sind in diesem Kontext relevante Bewältigungs-(Coping)strategien, welche darauf ausgerichtet sind, die vom Individuum als Stressor bewerteten Ereignisse zu reduzieren, zu vermeiden zu tolerieren oder auch zu akzeptieren. Litschauer (2010) definiert in diesem Zusammenhang „Coping“ als den:

Nicht-routinemäßigen Umgang mit Belastungen und besteht aus allen Anstrengungen, sowohl verhaltensorientierten, wie intrapsychischen, die externen und internen Anforderungen und Konflikte, welche die Ressourcen eines Individuums belasten oder übersteigen, zu meistern, zu tolerieren, bzw. zu reduzieren. D.h. Ziel des Coping ist die Ausschaltung der Belastung oder die Adaption an die Belastung, gleichzeitig erfolgt aber auch immer eine Regulation der Emotionen (ebd. S. 142).

Eine Bewältigung kann in diesem Zusammenhang problemorientiert erfolgen, indem der Stressor an sich oder die Perspektive zu ihm verändert wird oder emotionszentriert, indem die mit dem Stressor verbundenen Gefühle, wie Bedrohung, Angst, durch entsprechende Aktivitäten verringert werden (vgl. Zimbardo, 1999, S. 383). Darüber hinaus kann auch soziale Unterstützung in Form eines „appraisal supports“ (vgl. Nestmann, 1988, S. 34) Copingstrategien in Bezug auf die Interpretation und Bewertung des Stressors, als auch in Bezug der zur Verfügung stehenden angemessenen Bewältigungsreaktion (ebd.) und Ressourcen beeinflussen. Ebenfalls können körperliche Aktivitäten, in Abhängigkeit ihrer Intensität, zur Stressbewältigung beitragen. In diesem Zusammenhang zeigen Hollman und Strüder (2000) im Rahmen einer

experimentellen Studie, wie körperliche Aktivität durch vermehrte Endorphinausschüttung die Wahrnehmung einer Belastung (in Form von Schmerzempfinden) deutlich vermindern kann. So musste nach intensiven und erschöpfenden Training auf dem Fahrradergometer der Belastungsreiz (in diesem Fall die Stromstärke) auf bis zu 75% erhöht werden, „damit die betreffenden Personen überhaupt den Einfluss des Stroms bemerkten“ (ebd. S. 951). Ferner zeigen Netz et al. (2005) in ihrer Metastudie, der 36 Primärstudien zugrunde lagen, dass körperliche Aktivität mit moderater Intensität starke Auswirkungen auf die Selbstwirksamkeit und das allgemeine Wohlbefinden hatte. Erklärungsgrundlage sei in diesem Zusammenhang die soziale-kognitive Theorie. Dass trainierte Personen mit einer deutlich geringeren Reaktivität des vegetativen Nervensystems auf psychosozialen Stress reagieren (reduzierte Herzfrequenzraten und Cortisolwerte), zeigen auch Rimmel et al. (2008) im Vergleich von Spitzensportlern, Hobbysportlern und untrainierten Männern. Darüber hinaus scheinen auch gesundheitspädagogische Verfahren, wie die achtsamkeitsbasierte Stressreduktion, Effekte auf das Copingverhalten aufzuweisen, indem beispielsweise durch bewusste Steuerung der Aufmerksamkeit und Förderung der Selbstwirksamkeit, der Selbstregulation und Selbstbeobachtung im Alltag, Strategien zur Stressbewältigung-bzw. Reduktion erlernt werden (vgl. Rimmel & Richarz, 2006, S. 189). Auch wenn Snider (2011) im Rahmen seiner Studie zum Zusammenhang von achtsamkeitsbasiertem Training und kognitiver Leistung bei älteren Probanden zu dem Ergebnis kommt: Mindfulness training resulted in a marginally significant improvement in attentional orienting, but no significant improvements in working memory or set-shifting abilities relative to the active control group“ (ebd. S. 2), scheint Achtsamkeit in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Demenz (einschließlich der AD) ein primärpräventives Potential zu begründen.

Zusammenfassend wird angenommen, dass körperliche Aktivität, soziale Unterstützung, sowie problem- und emotionszentrierte Strategien, durch Stärkung der physischen und psychischen Resilienz, zur Stressbewältigung beitragen und so das Risiko der Auftretenswahrscheinlichkeit der AD senken können.

6 Zusammenfassung

In Anlehnung, welche Faktoren oder Ereignisse als mögliche Ursache wissenschaftlich diskutiert werden, im Kontext dessen, was Kraepelin als Alzheimersche-Krankheit im medizinischen Diskurs nosologisch von der senilen Demenz abgrenzte, wird klar, dass es sich hinsichtlich der Entstehung nicht um einen linear-deterministischen, sondern einem multifaktoriell bedingten Kausalzusammenhang handelt, unabhängig dessen, ob dies als krankhaftes Geschehen oder als normaler Alterungsprozess gewertet wird. Hinsichtlich der Annahme einer multifaktoriellen Verursachung und geringer Effekte bisheriger, überwiegend pharmakotherapeutischer Behandlungsoptionen, scheint es erforderlich über die Schwerpunkte derzeitiger Forschungen, ebenso über gesellschaftliche Bedingungen und gesundheits- und sozialpolitische Entscheidungen nachzudenken. So scheint es fraglich, überwiegend biologische oder biochemische Faktoren und Prozesse in der Forschung zu berücksichtigen und (politisch) zu fördern und psychische oder soziale Faktoren in deren Bedeutung, insbesondere in deren Wechselwirkungen, zu vernachlässigen. Auch scheint der überwiegend, auf die Behandlung und Früherkennung ausgerichtete, Forschungsansatz als ungenügend. So befasst sich beispielsweise fast jede Forschungsgruppe aller Standorte des DZNE mit neurobiologischen Aspekten der zellulären Pathophysiologie, wie Genen die mit dem Alterungsprozess, kognitiven Verfall oder der Ätiologie verbunden sind, neurobiologischen Mechanismen zum β -Amyloid-Peptid, Prozessen der Fehlfaltung, mit Prionen, Kommunikationssignalen, funktionellen Reorganisationen, der adulten Neurogenese oder der Entdeckung von Biomarkern die eine Früherkennung möglich machen sollen. Gezielte primärpräventive Aspekte finden sich einzig in einer Forschungsgruppe, die sich mit kognitivem Training in Bezug auf die Primärprävention einer AD beschäftigt (DZNE, Stand 23.08.2012). Die Bedeutung und der Wert dieser Forschung soll an dieser Stelle nicht negiert werden, ganz im Gegenteil, sie scheint im Zusammenhang des Verstehens neurologischer Prozesse erforderlich. Fraglich ist jedoch das in Bezug setzen zur Behandlung oder Früherkennung. So ist der Einwand der Biologin Stolze (2011, S. 26) durchaus berechtigt, wenn sie vor dem Hintergrund, dass eine AD auch post mortem nicht zweifelsfrei feststellbar ist, fragt, was mit einer Frühdiagnostik (beispielsweise anhand von Biomarkern) überhaupt festgestellt werden soll, da im

Wesentlichen das derzeit für die AD geltende neuroptahologische Korrelat nicht mit einer entsprechenden Symptomatik verbunden sein muss. Auch ist darüber hinaus beispielsweise unklar, welche Rolle das β -Amyloid-Peptid im pathophysiologischen Prozess überhaupt hat, trotzdem wird nach Impfsenen und Medikamenten geforscht, die dieses Peptid zerstören. In diesem Rahmen könnte darüber nachgedacht werden, ob sich das Gewicht des Forschungsinteresses auch auf den Aspekt verteilen könnte, aus welchem Grund viele Menschen, trotz des Einflusses von Risikofaktoren nicht die Symptomatik einer AD zeigen, also gesund bleiben.

Vor dem Hintergrund der enormen Komplexität der AD und dem damit verbundenem Aspekt, dass möglicherweise die Anzahl der Faktoren, Ereignisse und der zwischen ihnen möglichen Interaktionen zu groß sind, als dass sie tatsächlich berechnet werden und zu einer zielgerichteten Behandlung führen können, macht den Fakt der Primärprävention umso bedeutender. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass diese Krankheit, bzw. der kognitive Verfall im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess nicht heilbar, bzw. nicht wesentlich aufhaltbar scheint. Darüber hinaus könnte die Investition in primärpräventive Interventionen, auf gesamtgesellschaftlicher Ebene auf lange Sicht einen volkswirtschaftlichen Nutzen mit sich bringen und individuell den Beginn ernsthafter Erkrankungen, einschließlich der AD, soweit in Alter verschieben, als es der Lebenserwartung entspricht und so enormes Leid auf der Seite der Betroffenen als auch deren Angehöriger weitestgehend vermeiden.

