

# Welchen Beitrag kann die Ernährung leisten?

## Prävention der Alzheimer-Demenz

Foto: zVg



Benjamin Dilberger

### Benjamin Dilberger, Martina Reutzel, Gunter P. Eckert

Durch den demografischen Wandel wird unsere Bevölkerung immer älter. Das Plus an Lebensjahren bedeutet aber auch eine Zunahme der altersbedingten Erkrankungen. Darunter fallen auch neurologische Erkrankungen wie die Alzheimer-Erkrankung, für die keine Heilung in Sicht ist. Allerdings versprechen multimodale Ansätze, die Lebensstilfaktoren – insbesondere Ernährung, Bewegung und kognitive Stimulation – integrieren, einen nachweislichen Schutz vor der Demenz.

Foto: zVg



Martina Reutzel

Gerade die Ernährung scheint eine wichtige Rolle bei der Prävention einer Alzheimer-Demenz zu spielen, existiert doch für Ernährungsweisen wie zum Beispiel die mediterrane Diät eine überzeugende Evidenz. Die aktuelle Forschung zu Inhaltsstoffen der mediterranen Diät, vor allem den Polyphenolen, ist dabei, die molekularen Wirkmechanismen aufzuklären. So wirken Polyphenole und deren Metabolite der mitochondrialen Dysfunktion als gemeinsamer Endstrecke von Alterungs- und demenziellen Prozessen im Gehirn entgegen.

### Multifaktorielle komplexe Erkrankung

Eine Demenz tritt bei neurodegenerativen Erkrankungen auf, die durch den Verlust von Nervenzellen gekennzeichnet sind. Unter einer Demenz versteht man den kontinuierlichen Verlust der neurologischen Funktion im Gehirn, was sich primär im Verlust von Erinnerungen äussert. Die häufigste und wohl bekannteste Form dieses Gedächtnisverlustes stellt die Alzheimer-Krankheit dar (1). Zwar ist die Demenz, also der fortschreitende Erinnerungsverlust, bereits seit einigen Jahrtausenden bekannt, die Assoziation mit neurologischen Veränderungen und klinischen Symptomen jedoch gerade einmal ein Jahrhundert. Im Jahr 1907 beschrieb der spätere Namensgeber der Erkrankung, Alois Alzheimer, die noch heute typischen Symptome seiner Patientin Auguste Deter. Nach ihrem Ableben untersuchte Alzheimer das Gehirn der Verstorbenen und beschrieb zuerst die aus Amyloid  $\beta$  bestehenden Plaques ausserhalb und die Akkumulation neurofibrillärer Tau-Proteine innerhalb der Nervenzellen im Gehirn. Der Nachweis dieser beiden Veränderungen sichert auch heute noch die Diagnose Alzheimer-Demenz (2). Im

Laufe der letzten Jahrzehnte wurden einige Risikofaktoren definiert, welche zur Entwicklung einer Demenz beitragen. So sollen unter anderem ein hohes Lebensalter, eine familiäre Vorbelastung, Mutationen im Apolipoprotein-E4-Gen sowie Vorerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas und Bluthochdruck) und ein niedriges Bildungsniveau zur Entwicklung einer Demenz beitragen (3). Laut Schätzungen werden bis zum Jahr 2050 weltweit zirka 50 Millionen Menschen an Alzheimer-Demenz erkrankt sein, was nicht nur ein bedeutendes wirtschaftliches, sondern vor allem ein soziales Problem darstellt (4). Gravierend ist auch der Umstand, dass nach einem guten Jahrhundert der Forschung noch immer kein Arzneistoff zur erfolgreichen Heilung entwickelt werden konnte (1). Im Frühjahr 2018 erklärte der Pharmakonzern Pfizer, nach einer weiteren gescheiterten Studie, sich aus dem Gebiet der Neuroforschung, wozu auch die Alzheimer-Forschung zählt, zurückzuziehen (5). Die in der EU zugelassenen Therapieoptionen umfassen lediglich einmal 5 Arzneimittel (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Memantin und Ginkgo biloba EGb761\*), wobei die Zulassung des letzten Arzneistoffes, Memantin, bereits fast zwei Jahrzehnte zurückliegt.

