

# Aus internationalen Fachzeitschriften

## Ernährung im Alter

### Omega-3-Fettsäuren und Kalorienrestriktion fördern Kognition

**\_ Hintergrund:** Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine kalorienreduzierte bzw. eine an Omega-3-Fettsäuren reiche Ernährung die Gehirnleistung positiv beeinflussen kann. Eine laufende Studie untersuchte jetzt an einer Kohorte von 108 gesunden älteren Probanden (Alter 50–80 Jahre, BMI 25–30), welche Wirkung Kalorienrestriktion und Omega-3-Supplementierung auf die Gehirnfunktion im Alter haben und welche Mechanismen dieser Wirkung zugrundeliegen könnten. Dazu teilte man die Probanden randomisiert in drei Gruppen ein: Eine erhielt eine Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren, die zweite reduzierte die Kalorienzufuhr, die dritte bekam ein Placebo. Vor und nach der sechsmonatigen Intervention durchlief jeder der Probanden eine neuropsychologische Testbatterie. Zusätzlich wurde eine MRT-Messung des Gehirns durchgeführt, Größe, Gewicht und Körperfettanteil bestimmt sowie der periphere Nüchtern-Spiegel von Entzündungsmarkern, Lipidprofil, Glukosemetabolismus und Neurotrophinen im Blut gemessen.

**\_ Ergebnisse:** Wie die Analyse der Querschnittsdaten ergab, korrelierten niedrigere Glukose- und HbA1c-Werte signifikant mit besseren Resultaten im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Probanden, die einen niedrigeren Nüchtern-Insulinspiegel aufwiesen, konnten deutlich mehr Zahlen einer rückwärts vorgesprochenen Zahlenreihe wiedergeben. Vorläufige Längsschnittdaten deuten zudem darauf hin, dass die Probanden der beiden Interventionsgruppen im Vergleich zur Baseline-Testung eine signifikant niedrigere Fehlerquote bei der VLMT-Wiedererkennung hatten.

**\_ Diskussion:** Die Querschnittsdaten der Studie lassen den Schluss zu, dass ernährungsrelevante Parameter wie Glukose-, HbA1c- und Insulinwerte mit der kognitiven Leistungsfähigkeit im Zusammenhang stehen. Auch die vorläufigen Längsschnittdaten der laufenden Untersuchung weisen auf positive Effekte einer Kalorienrestriktion bzw. Omega-3-Supplementierung hin. Wie eine weitere Arbeit der Autorengruppe nahelegt, könnten diese Effekte darauf beruhen, dass die weiße Substanz im Frontalhirn bei einer gesünderen und kalorienreduzierten Ernährungsweise eine bessere Faserintegrität besitzt. Ein höherer Body-Mass-Index und eine erhöhte Inflammation wur-



den dagegen in dieser Untersuchung als Ursache einer strukturell schwächeren weißen Substanz in kognitionsrelevanten Arealen vermutet. Von diesen Erkenntnissen erhofft sich das Forscherteam auf lange Sicht neue Präventionsstrategien gegen den altersassoziierten kognitiven Abbau.

Steiner B, Witte V, Flöel A. Lifestyle and cognition: What do we know from the aging and neurodegenerative brain? *Der Nervenarzt*, Online First™, 13. August 2011, DOI: 10.1007/s00115-011-3353-0