7 Literaturverzeichnis

AD2000 Collaborative Group.(2004). Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. In: The Lancet. Vol. 363; 2105-2115

AFFIRIS AG. (2011). Pressemitteilung. Alzheimer- Impfung liefert überraschende Ergebnisse.http://www.affiris.com/pdf/presse_medien/pressemeldungen/110311_Presseausendung_D_Briefkopf.pdf. Zugriff am 10.05.2012

Aisen, P. S. et al. (2003). Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. In: The Journal of the American Medical Association (JAMA). 289(21). 2819-2826

Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. In Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie (1911)4: 356-385. http://info-centre.jenage.de/assets/pdfs/library/alzheimer_1911.pdf. Zugriff: 26.04.2012

Alzheimer Europe (2009). Prevalence of dementia in Europe.<http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe>. Zugriff 23.04.2012

Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2012). Alzheimer vorbeugen. <http://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer-krankheit/vorbeugen.htm>. Zugriff: 28.05.2012

Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2010). Pressegespräch: „Neue Ansätze in der Alzheimer-Forschung“ mit abschließender Laborbesichtigung. <http://www.alzheimer-forschung.de/presse/pressemittelungen.htm?showid=3191>. Zugriff am 22.05.2012

American Psychiatric Association. (2003). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Telerevision- DSM – IV-TR. Göttingen: Hogrefe Verlag (184-195)

Andel et al. (2005). Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. In: The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Science and Social Science. Vol. 60. Nr. 5 (251-258)

Antonovsky, A. (1997). *Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit*. Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie

Aronson, E., Wilson, T. D. & Akert, R.M. (2008). *Sozialpsychologie*. München: Pearson Studium (489-517)

Arznei- Telegramm. (2004a). *Mematin (Axura) plus Donepezil (Aricept) bei Alzheimer-Krankheit?*. Informationsdienst für Ärzte und Apotheker. A-t 2004; 35; 18. http://www.arznei-telegramm.de/html/2004_02/0402018_01.html. Zugriff 18.03.2012

Arznei- Telegramm. (2004b). *Alzheimer-Mittel Donepezil (Aricept) ohne relevanten Nutzen*. Informationsdienst für Ärzte und Apotheker. a-t 2004; 35: 67-8. http://www.arznei-telegramm.de/html/2004_07/0407067_01.html. Zugriff 23.04.2012

- Arznei-Telegramm.** (2005). *Erhöhte Sterblichkeit unter „atypischen“ Neuroleptika bei Demenz.* Informationsdienst für Ärzte und Apotheker. A-t; 2005; 36; 51-2. http://www.arznei-telegramm.de/html/2005_05/0505051_02.html. Zugriff 18.03.2012
- Arznei-Telegramm.** (2011). *Das IQWiG und die Cholinesterasehemmer.* Informationsdienst für Ärzte und Apotheker. a-t 2011; 37, 110. http://www.arznei-telegramm.de/html/2006_11/0611110_01.html Zugriff 23.04.2012
- Assem-Hilger, E. & Pirker, W.** (2010). *Klinik der Demenzen.* In: Gedächtnistraining: Theoretische und praktische Grundlagen. Schloffer, H., Prang, E. & Frick-Salzman, A. (Hrsg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag (63-65)
- Axelsen, P. H., Komatsu, H., Murray, I. V. J.** (2011). *Oxidative Stress and Cell Membranes in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease.* In: Journal Physiology. Vol. 26 (1). 54-69
- Baker, L. D. et al.** (2011). *Insulin Resistance and Alzheimer – like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes.* In: Archives of Neurology. Vol. 68.Nr. 1. 51-57
- Barnes, D. E. & Yaffe, K.** (2011). *The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence.* In: The Lancet Neurology. Vol. 10. Nr. 9 (819-828)
- Barnes, D. E. et al.** (2012). *Midlife vs. Late-life Depressive Symptoms and Risk of Dementia.* In: Archives of General Psychiatry. Vol.69. Nr. 5 (493-498)
- Barnham et al.** (2004). *Neurodegenerative diseases and oxidative stress.* In Journal Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 3, no. 3, 205-214
- Barral, S. et al.** (2012). *Genotype patterns at PICALM, CR1, BIN1, CLU, and ApoE genes are associated with episodic memory.* In: Neurology. <http://www.neurology.org/content/early/2012/04/25/WNL.0b013e3182553c48.abstract>. Zugriff: 13.06.2012
- Barret, P. J. et al.**(2012). *The Amyloid Precursor Protein Has a Flexible Transmembrane Domain and Binds Cholesterol.* In. Science. Vol. 336.Nr. 6086. 1168-1171
- Bassuk, S.S., Glass, T.A. & Berkman, L.F.** (1999). *Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons.* In: Annals of International Medicine. Vol. 131. Nr. 3 (165-173)
- Baumann et al.** (1998). *Familienstand und soziale Integration als Prädiktoren der Mortalität: eine 5-Jahres-Follow-up-Studie an 55- bis 74jährigen Männern und Frauen in der Region Augsburg.* In: Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. Vol. 31. Nr. 3 (184-192)
- Behl, C.** (1997). *Amyloid β -protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer's disease.* In: Cell and Tissue Research. Vol. 290. No. 3, 471-480
- Behl, C.** (2012). *Alzheimer Demenz und weitere neurodegenerative Erkrankungen. Neurobiologie.* In: Handbuch der Psychopharmakotherapie. Gründer, G. & Benkert, O. (Hrsg.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag (268-278)
- Bengtsson et al.** (2005). *Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development.* In: Nature Neuroscience. Vol. 8. Nr. 9 (1148-1150)

- Benzenhöfer, U.** (1993). *Psychiatrie und Anthropologie in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts*. Hürtgenwald: Guido Pressler Verlag
- Biesalski, H. K. & Grimm, P.** (1999). *Taschenatlas der Ernährung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F.** (2000). *Lernen und Gedächtnis*. In: Physiologie des Menschen. Schmidt, R. F. & Thews, G & Lang, F. (Hrsg.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag (154-158)
- Bischofberger, J. & Schmidt-Hieber, Ch.** (2006). *Adulte Neurogenese im Hippokampus*. In: Perspektiven der Hirnforschung. Neuro-Forum. 3/06 (212-221)
- Bjarnason-Wehrens et al.** (2009). *Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen*. Clin Res Cariol Suppl. 4:1-44
- Bjelakovic et al.** (2007). *Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention. Systematic Review and Meta-analysis*. In: JAMA The Journal of the American Medical Association. Vol. 297. Nr. 8 (842-857)
- Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A. & Greenough, W. T.** (1990). *Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats*. In: Proceedings of National Academy of Sciences. Vol. 87. Nr. 14 (5568-5572)
- Blanckenburg von, P. & Cremer, H.-D.** (1983) *Nahrung und Ernährung*. Stuttgart: Eugen Ulmer Verlag (17)
- Böhm, S.** (2012a). *Cholinerge Systeme*. In: Pharmakologie & Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Freissmuth, M., Böhm, S. & Offermanns, S. (Hrsg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag (113-115)
- Böhm, S.** (2012b). *Glutamaterges Systeme*. In: Pharmakologie & Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Freissmuth, M., Böhm, S. & Offermanns, S. (Hrsg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag (121- 123)
- Bralton, J. et al.** (2011). *Association of the Alzheimer's gene Sorl-1 with hippocampal volume in young, healthy adults*. In: The American journal of psychiatry. Vol.168, Nr.10: 1083-1089
- Brand, Matthias, Markowitsh, Hans J.** (2005). *Neuropsychologische Früherkennung und Diagnostik der Demenzen*. In: Demenz in Schlüsselbegriffen. Grundlagen und Praxis für Praktiker, Betroffene und deren Angehörige. Bern: Verlag Hans Huber (13-56)
- Brickman et al.** (2012). *Memory after silent stroke. Hippocampus and infarcts both matter*. In: Neurology Journal. Vol. 78. no. 1, (38-46)
- Bundesministerium für Gesundheit.** (2010). *Geistig fit im Alter durch Ernährung, Bewegung und geistige Aktivität*. In: Pressemitteilung 2010-03
- Bullitt et al.** (2009). *The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography*. In: American journal of neuroradiology. Vol. 30. Nr. 10 (1857-1863)