Im Allgemeinen besteht Konsens darüber, dass es sich bei der Alzheimer-Demenz um eine multifaktorielle komplexe Pathologie handelt, welche sich mit ziemlicher Sicherheit nicht über einen singulären Ansatz behandeln lässt (3, 6). Aber was ist die Alternative?

### Frühe Anzeichen erkennen

Bereits um die Jahrtausendwende verlagerte sich der Fokus der Forschung, da eine Alzheimer-Demenz lange vor der klinischen Manifestation der ersten

Foto: © Georg Gottschlich



Gunter P. Eckert

Symptome beginnt (7). Tatsächlich handelt es sich um einen schleichenden Prozess, der sich über Jahrzehnte hinziehen kann, in denen sich die neurologischen Funktionen langsam verschlechtern. In der Regel bekommt der Patient davon jedoch erst etwas mit, wenn es bereits zu spät ist und der Nervenverlust einen kritischen Wert überschritten hat. Erst ab diesem Zeitpunkt wird in der Regel die Diagnose Alzheimer gestellt. Von grossem Interesse wäre es also, bereits frühzeitig Anzeichen eines kognitiven Verlusts festzustellen, der noch nicht den Kriterien einer Alzheimer-Demenz entspricht. Diese Phase wird als «milde kognitive Beeinträchtigung» (engl. MCI – mild cognitive impairment) bezeichnet (2).

### Mitochondriale Dysfunktion

Das Gehirn eines durchschnittlichen Erwachsenen trägt etwa 2 Prozent zum gesamten Körpergewicht bei, beansprucht jedoch etwa 25 Prozent der dem Körper zur Verfügung stehenden Glukose und 20 Prozent des eingeatmeten Sauerstoffs zur Energiegewinnung. Diese Energiegewinnung wird in erster Linie von den Mitochondrien bewerkstelligt, weshalb diesen «Kraftwerken der Zellen» eine bedeutende Rolle zukommt. Tatsächlich stellt eine mitochondriale Dysfunktion eines der konsistentesten und frühesten Anzeichen einer Alzheimer-Demenz dar (8). Heute ist sich ein Grossteil der wissenschaftlichen Gemeinschaft darüber einig, dass die Mitochondrien eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson) spielen (9). Eines der prominentesten Kennzeichen einer mitochondrialen Dysfunktion ist ein Ungleichgewicht zwischen sogenannten reaktiven Sauerstoffspezies (engl. ROS – reactive oxygen species) und der körpereigenen antioxidativen Abwehr. Das führt langfristig zu Schäden an zellulären Bausteinen, wie Fetten und Proteinen, sowie zu Mutationen der DNA und konnte so zum Verlust von Nervenzellen führen und zur Entwicklung einer Demenz beitragen. ROS sind Nebenprodukte der in den Mitochondrien lokalisierten Atmungskette, welche terminal Glukose in Wasser und CO<sub>2</sub> spaltet, um auf diese Weise zelluläre Energie in Form von ATP (Adenosintriphosphat) bereitzustellen. Eine Akkumulation von ROS führt langfristig zu strukturellen und genetischen Veränderungen der Zelle und vor allem der Mitochondrien selbst. Dem Körper stehen verschiedene antioxidative Abwehrsysteme, wie zum Beispiel die Enzyme Superoxiddismutase und Katalase oder niedermolekulare Nährstoffe wie Vitamin C und E, zur Verfügung, um die entstandenen ROS zu eliminieren. Verlagert sich dieses Gleichgewicht aus oxidativen ROS und antioxidativer Abwehr zur Seite der ROS, begünstigen diese jedoch einen beschleunigten zellulären Alterungsprozess und tragen zur potenziellen Entwicklung einer Demenz bei. Gründe für dieses Ungleichgewicht können unter anderem eine genetische Vorbelastung, eine Vorerkrankung, ein schlechter Lebensstil oder ein hohes Lebensalter selbst sein (10).