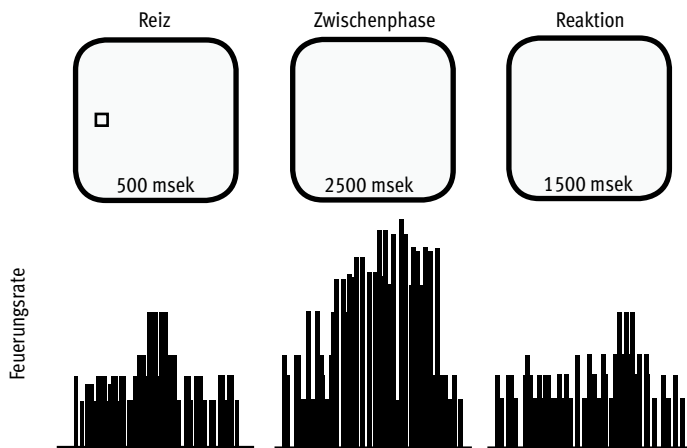
## Gedächtnis im Alter

### Lässt sich altersbedingter Gedächtnisverlust therapieren?

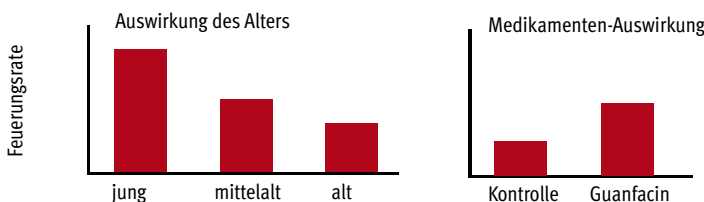
**\_ Hintergrund:** Im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Studie an Affen untersuchten Wang et al., ob sich altersbedingte Defizite des Arbeitsgedächtnisses korrigieren lassen. Das Arbeitsgedächtnis speichert vorübergehend solche Informationen, die kürzlich erworben oder die vor Kurzem aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen wurden, in der direkten Umwelt aber nicht mehr verfügbar sind. Dieser Prozess ist für ein breites Spektrum alltäglicher kognitiver Funktionen wie logisches Denken, Planen oder Sprachverständnis von großer Bedeutung. Wie bereits frühere Studien zeigen konnten, beruht die neuronale Grundlage des Arbeitsgedächtnisses auf der kontinuierlichen neuronalen Aktivität in miteinander vernetzten Hirnregionen. Als wichtigstes Areal dieses Netzwerkes wurde der präfrontale Kortex identifiziert. Im Rahmen der Untersuchung leiteten Wang et al. bei drei Affenpaaren die Aktivität von Neuronen des präfrontalen Kortex ab, während diese eine Aufgabe lösten, für die sie ihr Arbeitsgedächtnis benötigten. Ein Affenpaar war jung (7 und 9 Jahre alt), eines im mittleren Alter (12 und 13 Jahre alt) und das dritte alt (17 und 21 Jahre alt).

**\_ Ergebnisse:** Die beiden Affenpaare im mittleren bzw. höheren Alter wiesen eine deutlich geringere neuronale Aktivität auf als ihre jüngeren Artgenossen. Das legt die Vermutung nahe, dass für die altersbedingte Degeneration des Arbeitsgedächtnisses eine neuronale Grundlage existiert. Die altersassoziierte physiologische Veränderung tritt höchstwahrscheinlich durch den Abbau dendritischer Dornen in Schicht III des Kortex auf – also der Schicht, in der exzitatorische Netzwerke sitzen, die die kontinuierliche neuronale Aktivität unterstützen. Solche dendri-

**A** Neuronale Feuerungsrate während einer Aufgabe



**B** Neuronale Aktivität während der Zwischenphase



**Abb.** Feld A veranschaulicht eine Aufgabe, in der der Affe sich die räumliche Position eines Stimulus (ein kleines Quadrat; Reiz) nach einem kurzen Zeitraum ohne Anwesenheit des Stimulus (Zwischenphase) merken und mit einer ruckartigen Augenbewegung die erinnerte Position anzeigen sollte (Reaktion). Eine schematische Darstellung der neuronalen Feuerungsrate im präfrontalen Kortex während der Aufgabe zeigt, dass die Aktivität in der Zwischenphase, in der die Erinnerung gespeichert wird, am höchsten war. Feld B zeigt die neuronale Feuerungsrate in Neuronen des präfrontalen Kortex während der Zwischenphase. Die linke Graphik belegt, dass die neuronale Aktivität des präfrontalen Kortex bei Affen in mittlerem und höherem Alter in dieser Phase niedriger ist als bei jüngeren Tieren. Die rechte Graphik zeigt, dass sich die Feuerungsraten während der Zwischenphase mittels Iontophorese von Medikamenten wie Guanfacin, die die cAMP-Übertragung hemmen oder Kaliumkanäle in der Nähe der Neuronen des präfrontalen Kortex blockieren, erhöhen lassen.

tischen Dornen weisen eine hohe Dichte von Proteinen auf, die zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) übertragen. Im älteren präfrontalen Kortex ist die cAMP-Übertragung aufgrund der Enthemmung gesteigert. Das führt dazu, dass sich die Kaliumkanäle öffnen und die Netzwerkverbindung des präfrontalen Kortex gestört wird. Die Forschergruppe versuchte, die kontinuierliche neuronale Aktivität des präfrontalen Kortex älterer Affen durch Medikamente wie Guanfacin zu erhöhen. Solche Präparate wirken, indem sie entweder die cAMP-Signalübertragung hemmen oder Kaliumkanäle in der Nähe der Neuronen blockieren. Dieser Ansatz der Studiengruppe um Wang erwies sich als erfolgreich: Die altersbedingt verminderte neuronale Aktivität in den präfrontalen Kortex älterer Affen erholte sich und glich wieder dem Niveau jüngerer Tiere.

**Diskussion:** Diese Studienergebnisse bieten Einblicke in die fundamentalen physiologischen Veränderungen und molekularen Beziehungen, die normalen Alterungsprozessen zugrundeliegen. Demenz tritt bei Affen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht auf. Daher stellen diese Tiere ein ideales Modell dar, um die Vorgänge gesunder Alterung und ihre neuronalen Grundlagen zu untersuchen. Der Studie gelang es, die Veränderungen auf Ebene des präfrontalen Kortex detailliert wiederzugeben. Auf diese Weise könnten die Daten einen Beitrag dazu leisten, die neuronalen Grundlagen kognitiver Alterung künftig besser zu verstehen und neue experimentelle Ansätze zur Behandlung des altersbedingten Gedächtnisverlusts zu entwickeln.