- Butcher, J. N., Mineka, S., Mooley, J. M.** (2009). *Klinische Psychologie*. München: Pearson Verlag (15-17)
- Cacioppo, J.T. & Hawkley, L.C.** (2009). *Perceived social isolation and cognition*. In: Trends in Cognitive Science. Vol. 13. Nr.10 (47-454)
- Cotman, C. W. & Engesser-Cesar, C.** (2002). *Exercise enhances and protects brain function*. In: Exercise and sport sciences reviews. Vol. 30. Nr. 2 (75-79)
- Cotman, C. W. & Berchtold, N. C.** (2002). *Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity*. In: Trends in Neuroscience. Vol. 25. Nr. 6 (295-301)
- Dai, Q., Borenstein, A.R., Wu, Y., Jackson, J.C. & Larson, E.B.** (2006). *Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project*. In: The American journal of medicine. Vol. 199. Nr. 9 (751-759)
- Dammann, R, Gronemeyer, R.** (2009). *Ist Altern eine Krankheit? Wie wir die gesellschaftlichen Herausforderungen der Demenz bewältigen*. Frankfurt/ Main: Campus Verlag GmbH
- Daviglus et al.** (2010). *National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer Disease and Cognitive Decline*. In: Annals of Internal Medicine. Vol. 153. Nr. 3 (176-181)
- Denkinger, M. D.** (2008). *Wenn es um Prävention geht, zählt jeder Schritt*. In: MMW Fortschritte der Medizin. Vol. 105. Nr. 45 (34-37)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.** (2003). *Mehr bewegen und die Fettaufnahme reduzieren – der beste Weg, sein Gewicht zu halten!* In: DGE spezial 02/2003 vom 29.04.2003
- DGPPN und DGN** (Hrsg.). (2009). *S3- Leitlinie „Demenzen“*. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
- Diehl, C.** (2009). *Der Einfluss von Polyphenolen auf die Alzheimer- Krankheit. Masterarbeit*. München: Grin Verlag
- Diener et al.** (2008). *Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Leitlinie der DGN*
- Dietger, M.** (2005). *Fit von 1 bis Hundert*. Heidelberg: Springer Verlag
- Ding, Y. H., Li, J., Zhou, Y., Rafols, J. A., Clark, J. C., & Ding, Y.** (2006). *Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise*. In: Current Neurovascular Research. Vol. 3. Nr. 1 (15-23)
- Drey, M. & Kaiser, M. J.** (2011). *Mangelernährung im Alter*. In: Deutsche medizinische Wochenschau. 136 (176-178)
- Düweke, P.** (2001). *Kleine Geschichte der Hirnforschung. Von Descartes bis Eccles*. München: C. H. Beck Verlag
- Eisenberger, N.I. & Cole, S.W.** (2012). *Social neuroscience and health: neurophysiological mechanisms linking social ties with physical health*. In: Nature Neuroscience. Vol. 15. Nr. 5 (669-694)

- Engel, G. L.** (1977). *The need for a new model: a challenge for biomedicine*. In: Science, 196. (129-137)
- Engel, S.** (2008). *Neurophysiologische Veränderungen*. In: Angewandte Physiologie. Alterungsprozesse und das Alter verstehen. (Bd.6). Berg van den, F., & Wulf, D. (Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag (78-91)
- Faller, A. & Schünke, M.** (2004). *Der Körper des Menschen. Einführung in Bau und Funktion*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 418-430
- Faller, H.** (2010). *Entstehung und Verlauf von Krankheiten. Gesundheits-und Krankenmodelle*. In: Medizinische Psychologie und Soziologie. Faller, H & Lang, H. (Hrsg.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag (42-44)
- Fischer, H.-G. & Hollmann, W.** (1994). *Gehirn, muskuläre Arbeit und Psyche*. In: Spektrum der Wissenschaft. Heft 8. 1994 (25-29)
- Förstl, H.** (2000). *Organische (und symptomatische) psychische Störungen*. In: Psychiatrie und Psychotherapie. Berger (Hrsg.). München: Urban & Fischer Verlag (260-288)
- Förstl, H.** (2003). *Antidementiva*. München: Urban & Fischer Verlag
- Förstl, H.** (2006). *Training gegen das Vergessen*. Interview in der Zeitung Die Zeit vom 21.09.2006, Nr. 39. <http://www.zeit.de/2006/39/P-F-rstl-Interview>. Zugriff 22.03.2012
- Förstl, H., Kleinschmidt, C.** (2009). *Das Anti- Alzheimer- Buch. Ängste, Fakten, Präventionsmöglichkeiten*. München: Kosel Verlag
- Förstl, H.** (2011). *Demenzen in Theorie und Praxis*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag (389-394)
- Forstmeier, S. & Maercker, A.** (2009). *Die Reservekapazität des Gehirns beeinflusst die kognitive Funktion im Alter: Motivationale, kognitive und körperliche Facetten*. In: Zeitschrift für Neuropsychologie. Vol. 20. Nr. 1 (1-12)
- Fotuhi, M., Mohassel, P. & Yaffe, K.** (2009). *Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association*. In: Natur clinical practice. Neurology. Vol.5. Nr. 3 (140-152)
- Friedland et al.** (2001). *Patients with Alzheimer`s disease have reduced activities in midlife compared with healthy control group*. In: PANS. Vol. 98. Nr. 6 (3440-3445)
- Fuente-Fernandez de la, R.** (2006). *Impact of Neuroprotection on Incidence of Alzheimer`s Disease*. In: PLoS One. 1 (1): e52. doi:10.1371
- Ganzimmun. Labor für funktionelle Medizin AG** (2008). *Stresshormone und Neurotransmitter. Fachbroschüre 0028*. Mainz: Ganzimmun AG
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes.** (2012). *Primärprävention*. http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=12496. Zugriff: 01.07.2012
- Green, K. M. et al.** (2006). *Glucocorticoids Increase Amyloid- β and Tau Pathology in a Mouse Model of Alzheimer`s Disease*. In: The Journal of Neuroscience. Vol. 26. Nr. 35 (9047-9056)

Grieser, F. J. (1828). Homeros. Hymnus auf Aphrodite in metrischer, deutscher Uebersetzung mit dem Urtexte. Mannheim: Druckerei von F. Kaufmann`s Witwe (18-21)

Griffin, E. W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S. A., O`Mara, S. M. & Kelly, A. M. (2011). Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. In: *Physiology & Behavior*. Vol. 104. Nr. 5 (934-941)

Grünewald, Ch. (2006). Oxidativer Stress und Neurodegeneration in *Drosophila melanogaster*. Dissertation. Universität Regensburg. http://epub.uni-regensburg.de/10498/1/Dr_Arbeit_Gruenewald.pdf. Zugriff 22.03.2012

Gu, Y., Nieves, J.W., Stern, Y., Luchsinger, J.A. & Scarmeas, N. (2010). Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. In: *Archives of neurology*. Vol. 67. Nr. 6 (699-706)

Gutzmann, H., Zank, S. (2005). Dementielle Erkrankungen. Medizinische und psychosoziale Interventionen. Stuttgart: KohlhammerVerlag

Haas, H.-J. (2008). Sport im Alter – Leistungsphysiologie. In: *Angewandte Physiologie. Alterungsprozesse und das Altern verstehen (Bd.6)*. Berg van den, F. & Wulf, D. (Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag (387-427)

Hacke, W. (2010). *Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag (159)

Halle, M., Bongarth, C. & Berg, A. (2006). Körperliche Aktivität- Bewegungstherapie. In: *Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch Kranker. Verwirklichung einer realistischen Utopie*. Schauer, P., Berthold, H., Eckel, H. & Ollenschläger, G. (Hrsg.). Köln: Deutscher Ärzteverlag (323- 334)

Halwachs- Baumann, G. (2011). *Labormedizin. Klinik- Praxis – Fallbeispiele*. Wien: Springer Verlag (57-58)

Hampel, H., Bürger, K., & Fuchsberger, T. (2005). *Demenz*. In: *Psychiatrie & Psychotherapie*. (2.Aufl.). Möller, H.-J., Laux, G. & Kapfhammer, H.-P. (Hrsg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag. (833-911)

Hardy, J., Selkoe, D.J. (2002). *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics*. In: *Science*, Vol. 297, 353-356

Hermann, D. M. (2010). *Anatomie und Physiologie des zerebralen Gefäßsystems*. In: *Vaskuläre Neurologie*. Hermann, D. M., Steiner, T. H. & Diener, H.-C. (Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag (3-13)

Heseker, H. (2008). *Ernährung älterer Menschen in stationären Einrichtungen (ErnSTES-Studie)*. http://www.dge-hessen.de/fileadmin/user_upload/doc/EB08_ErnSTES-DGE_Heseker.pdf. Zugriff: 23.06.2012

Hofman, A. et al. (1997). *Atherosclerosis, Apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer`s disease in the Rotterdam study*. In: *The Lancet*. Vol. 349. Nr. 9046 (151-154)

Hollmann, W., & Strüder, H.K. (2000). *Gehirn, Psyche und körperliche Aktivität*. In: *Der Orthopäde*. 2000:29 (948-956)

Hollmann, W., Strüder, H.K. & Tagarakis, C.V.M. (2003). Körperliche Aktivität fördert Gehirngesundheit- und leistungsfähigkeit. Übersicht und eigene Befunde. In: Nervenheilkunde. Vol. 22. Nr. 9 (467-474)

Hollmann, W., Strüder, H.K. & Tagarakis, C.V.M. (2005). Gehirn und körperliche Aktivität. In: Sportwissenschaft. Heft 1/2005 (3-14)