### Die Rolle der ROS

Lang galten ROS als unvermeidbares Übel der Energiegewinnung und als Hauptschuldige im Entwicklungsprozess diverser Krankheiten. Tatsächlich leisten sie jedoch einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung der zellulären Homöostase, indem sie der Zelle mitteilen, wie es um ihre Energieversorgung steht. Auf diese Weise kann die Zelle selbst möglichen Missständen entgegenwirken, indem sie defekte Mitochondrien «repariert» oder entsorgt (Mitophagie). Zwar kann den ROS also eine physiologische Funktion zugeschrieben werden, trotzdem tragen erhöhte Konzentrationen, ausgelöst durch eine mitochondriale Dysfunktion (welche sich durch erhöhte ROS-Konzentrationen weiter verstärken kann), nicht nur zum Alterungsprozess, sondern auch zur Entwicklung einer Demenz bei (11).

### Mitochondriale Biogenese

Darüber hinaus besteht bei einer Alzheimer-Erkrankung nicht nur ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung und der Eliminierung von ROS, sondern zusätzlich eine beeinträchtigte Dynamik und Neubildung von Mitochondrien (Biogenese). Dabei ist die Aufrechterhaltung der Dynamik von Mitochondrien von elementarer Bedeutung für die Eliminierung geschädigter Mitochondrien und den Austausch genetischer Information zwischen den Mitochondrien und dem Zellkern. Die mitochondriale Biogenese spielt eine unerlässliche Rolle für die Aufrechterhaltung der mitochondrialen Homöostase. Die Induktion der mitochondrialen Biogenese kann durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Kälte, Fasten oder den Lebensstil, beeinflusst werden. Ein wichtiger Transkriptionsfaktor ist hierbei die PGC1- $\alpha$ -Achse, welche über eine Signalkaskade die mitochondriale Biogenese induzieren kann. Ein Defizit dieses wichtigen Transkriptionsfaktors ist sowohl bei Alzheimer-Patienten als auch im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses bekannt (12, 13).

### Prävention durch Lebensstil und Ernährung

Während medikamentöse Strategien zur Behandlung einer Alzheimer-Demenz wiederholt scheiterten, rückte in den letzten Jahren die Aufrechterhaltung der mitochondrialen Funktion über Faktoren wie Lebensstil und Ernährung als präventive Massnahme verstärkt in den Fokus der Forschung und der Aufmerksamkeit (14).

In diesem Zusammenhang verdienen die Polyphenole Aufmerksamkeit, die unter anderem für die Farbe unserer Lebensmittel verantwortlich sind. Diese sekundären Pflanzenstoffe rücken als präventive Nutraceuticals immer stärker in den Fokus der Forschung, an ihnen wird auch in unseren Laboren geforscht. Der Körper benötigt sie zwar nicht für einen physiologisch reibungsfreien Stoffwechsel, aber er kann dennoch von ihnen profitieren. Neben

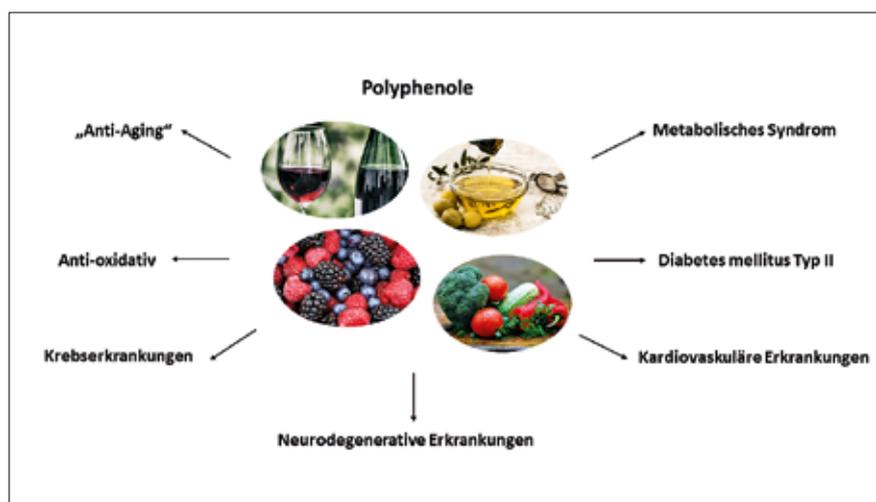


Abbildung: Polyphenole zur Prävention von alters- und ernährungsbedingten Erkrankungen.