Wang M et al. Neuronal basis of age-related working memory decline. *Nature* 2011; 476: 210-213.

**Auf Methusalems Spuren**

**Neue Studie erforscht Faktoren gesunder Alterung**

**Hintergrund:** Welche Faktoren einen positiven Einfluss auf die geistig und körperlich gesunde Alterung nehmen, untersucht eine aktuelle Studie des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Die von Prof. Monique Breteler initiierte Untersuchung ist in ihrem Ansatz einzigartig: Sie setzt den Fokus auf die Prävention und Diagnose von Erkrankungen in sehr viel früheren Lebensstadien als bisherige Studien. Eingeschlossen werden Probanden im Alter zwischen 30 und 80 Jahren. An ihnen soll beobachtet werden, welche Unterschiede in der Lebensführung, körperlichen Betätigung, Ernährung, aber auch in den Erbanlagen dazu führen, dass manche Menschen im Alter gesund bleiben, andere dagegen nicht. Viele neurodegenerative Erkrankungen – etwa die Demenz – gehen bereits in frühen Lebensphasen mit pathologischen Veränderungen des Gehirns einher, obwohl die Symptome sich erst im hohen Alter manifestieren. Ziel der Studie ist daher, solche frühen Ursachen der Neurodegeneration zu identifizieren und besser zu verstehen. Breteler hofft auf diese Weise, präventive Ansätze entwickeln bzw. den Krankheitsbeginn länger hinauszögern und die Frühdiagnose optimieren zu können. Dazu kommen auch hochentwickelte Technologien wie 3- und 7-Tesla-Magnetresonanztomographen zum Einsatz, die in einem solchen Ausmaß in ähnlichen Studien noch nicht verwendet wurden. Für die Untersuchung sei man auf die Unterstützung von ca. 30.000 Personen aus dem Rheinland angewiesen, erklärte Breteler. Mit ihrer Teilnahme könnten diese Menschen einen großen Beitrag zu einer wichtigen gesellschaftlichen Herausforderung leisten.

Kontakt: Prof. Dr. Monique Breteler, Direktorin für Populationsbezogene Gesundheitsforschung, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Holbeinstr. 13-15, 53175 Bonn, E-Mail: monique.breteler@dzne.de

Morbus Parkinson

## Gentherapie im Experiment erfolgreich

**– Hintergrund:** Eine US-amerikanische Forschungsarbeit konnte erstmals den Nutzen einer Gentherapie für die Behandlung der Parkinsonkrankheit belegen. Die doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Studie des neurologischen und neurochirurgischen Forscherteams um Dr. Michael Kaplitt vom Weill Cornell Medical Center schloss Patienten im Alter zwischen 30 und 75 Jahren ein, deren Parkinsonsymptome sich trotz Medikamenteneinnahme nicht durchgehend verbessern ließen (UPDRS-Score > 25). Die Patienten litten zudem zeitweise an Komplikationen der Pharmakotherapie wie etwa Dyskinesien. Da bei Morbus Parkinson der Nucleus subthalamicus, ein tief im Gehirn liegender Nervenzellkern, überaktiv ist, setzten die Wissenschaftler den dämpfenden Botenstoff GABA ein, um die Hyperaktivität zu lindern. Sie injizierten 16 der Probanden Milliarden von gentechnisch veränderten Viren (AAV2-GAD), die die molekulare Bauanleitung für GABA in ihrem Erbgut trugen und so die Produktion dieses Botenstoffes förderten. An einer Kontrollgruppe von 21 weiteren Patienten führte man eine Scheinoperation durch.

**– Ergebnisse:** Nach sechs Monaten waren die Patienten der Injektionsgruppe beweglicher als die Kontrollprobanden. Auf der einheitlichen Bewertungsskala UPDRS verbesserte sich ihre Mobilität um 23 %. Auch in der Scheinoperationsgruppe kam es zu Verbesserungen der Beweglichkeit: Hier betrug der Unterschied zur Ausgangssituation im Mittel jedoch nur 13 %. Die Studienautoren schlossen daher auf eine absolute Verbesserung von 10 bis 15 % zugunsten der Gentherapie. Das entspricht etwa der Wirkung heutiger milder bis mittelstarker Parkinsonmedikamente.