Hollmann, W. & Strüder, H. K. (2009). Sportmedizin. Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin. Stuttgart: Schattenhauer Verlag (403-409)

Holmes, C. et al. (2008). Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. In: The Lancet, Vol. 372, 216-223

Horn, F., Moc, I., Schneider, N., Grillhösl, Ch., Berghold, S. & Lindenmeier, G. (2005). Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (192-193 und 467-474)

Hornung, E. (1996). *Altägyptische Dichtung*. Stuttgart: Reclam Verlag

Hüll, M., Fiebich, B.L. (2007). *Pathophysiologie der Alzheimer- Krankheit*. In: Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen. Straub, R. H. (Hrsg.). Göttingen: Vandenhoeck& Ruprecht Verlag (46-53)

Imbimo, B. P. & Giardina, G. A. (2011). *Y-sekretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer`s disease: disappointments and hopes*. In: Current topics in medical chemistry. Vol. 11. Nr. 12 (1555-1570)

Imfeld, P., Bodmer, M., Jick, S. S. & Meier, C. R. (2012). *Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer`s disease: a population- based case- control study*. In: Journal of the American Geriatrics Society. Vol.60. Nr. 5. 916-921

IQWiG. (2007). *Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht*. IQWiG-Berichte . Jahr: 2007 Nr. 17. Köln: IQWiG

Ittner, M. L. et al.(2010). Dendritic Function of Tau Mediates Amyloid- β Toxicity in Alzheimer's Disease Mouse Models.In. Cell, Vol. 142; 387-397. Elsevier Inc.

James, B. D. et al. (2011). *Late-Life Social Activity and Cognitive Decline in Old Age*. In: Journal of the International Neuropsychological Society. Vol. 17. Nr. 6 (998-1005)

Jefferson et al. (2011). *A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition*. In: Journal of the American Geriatrics Society. Vol. 59. Nr. 8 (1403-1411)

Jegelka, N. (1992). *Paul Natorp. Philosophie Pädagogik Politik*. Würzburg: Königshausen & Neumann (78-80)

Kacsmareck, M., Skrzypczak, M., Szwed, A. Gozdicka- Jozefiak, A. & Geppert, A. (2008). Assessment of the cognitive, functioning and emotional impairments in patients with Alzheimer`s disease in relation to lifestyle behaviours in the stage of life prior to the diagnosis disease. In: Psychiatria Polska. Vol. 42. Nr.3 (405-415)

Kang et al. (2006). A Randomized Trial of Vitamin E Supplementation and Cognitive Function in Women. In: Archives of International Medicine. Vol. 166. Nr. 12 (2462-2468)

Katzmann et al. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. In: *Annals of Neurology*. Vol. 23. Nr. 2 (138-144)

Kempermann, G. (2011). Wie therapieresistent ist unser Gehirn?. In: *Zukunft Gehirn. Neue Erkenntnisse, neue Herausforderungen. Ein Report der Max-Planck-Gesellschaft*. Bohnhoeffter, T. & Gruss, P. (Hrsg.). München: C. H. Beck Verlag (166-184)

Kessler, H., Bleich, S., Falkai, P. & Supprian, T. (2003). Homocystein und Demenzerkrankungen. In: *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*. Nr. 71. 150-156

Kidd, P. (2011). Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. In: *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. Vol. 16. Nr. 4 (355-364)

Kivipelto, M. et al. (2001). Midlife vaskular risk factors and Alzheimer`s disease in Later life: longitudinal, population based study. In: *British Medicine Journal*. Vol. 322, Nr. 7300 (1447-1451)

Klever- Deichert, G. (2006). Prävention im Spannungsfeld zwischen Rational- Choice-Theorie und Lebenslagenkonzeption. Leitbildanalyse der Prävention unter Berücksichtigung des Präventionsgesetz- Entwurfes. In: *Anthropologisch orientierte Forschung zur Sozialpolitik im Lebenszyklus*. Schulz- Nieswandt, F. (Hrsg.). Berlin: Lit Verlag (11-14)

Knesebeck von dem, O. (1998). Subjektive Gesundheit im Alter. Soziale, psychische und somatische Einflüsse. Münster: Lit Verlag (67-68)

Koch, M. (2006). Neuropharmakologie. In: *Neurobiologie psychischer Störungen*. Förstl, H., Hautzinger, M. & Roth, G. (Hrsg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag (177-219)

Köhler, S., Boxel van, M., Jolles, J. & Verhey, F. (2011). Depressive symptoms and risk for dementia: 9-years-follow-up of the Maastricht Aging Study. In: *The American journal of geriatric psychiatry*. Vol. 19. Nr. 10 (902-905)

Königshoff, M. & Brandenburger, T. (2012). *Kurzlehrbuch Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 75-77

Kopf, D. (2009). Einfluss von Diabetes mellitus, Übergewicht und Bewegungsmangel auf Morbus Alzheimer – Interaktion von Insulin mit Amyloid und phosphoryliertem Tau-Protein. In: *Klinikerzt*. 38(5): 228-233

Korte, M. (2004). Zelluläre Grundlagen von Lern- und Gedächtnisvorgängen. In: *Forschungsbericht Max-Planck- Institut für Neurobiologie*. <http://www.mpg.de/843343/forschungsSchwerpunkt>. Zugriff: 28.05.2012

Kötter, H. U., Stübner, S., Hegerl, U. & Hampel, H. (2001). Biologische Untersuchungen in der Differenzialdiagnostik kognitiver und depressiver Störungen im Alter. In: *depression und demenz im alter. abgrenzung, wechselwirkungen, diagnose und therapie*. Hegerl, S., Zaudig, M. & Möller, H.-J. (Hrsg.). Wien: Springer Verlag

Kreienbrock, L., Pigeot, I., & Ahrens, W. (2012). *Epidemiologische Methoden*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag. (40-41)

Kuchelmeister, K. (2012). Zellen des Zentralnervensystems und ihre Reaktionsformen. In: *Pathologie. Begründet von W. Remmele. Neuropathologie*. Klöppel, G. Kreipe, H. H., Remmele, W. (Hrsg.). Berlin-Heidelberg: Springer Verlag. (23-24)

Küpper, C. (2010). Mangelernährung im Alter. In: *Ernährungs- Umschau*, 4.10 (204-211)

- Lafenetre et al.** (2010). Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. In: *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2010 Feb 22;3:34
- Lafenetre, P., Leske, O., Wahle, P. & Heumann, R.** (2011). The beneficial effects of physical activity on impairment adult neurogenesis and cognitive performance. In: *Frontiers of neuroscience*. 2011 Apr 12;5:51
- Landin, K., Blennow, K., Wallin, A. & Gottfries, C.-G.** (2009). Low blood pressure and blood glucose levels in Alzheimer`s disease Evidence for a hypometabolic disorder? In: *Journal of International Medicine*. Vol. 233. Nr. 4. 357-363
- Lane, R. M., Farlow, M. R.** (2005). Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimers`sdisease. In: *Journal of Lipid Research*. 46, 949-968
- Lang, F.R., Neyer, F.J. & Asendorpf, J.B.** (2005). Entwicklung und Gestaltung sozialer Beziehungen. In: *Enzyklopädie der Psychologie*. Philipp, S.-H. & Staudinger, U.M. (Hrsg.). Göttingen: Hogrefe Verlag (377-407)
- Lang, F. & Lang. P.** (2009). *Basiswissen Physiologie*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag (94)
- Langer, E.J. & Rodin, J.** (1976). The Effects of Choice and Enhanced Personal Responsibility for the Aged: A Field Experiment in an Institutional Setting. In: *Journal of Personality and Social Psychology*. Vol. 34. Nr. 2 (191-198)
- Larson et al.** (2006). Exercise is associated with reduced risk of incident dementia among persons 65 years of age and older. In: *Annals of international medicine*. Vol. 144. Nr. 2 (73-81)
- Laske, Ch., Morawetz, C., Buchkremer, G. & Wormstall, H.** (2005). Präventive Maßnahmen bei dementiellen Erkrankungen. In: *Deutsches Ärzteblatt*. Jg. 102, Heft 20 (1446-1453)
- Laske, Ch., & Eschweiler, G. W.** (2006). Brain-derived neurotrophic factor: from nerve growth factor to modular of brain plasticity in cognitive process and psychiatric diseases. In: *Nervenarzt*. Vol. 77. Nr. 5 (523-537)
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K. & Rockwood, K.** (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. In: *Archives of neurology*. Vol. 58. Nr. 3 (498-504)
- Lazarus, R. S. & Folkman, S.** (1984). *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer Verlag (17-21)
- Li, N.-Ch. et al.** (2010). Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. In: *British Medicine Journal*. 2010;340;b 5465
- Lim, G.P. et al.** (2000). Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer disease. In: *Neuroscience* 2000; 20: 5709–5714