Omega-3-Fettsäuren sind es vor allem auch die Polyphenole, denen die mediterrane Diät ihren positiven Nutzen verdankt (15). Zu finden sind diese Polyphenole, eine Substanzgruppe von mehr als zehntausend Einzelsubstanzen, vor allem in diversen Obst und Gemüsesorten, wie zum Beispiel Äpfeln, Beeren, Oliven, Zwiebeln, oder in Tee, wo sie eine Reihe verschiedenster Funktionen erfüllen. So schützen sie die Pflanzen durch ihre milde Toxizität vor Fressfeinden, durch ihre antioxidativen Eigenschaften jedoch auch vor UV-Strahlen. Lang galt die Hypothese, dass der Körper durch eine verstärkte Aufnahme von Polyphenolen mit ihren besagten antioxidativen Eigenschaften besser in der Lage wäre, ROS zu neutralisieren. Auf diese Weise könnte folglich der Entstehung von Zellschäden sowie der damit assoziierten Entwicklung von Krankheiten entgegengewirkt werden. Dieses Konzept wird jedoch von einer neuen These immer mehr infrage gestellt – dem Konzept der Hormesis (16). Edward Calabrese argumentiert, dass hohe Konzentrationen eines Stressors oder Giftes den Körper zwar schädigen, eine geringe Konzentration jedoch zur Aktivierung körpereigener Abwehrmechanismen führt. Zwar ist es unumstritten, dass Polyphenole ein gewisses antioxidatives Potenzial haben, fraglich bleibt jedoch, ob dieses ausreicht, selbst bei einer Polyphenol-reichen Diät, tatsächlich die ROS-Spiegel zu beeinflussen. Calabrese argumentiert, dass es in der Tat nicht die antioxidative, sondern vielmehr die leicht toxische Wirkung der Polyphenole sei, der die gesundheitsfördernde Wirkung zugeschrieben werden müsse (17). Sekundäre Pflanzenstoffe, zu welchen die Polyphenole zählen, haben zusätzlich einen positiven Einfluss auf die Biogenese von Mitochondrien sowie auf die Aufrechterhaltung ihrer Dynamik. Polyphenole, wie zum Beispiel Oleuropein aus der Olive oder Resveratrol aus der Traube, sind hierbei in der Lage, Signalkaskaden der mitochondrialen Biogenese zu induzieren, welche zur Bildung neuer Mitochondrien führt.

Ergebnisse unserer eigenen Forschung belegen diese These. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2018 so-

wie in einer noch laufenden Studie untersuchten wir den Effekt verschiedener Phenolsäuren, einer Unterfamilie der Polyphenole, auf die mitochondriale Funktion. Diese genießen durch ihre einfache chemische Struktur und hohe Bioverfügbarkeit derzeit grosse Aufmerksamkeit. Insbesondere interessiert uns der Zusammenhang zwischen Energiestoffwechsel und Alterungsprozess, welcher bekanntlich als Hauptfaktor bei der Entstehung altersspezifischer Erkrankungen, wie eben auch der Alzheimer-Demenz, gilt. Zwar konnten wir keinen wesentlichen Effekt auf die Mitochondrien, als Hauptproduzenten für besagte ROS, wohl aber auf eine verlängerte Lebenserwartung in verschiedenen Modellorganismen feststellen (18, 19). Weiterhin konnten unsere Studien zeigen, dass die Fütterung mit Olivenpolyphenolen zu einer verlängerten Lebensspanne, zu einer Zunahme der ATP-Spiegel im Gehirn und zu einer Verbesserung des Gedächtnisses bei älteren Mäusen führte (20, 21).