Lim., W.-S., Gammack, J.K., Van Niekerk, J. & Dangour, A. (2006). Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. In: Cochrane Database System Review. 2006 (1): CD005379

Lithell, M. et al. (2003). The study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. In: Journal of Hypertension. Vol. 21. Nr. 5 (875-886)

Litschauer, B. (2010). Einführung in das Stressmodell. In: Der Mensch in Umwelt, Familie und Gesellschaft. Wittmann, K. & Schoberberger, R. (Hrsg.). Wien: Facultas Verlag (142-143)

Löffler, G. (2005). Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag (590-623)

Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Shea, S. & Mayeux, R. (2003). Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer's disease. In: Archives of neurology. Vol. 60. Nr. 2 (203-208)

Luchsinger, A. J. et al. (2004). Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer's disease. In: Neurology. Vol. 62, Nr. 11 (1972-1976)

Luchsinger et al. (2007). Relation of Higher Folate Intake to Lower Risk of Alzheimer Disease in the Elderly. In: Archives of neurology. Vol. 64. Nr. 1 (86-92)

Luft, F. C. & Haller, H. (2004). Hypertoniebedingte Gefäßwandschäden und Endorganschäden. In: Arterielle Hypertonie. Rosenthal, J. & Kolloch, R. (Hrsg.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag (536-544)

Malouf, R. & Grimley Evans, J. (2008). Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. In: Cochrane Database System Review. 8; (4)

Malouf, R. & Areosa Sastre, A. (2009). No evidence of the efficacy of vitamin B12 supplementation for cognitive function. In: <http://summaries.cochrane.org/CD004394/no-evidence-of-the-efficacy-of-vitamin-b12-supplementation-for-cognitive-function>. Zugriff: 06.07.2012

Mangialasche et al. (2010). High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. In: Journal of Alzheimer's disease. Vol. 20. Nr. 4 (1029-1037)

Markowitsch, H. J., Brand, M. & Reinkemeier, M. (2005). Neuropsychologische Aspekte des Alterns. In: Enzyklopädie der Psychologie. Philipp, S.-H., Staudinger, U. M. (Hrsg.). Göttingen: Hogrefe Verlag. 79-122

Marks, F. (2002). Forschung gegen Krebs, Asthma, Herzinfarkt, Schlaganfall und Alzheimer - der Stoffwechsel der Arachidonsäure (Übersicht). In: Krebsforschung heute, Berichte aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum 2002. Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.). Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum (54-62)

Matzusaki, T. et al. (2010). Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer's disease: The Hisayama study. In: Neurology. Vol. 75. Nr. 9. 764-700

- Matzuzaki, T. et al.** (2011). Association of Alzheimer's disease pathology with abnormal lipid metabolism : the Hisayama study. In: *Neurology*. Vol. 17. Nr. 11. 1086-1075
- Mawrin, Ch.** (2010). Neurodegenerative Erkrankungen. In *Kurzlehrbuch der Pathologie*. Krams, M., Frahm, O. S., Keller, U., Mawrin, Ch. (Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag (453-455)
- Meeusen, R. et al.** (2001). Neurotransmitter im Gehirn während körperlicher Belastung. In: *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. Vol. 52. Nr. 12 (361-368)
- Menéndes-González et al.** (2011). Immunotherapy for Alzheimer's disease: rational basis in ongoing clinical trials. In: *Current pharmaceutical design*. Vol. 15. Nr. 5 (508-520)
- Merklin, H.** (1998). *Cicero. De Senectute. Über das Alter*. Stuttgart: Reclam Verlag
- Mielke, M. M. et al.** (2010). *The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to a late life*. In: *Neurology*. Vol. 75. Nr. 21. 1888-1895
- Miller, G., Chen, E. & Cole, S.W.** (2009). *Health psychology: developing biologically plausible models linking in social world and physical health*. In: *Annual reviews of psychology*. Vol. 60 (501-524)
- Moosmann, B, Schreckenberger, M.** (2008). *Neuroprotektive Antioxidantien und die Blut-Hirn-Schranke*. <http://www.ifzn.uni-mainz.de/323.php>. Zugriff 09.06.2012
- Morris et al.** (2003). Dietary fats and the the risk of incident Alzheimer disease. In: *Archives of neurology*. Nr. 60. Vol. 8 (1072)
- Nestmann, F.** (1988). *Die alltäglichen Helfer*. Berlin: Walter de Gruyter & Co. (34-35)
- Netz et al.** (2005). Physical Activity and Well-Being in Advanced Age: A Meta-Analysis of Intervention Studies. In: *Psychology and Aging*. Vol. 20 Nr. 2 (272-284)
- Neumann, N. U. & Frach, K.** (2008). Neue Aspekte zur Lauftherapie bei Demenz und Depression – klinische und neurowissenschaftliche Grundlagen. In: *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. Vol. 59. Nr. 2 (28-33)
- Nieman, D. C.** (2003). Current perspective on exercise immunology. In: *Current sports medicine reports*. Vol. 2. Nr. 5 (239-242)
- Ogoh, S.** (2008). Autonomic control of cerebral circulation: exercise. In: *Medicine and science in sports and exercise*. Vol. 40. Nr. 12 (2046-2054)
- Oswald, W.D., Hagen, B., Rupprecht, R. & Gunzelmann, Th.** (2002). Bedingungen der Erhaltung und Förderung von Selbstständigkeit im höheren Lebensalter (SIMA). In: *Zeitschrift für Gerontopsychologie &- psychiatrie*. Vol. 15. Nr. 1 (13-31)
- Oswald, W.D., Ackermann, A. & Gunzelmann, Th.** (2006). *Effekte eines multimodalen Aktivierungsprogrammes (SimA-P) für Bewohner von Einrichtungen der stationären Altenhilfe*. In: *Zeitschrift für Gerontopsychologie &- psychiatrie*. Vol. 19. Nr. 2 (89-101)
- Ott, V., Machleidt, F. & Born, J.** (2012). *Neuroendokrinologie*. In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Gründer, G. & Benkert, O. (Hrsg.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag (429-430)

- Otto, M. et al.** (2011). *Konsortium zur Erforschung der frontotemporalen Lobärdegeneration*. In: Der Nervenarzt. 2011/8: 1002-1005. Heidelberg: Springer Verlag
- Papassotiropoulos, A.** (2005). *Hintergrund: Genetik demenzieller Erkrankungen und Genetikberatung*. In Demenz in Schlüsselbegriffen. (Martin, M. & Schelling, H. R. (Hrsg.). Bern: Hans Huber Verlag. 228-242
- Pate, R. R. et al.** (1995). *Physical activity and public health. A recommendation from the Centers of Disease Control and Prevention and the American College of Spots Medicine*. In: The Journal of the American Medical Association (JAMA). Vol. 273. Nr. 5 (402-407)
- Patterson, E., Wall, R., Fitzgerald, G.F., Ross, R.P. & Stanton, C.** (2012). *Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids*. In: Journal of Nutrition and Metabolism. Vol. 2012. Artikel ID 539426
- Permanne et al.** (2002). *Reduction of amyloid load and cerebral damage in a transgenic mouse model of Alzheimer`s disease by treatment with a beta- sheet breaker peptide*. In: FASEB journal. Vol. 16. Nr. 8 (860-862)
- Popp, J. et al.** (2007). *CSF cortisol in Alzheimer`s disease and mild cognitive impairment*. In: Neurobiology of Aging. Vo. 30. Nr. 3 (498-500)
- Power, M. C. et al.** (2011). *The Association Between Blood Pressure and Incident Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta- analysis*. In: Epidemiology. Vol. 22, Nr. 5 (646-659)
- Prichard, J. C., Haymann, J., Schlegel, A.W.** (1837). *Darstellung der Ägyptischen Mythologie verbunden mit einer kritischen Untersuchung der Ueberbleibsel der Ägyptischen Chronologie*. Bonn: bei Eduard Weber (109-112)
- Püschel, G.** (2011). *Vitamine und Spurenelemente*. In: Taschenlehrbuch Biochemie. Püschel et al. (Hrsg.) Stuttgart: Georg Thieme Verlag (301-321)
- Quasching, T. & Lüscher, T. F.** (2004). *Mechanismen für die Entstehung von Hochdruckfolgeschäden*. In: Arterielle Hypertonie. Rosenthal, J. & Kolloch, R. (Hrsg.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag (536-544)
- Querido, J.S. & Sheel, A.W.** (2007). *Regulation of cerebral blood flow during exercise*. In: Sports medicine. Vol. 37. Nr. 9 (765-782)
- Qui et al.** (2003). *Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer`s disease in the Kungsholmen project*. In: American Journal of Industrial Medicine. Vol. 43. Nr. 2 (204-211)
- Ravaglia, G. et al.** (2005). *Homocysteine and folate as a risk factors for dementia and Alzheimer disease*. In: The American Journal of clinical nutrition. Vol. 82, Nr. 3 (636-643)
- Reiter, M.** (2012). *Schlaue Zellen: Das Neuro-Buch für alle, die nicht auf den Kopf gefallen sind*. Gütersloh: Gütersloher Verlagshaus (86-91)
- Rommel, A. & Richarz, B.** (2006). *Achtsamkeits- bzw. mindfulnessbasierte Stressreduktion*. In: Handbuch Körper und Persönlichkeit. Rommel, A., Kernberg, O.F., Vollmoeller, W. & Strauß, B. (Hrsg.). Stuttgart: Schattenhauer Verlag (188-190)

- Rensing, L., Gossau, A.** (2005). *Warum altern wir. Zur Rolle freier Radikale bei der Begrenzung der Lebenszeit.*In: Blickpunkt Der Mann. Wissenschaftliches Journal für Männergesundheit. Gablitz: Verlag für Medizin und Wirtschaft. 2. (3) 7-12
- Reuter, P.** (2005). *Springer Wörterbuch. Medizin.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag (219)
- Richter, I.** (2007). *Lehrbuch für Heilpraktiker.* München-Jena: Urban Fischer Verlag (158-159)
- Rimmele et al.** (2008). *The level of physical activity adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress.* In: Psychoneuroendocrinology. Vol. 34. Nr. 2 (190-198)
- Ritchie, K. et. al.** (2010). *Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable riskfactors.* In: BMJ-online.<http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3885.full.pdf>. Zugriff am 19.12.2010
- Rockstroh, S.** (2001). *Einführung in die Neuropsychopharmakologie.* Bern: Hans Huber Verlag
- Rönnemaa et al.** (2012). *Serum fatty-acid composition and the risk of Alzheimer`s disease: a longitudinal population-based study.* In: European journal of clinical nutrition. Vol. 66. Nr. 6 (885-890)
- Rose, M. R.** (2008). *Lässt sich das Altern aufhalten?* In: Spektrum der Wissenschaft. Dossier 04/08 (6-11)
- Rovio, S. et al.** (2005). *Leisure- time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer`s disease.* In: The Lancet Neurology. Vol. 4. Nr. 11 (705-711)
- Rüegg, J. C. (2007).** *Gehirn, Psyche und Körper: Neurobiologie von Psychosomatik und Psychotherapie.* Stuttgart: Schattenhauer Verlag
- Ruggeri, B. A., Miknyoczki, S. J., Singh, J. & Hudkins, R. L.** (1999). *Role of Neurotrophin- Trk Interactions in Oncology: The Anti- tumor Efficacy of Potent and Selective Trk Tyrosine Kinase Inhibitors in Pre- Clinical Tumor Models.* In: Current Medical Chemistry. Vol. 6. Nr. 9. (845-857)
- Saczynski, J. et al.** (2010). *Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study.* In: Neurology. Vol. 75. Nr. 1 (35-41)
- Salminen, A., Ojala, J., Kauppinen, A., Kaarniranta, K, Suuronen, T.** (2009). *Inflammationen in Alzheimer disease: amyloid- beta oligomers trigger innate immunitydefencevia pattern recognition receptors.* In: Journal Progress in Neurobiology. 87(3); 181-94
- Sanchez-Mejia et al.** (2008). *Phospholipase A₂ reduction ameliorates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer`disease.* In: Nature Neuroscience. Vo. 11. Nr. 11 (1311-1318)
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M.-X., Mayeux, R. & Luchsinger, J.A.** (2006). *Mediterranean Diet and Risk for Alzheimer`s Disease.* In: Annals of neurology. Vol. 59.Nr.6 (912-921)
- Schauder, P.** (2006). *Medizinische Reformbedarf im deutschen Gesundheitssystem und gesellschaftlichem Umfeld.* In: Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch Kranker.

Verwirklichung einer realistischen Utopie. Schauer, P., Berthold, H., Eckel, H. & Ollenschläger, G. (Hrsg.). Köln: Deutscher Ärzteverlag (4)

Schlicht, W. & Brand, R. (2007). *Körperliche Aktivitäten, Sport und Gesundheit. Eine interdisziplinäre Einführung*. Weinheim München: Juventa Verlag

Schnabel, G., Harre, H.-D., Krug, J. (2008). *Trainingslehre – Trainingswissenschaft. Leistung-Trainig- Wettkampf*. Aachen: Meyer & Meyer Verlag. (181-182)

Schnur, H. C. (1969). *Juvenal Satiren*. Stuttgart: Reclam Verlag, (105-117)

Scholz, J. & Klein, M. (2011). *Lernen verbindet*. In: Gehirn & Geist. Basiswissen. Nr.2/2011 (66-71)

Schröder, J. M. (1999). *Pathologie des Nervensystems VIII – Pathologie peripherer Nerven*. Heidelberg: Springer Verlag (51)

Schröder, J. & Pantel, J. (2011). *Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz*. Stuttgart: Schattenhauer Verlag (39-64)

Seshadri, S. et al. (2006). *Elevated plasma homocysteine levels: Risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer`s disease?* In: Journal of Alzheimer`s disease. Vol. 9, Nr. 4 (393-398)

Shors, T. J. (2011). *Neurogenese. Sein oder Nichtsein*. In: Spektrum der Wissenschaft Dossier. 2/11 (52-57)

Siebold, von E. C. J. (1858). *Die Satiren des D. Iunius Iuvenalis. Lateinischer Text mit metrischer Übersetzung und Erläuterung*. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann (S. 219)

Siems, W., Sommerburg, O., Mayer, H. und Grund, T. (2005) *Die wichtigsten Radikalquellen im menschlichen Organismus*. In: Pharmazeutische Zeitung. Oxidativer Stress und Pharmaka. PZ- Schriftenreihe 15. Siems, Krämer, Grube (Hrsg.). Eschborn: Govi Verlag Pharmazeutischer Verlag (43- 46)

Silbernagl, S. & Lang, F. (2009). *Taschenatlas Pathophysiologie*. (3. Aufl.). Stuttgart: Thieme Verlag (368)

Silverthorn, D. U. (2009). *Physiologie. Das Plasma und die zellulären Bestandteile des Blutes*. München: Pearson Verlag (761)

Skoog, I. & Gustafson, D. (2006). *Update on hypertension and Alzheimer`s disease*. IN: Neurological Research. Vol.28, Nr. 6 (605-611)

Snider, D. (2011). *Examining the Effects of Mindfulness Training on Executive Functioning in Older Adults. Honors Research Thesis*. <http://hdl.handle.net/1811/48708>. Zugriff: 22.06.2012

Snowdon, D. (2002). *Aging With Grace: What the Nun Study Teaches Us About Leading Longer, Healthier, and More Meaningful Lives*. NY: Bantam Dell Verlag

Soscia et al. (2011). *The Alzheimer`s disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide*. In: PLoS One. Vol. 3. Nr. 5 (e9505)

- Squire, L. R., Kandel, E. R.** (2009). *Gedächtnis. Die Natur des Erinnerns*. Heidelberg: Spectrum Verlag
- Statistisches Bundesamt.** (2010). *Hohe Kosten durch Demenz und Depression*. In: Pressemitteilung des statistischen Bundesamtes Nr. 280 vom 11.08.2010
- Stern, Y.** (2002). *What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept*. In: Journal of International Neuropsychological Society. 2002. Nr. 8 (448-460)
- Stolze, C.** (2011). *Vergiss Alzheimer! Die Wahrheit über eine Krankheit, die keine ist*. Köln: Kiepenheuer & Witsch Verlag
- Stürzl, M., Naschberger, E., Hohenadl, C., Kneser, U., Bauer, M. & Hohenberger, W.** (2005). *Das Endothel – ein multifunktionelles Organ: Entdeckung, Funktion und molekulare Regulation*. In: Chirurgische Forschung. Krukemeyer, M. G. & Spiegel, H.-U. (Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag (112-113)
- Sütterlin, S., Hoßmann, I., Klingholz, R.** (2012). *Demenz- Report. Wie sich die Regionen in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf die Alterung der Gesellschaft vorbereiten können*. Berlin Institut für Bevölkerung und Entwicklung (Hrsg.) http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user_upload/Demenz/Demenz_online.pdf Zugriff am 08.05.2012
- Tang, Y.-P., Gershon, E. S.** (2003). *Genetic studies in Alzheimer's disease*. In: Dialogues in clinical neuroscience. 5(1), 17-26
- Tanzi, R. E. et al.** (2010). *The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide*. In: PLoSone. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0009505>. Zugriff am 13.04.2012
- Teter, B.** (2005). *ApoE- dependent plasticity in Alzheimer's disease*. In: Journal of Molecular Neuroscience, Vol. 23, Nr. 3, 167-179
- Tillman, J.** (2010). *Demenz. Abschied von meinem Vater*. München: Goldmann Verlag
- Tomasits, J & Haber, P.** (2011). *Leistungsphysiologie: Grundlagen für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur*. Wien: Springer Verlag (60)
- Torre de la, J. C.** (2004). *Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma and dialectics*. In: The Lancet Neurology Vol. 3; 184-190
- Tuppo, E. E; Arias, H. R.** (2005). *The role of inflammation in Alzheimer's disease*. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474976>. Zugriff 28.05.2012
- Universität Rostock** (2011). *Rostocker testen Impfung gegen Alzheimer befördernde Eiweiß-Plaques*. <http://www.uni-rostock.de/aktuelles/alle-meldungen/detailansicht-der-news/news-artikel/rostocker-testen-impfung-gegen-alzheimer-befoerder/>. Zugriff am 25.05.2012
- Vajda, F.J.** (2002). *Neuroprotection and neurodegenerative disease*. In: Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. Vol. 9. Nr. 1 (4-8)