Übertragen auf den Menschen bedeutet das, dass wir möglicherweise sehr wohl einen Einfluss auf die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz nehmen könnten. Zwar können wir über eine ausgewogene Ernährung, reich an Obst und Gemüse mit ihren Polyphenolen, eine Alzheimer-Demenz nicht behandeln oder heilen, sehr wahrscheinlich aber einen positiven Einfluss auf den Zeitpunkt und den Verlauf der Diagnose nehmen (22, 23). Durch einen gesunden Lebensstil sind wir in der Lage, den Alterungsprozess zu verlangsamen und so einige beschwerdefreie Jahre im Alter zu gewinnen. Darüber hinaus wirkt eine gesunde Ernährung natürlich nicht nur der Entwicklung einer Demenz entgegen, sondern hat auch auf die meisten anderen altersbedingten Erkrankungen sowie den allgemeinen Gesundheitszustand einen positiven Einfluss.

Wir sind uns zumindest einig, dass Polyphenole, auch wenn sie allein nicht der Behandlung einer Alzheimer-Demenz dienen können, einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, gesünder zu altern und den Lebensabend aktiver geniessen zu können.

Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. Gunter P. Eckert  
E-Mail: eckert@uni-giessen.de

Dr. Benjamin Dilberger  
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Dr. Martina Reutzel  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Institut für Ernährung in Prävention und Therapie  
Wilhelmstrasse 20, D-35392 Giessen

Interessenkonflikte: keine.

## Referenzen:

1. Wang W et al.: Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener* 2020; 15(1): 30.
2. Bondi MW et al.: Alzheimer's disease: Past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc* 2017; 23(9-10): 818–831.
3. Cummings JL et al.: Treatment combinations for alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options. *J Alzheimers Dis* 2019; 67(3): 779–794.
4. Prince M et al.: The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9(1): 63–75.e2.
5. Alzheimer's Society. Pfizer drops out of dementia drug race. Alzheimer's Society. <https://www.alzheimers.org.uk/research/care-and-cure-research-magazine/pfizer-dementia-drug> (Accessed August 11, 2020.755Z).
6. Ramassamy C et al.: Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Curr Alzheimer Res* 2007; 4(3): 253–262.
7. Rajan KB et al.: Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology* 2015; 85(10): 898–904.
8. Pohland M et al.: MH84 improves mitochondrial dysfunction in a mouse model of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10(1): 18.
9. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 62(3): 1403–1416.
10. Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 57(4): 1105–1121.
11. Li L et al.: ROS and autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms. *Cell Mol Neurobiol* 2015; 35(5): 615–621.
12. López-Lluch Get al.: Mitochondrial biogenesis and healthy aging. *Exp Gerontol* 2008; 43(9): 813–819.
13. Golpich M et al.: Mitochondrial dysfunction and biogenesis in neurodegenerative diseases: pathogenesis and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(1) :5–22.
14. Abate G et al.: Nutrition and age-ing: focusing on alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:7039816.
15. Dermiri S et al.: Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr* 2017; 20(7): 1322–1330.
16. Leri M et al.: Healthy effects of plant polyphenols: molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2020; 21(4): 1250.
17. Scheltens P et al.: Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; 388(10043): 505–517.
18. Dilberger B et al.: Impact of phenolic acids on the energy metabolism and longevity in *c. Elegans*. *bioRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.06.23.166314.
19. Dilberger B et al.: Polyphenols and metabolites enhance survival in rodents and nematodes-impact of mitochondria. *Nutrients* 2019; 11(8): 1886.
20. Grewal R et al.: Purified oleocanthal and ligstroside protect against mitochondrial dysfunction in models of early Alzheimer's disease and brain ageing. *Exp Neurol* 2020; 328: 113248.
21. Reutzel M et al.: Effects of long-term treatment with a blend of highly purified olive secoiridoids on cognition and brain ATP levels in aged NMRI mice. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 4070935.
22. Bartochowski Z et al.: Dietary interventions to prevent or delay alzheimer's disease: what the evidence shows. *Curr Nutr Rep* 2020; 9(3): 210–225.
23. Amini Y et al.: The Role of nutrition in individualized alzheimer's risk reduction. *Curr Nutr Rep* 2020; 9(2): 55–63.