- Valenzuela, M.J. & Sachdev, P.** (2006). *Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review*. In: Psychological Medicine. Vol. 36. Nr. 8 (1065-1073)
- Verein zur Förderung der gesunden Lebensführung und der Ernährungsmedizin.** (2012), Brainfood. <http://www.gesunde-lebensfuehrung.com/index.php?id=27>. Zugriff: 25.05.2012
- Volosin et al.** (2006). *Interaction of survival and death signaling in basal forebrain neurons: roles of neurotrophins and proneurotrophins*. In: Journal of Neuroscience. Vo. 26. Nr. 29 (7756-7766)
- Von Norden, A. G. W., Van Dijk, E. J., De Laat, K. F., Schellens, P., OldeRikkert, M. G. M. & DeLeeuw, F. E.** (2012). *Dementia: Alzheimer pathology and vaskular factors: Form mutually exclusive to interaction*. In: Biochemica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease. Vol. 1822, Nr. 3 (340-349)
- Wabitsch, M. & Steinacker, J. M.** (2004). *Prävention der Adipositas*. In: Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. Jg. 55. Nr. 11 (277)
- Wahrburg, U. & Assmann, G.** (1999). *Cholesterin: Wozu wir es brauchen und was es krank macht*. München: C. H. Beck'sche Verlagsbuchhandlung. 6-8
- Wang et al.** (2009). *Personality and lifestyle in relation to dementia incidence*. In: Neurology. Vol. 72. Nr. 3 (253-259)
- Webster, J. A. et al.** (2008). *Sorl-1 as an Alzheimer's disease predisposition gene?* In: Neurodegenerative diseases, 5(2): 60-4
- Weineck, J.** (2004). *Optimales Training. Leistungsphysiologische Trainingslehre unter besonderer Berücksichtigung des Kinder –und Jugendtrainings*. Balingen: Spitta- Verlag
- Weindruch, R.** (2008). *Länger leben bei KARGER KOST?* In: Spektrum der Wissenschaft. Dossier 4/08. (18-25)
- Weltgesundheitsorganisation.** (2001). *Internationale Klassifikation neurologischer Erkrankungen*. ICD-10. Kessler, C, Freyberger, H. J. (Hrsg.). Bern: Hans Huber Verlag
- Wettstein, A.** (2005). *Umgang mit Demenzkranken und Angehörigen*. In: Demenz in Schlüsselbegriffen. Martin, M., Schelling, H. R. (Hrsg.) Bern: Verlag Hans Huber. (103-107)
- Whitehouse, Peter J.** (2009) *Mythos Alzheimer. Was Sie schon immer über Alzheimer wissen wollten, Ihnen aber nicht gesagt wurde*. Bern: Hans Huber Verlag
- Wilson et al.** (2002). *Participation in Cognitively Stimulating Activity and Risk of Incident Alzheimer Disease*. In: JAMA (The Journal of the American Medical Association). Vol. 287. Nr. 6 (742-748)
- Wilson et al.** (2007). *Loneliness and Risk of Alzheimer disease*. In: Archives of General Psychiatry. Vol. 64. Nr. 2 (234-240)
- Winbald, B. et al.** (2012). *Safety, tolerability and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study*. In: Journal The Lancet Neurology.

<http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422%2812%2970140-0/abstract>. Zugriff am 10.06.2012

Wissenschaftliches Institut der AOK. (2011). Versorgungs-Report 2012: Schwerpunktthema „Gesundheit im Alter“ . http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/pm_wido_vers_report_2012.pdf. Zugriff am 26.01.2012

Wistler, O. D.; Deckert-Schlüter, M., Hartung, H. P. (1999). *Immunologische Aspekte bei Erkrankungen des ZNS*. In *Erkrankungen des Zentralnervensystems*. Handbuch der Molekularen Medizin. Ganten, D, Ruckpaul, K. (Hrsg.). Berlin- Heidelberg: Springer Verlag. (4-25)

World Health Organization (2001). *World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope*. World Health Organization

World Health Organization. (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/. Zugriff 13.05.2012

World Health Organization. (2012). *Dementia: a public health priority*. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ Zugriff am: 22.04.2012

World Health Organization. (2012). *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health*. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/>. Zugriff: 22.06.2012

Wyss-Coray, T. (2006). *Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response?*. *Nature Medicine* (Nature Publishing Group), Vol. 12; 9, 1005-1015

Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L.Y. & Covinsky, K. (2001). *A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly woman: woman who walk*. In: *Archives of international medicine*. Vol. 161. Nr. 14 (1703.1708)

Yang, Y.-H., Roe, C. M. & Morris, J. C. (2011). *Relationship Between Late-Life Hypertension, Blood Pressure, and Alzheimer`s disease*. In: *American Journal of Alzheimer`s disease & Other Dementias*. Vol. 26. Nr. 6 (457-462)

Ybarra et al. (2008). *Mental exercising through simple socializing: social interaction promotes general cognitive functioning*. In: *Personality & Social Psychologie Bulletin*. Vol. 34. Nr. 2 (248-259)

Zandi et al. (2004). *Reduced Risk of Alzheimer Disease in Users of Antioxidant Vitamin Supplement. The Cache Country Study*. In: *Archives of Neurology*. Vol. 61. Nr. 1 (82-88)

Zhou, Y. et al. (2003). *Nonsteroidal anti- inflammatory drugs can lower amyloidogenic Aβ42 by inhibiting Rho*. *Science*. 302, 1215-1217

Zimbardo, P. G. (1988). *Psychologie*. (6. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer Verlag (494)

Zintl, F. & Eisenhut, A. (2009). *Ausdauertraining. Grundlagen. Methoden. Trainingsteuerung*. München: BLV Buchverlag

8 Anhangverzeichnis

Abbildung 1: Berlin Institut für Bevölkerung und Entwicklung <http://www.berlin-institut.org/online-handbuchdemografie/bevoelkerungsdynamik/auswirkungen/alterung.html>

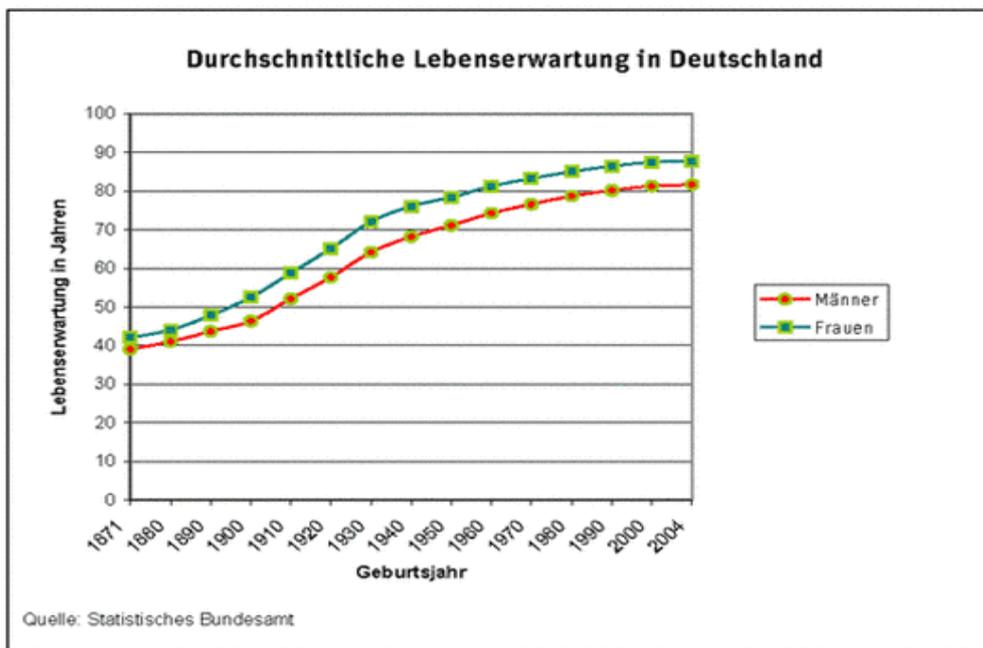


Abbildung 2: Stiftung Weltbevölkerung (2011) <http://www.weltbevoelkerung.de/oberes-menu/publikationen-downloads/zu-unserenthemen/grafiken/bevoelkerungsentwicklung/bevoelkerung-nach-alter-und-geschlecht.html>

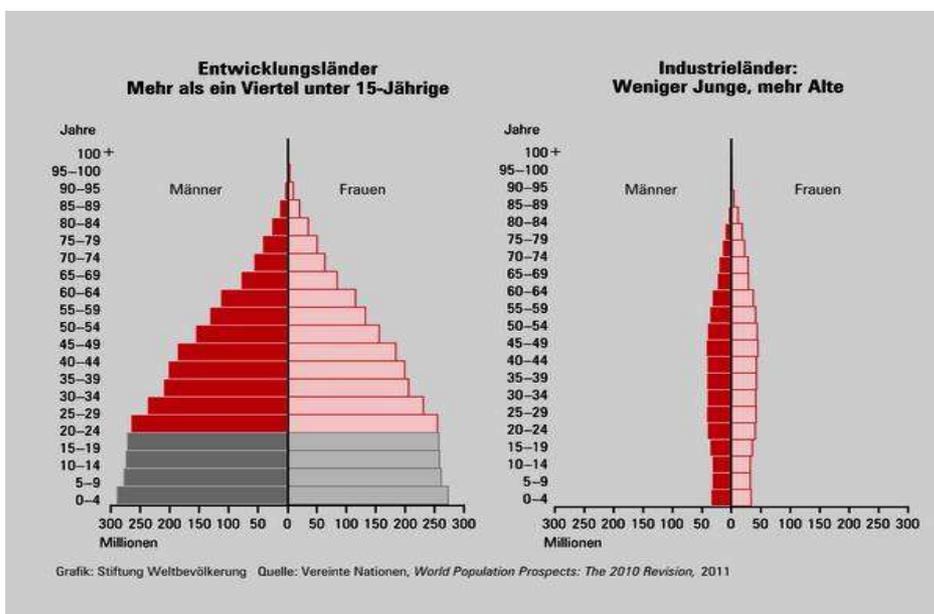
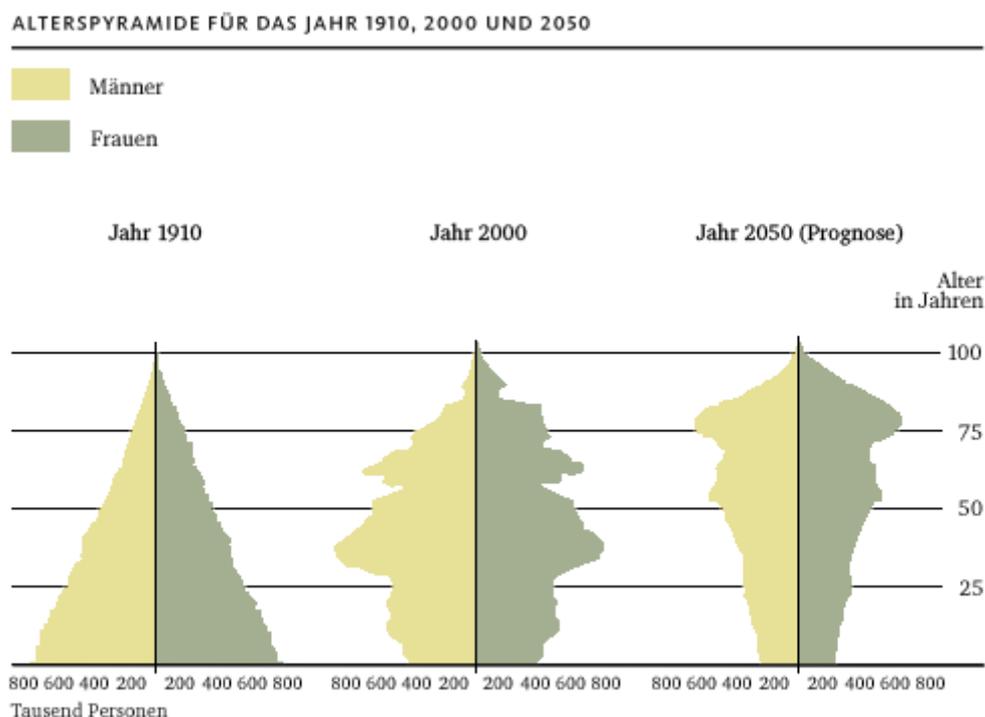


Abbildung 3: DKV. (2012). Höhere Lebenserwartung, veränderte Bevölkerungsstrukturu**Abbildung 4:** Diagnostische Kriterien für die Demenz von Alzheimer Typ. In: American Psychiatric Association. (2003). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Telerevision- DSM – IV-TR. Göttingen: Hogrefe Verlag (195)

- A Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich zeigen in sowohl
- 1) einer Gedächtnisbeeinträchtigung (beeinträchtigte Fähigkeit, neue Informationen zu erlernen oder früher Gelerntes abzurufen) als auch
 - 2) mindestens eine der folgenden kognitiven Störungen:
 - a) Aphasie (Störung der Sprache)
 - b) Apraxie (beeinträchtigte Fähigkeit, motorische Aktivitäten auszuführen, trotz intakter Motorik),
 - c) Agnosie (Unfähigkeit, Gegenstände wiederzuerkennen oder zu identifizieren, trotz intakter sensorischer Funktionen),
 - d) Störung der Exekutivfunktionen (d.h. Planen, Organisieren, Einhalten einer Reihenfolge, Abstrahieren).
- B Die kognitiven Defizite aus den Kriterien A1 und A2 verursachen jeweils in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen oder beruflichen Funktionsbereichen und stellt deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar.
- C Die kognitiven Einbußen in Kriterium A1 und A2 sind nicht zurückzuführen auf:
- 1) Andere Erkrankungen des ZNS, die fortschreitende Defizite in Gedächtnis und Kognition verursachen (z. B. zerebrovaskuläre Erkrankung, Parkinsonsche Erkrankung, Huntingtonsche Erkrankung, subdurale Hämatome, Normaldruckhydrocephalus, Hirntumor),
 - 2) Systemische Erkrankungen, die bekanntlich eine Demenz verursachen können (z. B. Hypothyreose, Vitamin B-12- Mangel oder Folsäuremangel, Niacinmangel, Hyperkalzämie, Neuroleues, HIV- Infektion),
 - 3) Substanzinduzierte Erkrankungen
- D Die Defizite treten nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf.
- E Die Störung kann nicht durch eine andere Störung auf der Achse I (z.B. Major Depression, Schizophrenie) besser erklärt werden.

Abbildung 5: Altersspezifische Prävalenz von Demenzerkrankungen auf der Grundlage von Meta-Analysen. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Themenheft 28, 2005

Angaben in %

Altersgruppe	Jormet al. (1987)	Hofmann et al. (1991)	Ritchie&Kildea (1995)	Loboet al. (2000)	
				Männer	Frauen
65 bis 69 Jahre	1,4	1,4	1,5	1,6	1,0
70 bis 74 Jahre	2,8	4,1	3,5	2,9	3,1
75 bis 79 Jahre	5,6	5,7	7,3	5,6	6,0
80 bis 84 Jahre	10,5	13,0	13,4	11,0	12,6
85 bis 89 Jahre	20,8	21,6	22,2	12,8	20,2
90 bis 94 Jahre	38,6	32,2	33,0	22,1	30,8
95 und mehr Jahre	-	34,7	44,8	-	-
Gesamtrate*	6,5	6,9	7,3	4,5	7,3

* Gesamtrate für die über 65-jährigen bei Standardisierung auf die Altersstruktur der deutschen Altenbevölkerung zum Ende des Jahres 2002

Internetadressen

www.alzheimer-forschung.de

www.base-search.net

www.bmg.bund.de

www.dzne.de

www.ncbi.org

www.pubmed.de

www.scholar.google.de

www.thelancet.com

9 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich an Eides statt gegenüber den mit dem Studiengang Bachelor Rehabilitationspsychologie betrauten Lehrstühlen und Professuren der Hochschule Magdeburg-Stendal, Standort Stendal, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit zum Thema:

Alzheimer Demenz – Ein Abriss des derzeitigen Forschungsstandes in Bezug auf die Bedeutung primärpräventiver Interventionen –

selbst verfasst und dazu keine anderen als die angeführten Behelfe verwendet, die Autorenschaft eines Textes nicht angemaßt und wissenschaftliche Texte oder Daten nicht unbefugt verwendet habe. Wörtlich übernommene Sätze oder Satzteile sind als Zitat belegt, andere Anlehnungen hinsichtlich Aussage und Umfang unter der Quellenangabe kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen und ist nicht veröffentlicht.

Zachow,

Evelyne Andrea Finger