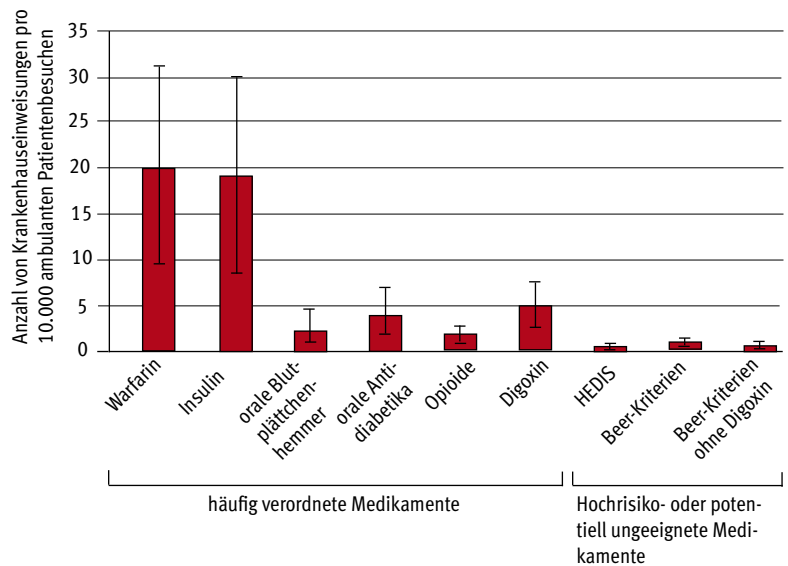
**– Diskussion:** Die Studienautoren betrachten die Gentherapie auf Grundlage dieser Ergebnisse als mögliche Alternative zu einer herkömmlichen Pharmakotherapie oder chirurgischen Eingriffen. Hinsichtlich der Dyskinesien und der Lebensqualität zeigte die Untersuchung jedoch keinen Unterschied zwischen den Studiengruppen. Weiterhin bleibt zu prüfen, ob sich die an einer kleineren Zahl von Patienten erhobenen Ergebnisse auch in einer größeren Studie bestätigen lassen.

LeWitt PA et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurology* 2011; 10 (4): 309-319.

Pharmakotherapie im Alter

## Blutverdünner und Insulin verursachen die meisten Unfälle

**– Hintergrund:** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind häufige, aber vermeidbare Ursachen einer Hospitalisie-



**Abb.** Geschätzte Rate von Notfalleinweisungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei älteren Menschen in den USA zwischen 2007 und 2009

– rung bei älteren Menschen. Forscher des US-Centers for Disease Control and Prevention stellten jetzt die Daten zu stationären Behandlungen wegen schwerer Arzneimittelwirkungen von mehr als 5.000 amerikanischen Patienten im Alter ab 65 Jahren zusammen. Ursache der Zwischenfälle war in zwei Drittel der Fälle eine Überdosierung. Unter den Betroffenen hatten 50 % der Patienten das 80. Lebensjahr bereits überschritten.

**– Ergebnisse:** In rund zwei Drittel der Fälle waren vier Medikamente oder Medikamentenklassen in Mono- oder Kombinationsbehandlung die Ursache einer Klinikeinweisung: Dazu zählten Warfarin (33 %), Insulin (14 %), orale Plättchenhemmer (13 %) und orale Antidiabetika (11 %). Hochrisikomedikationen wie das Antipsychotikum Thioridazin, der Kalziumkanalblocker Nifedipin sowie einige lang wirksame Benzodiazepine wie Diazepam spielten dagegen nur bei 1,2 % der Hospitalisierungen eine Rolle.

**– Diskussion:** Die Autoren schlossen daraus, dass die meisten nebenwirkungsbedingten Notfalleinweisungen bei älteren Menschen durch häufig verordnete Medikamente verursacht werden. Medikamente, die typischerweise der Gruppe der Hochrisikopräparate zugerechnet werden, erwiesen sich dagegen nur in seltenen Fällen als Auslöser einer stationären Behandlung. Ein verbessertes Management antithrombotischer und antidiabetischer Therapien könne dazu beitragen, solche Klinikeinweisungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, so die amerikanischen Wissenschaftler. Dies sei vor allem vor dem Hintergrund zunehmender Polypharmazie bei älteren Menschen relevant: Bereits jetzt nehmen 40 % der über 65-Jährigen in den USA täglich zwischen fünf und zehn Medikamente ein, rund ein Fünftel sogar zehn oder mehr Präparate.

Budnitz DS et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-2012.

### +++ Wissenschaftsticker +++

#### +++ Natürliche Farbstoffe als neuer Ansatz im Kampf gegen Alzheimer?

Ein roter Farbstoff aus Flechten von den Kanarischen Inseln scheint die Menge toxischer Protein-Aggregationen bei der Alzheimerdemenz zu verringern. Die Farbe, die bereits seit Jahrhunderten zum Einfärben von Gewebe und Lebensmitteln verwendet wird, enthält eine Substanz namens Orcein. Diese bindet sich bevorzugt an kleine Amyloid-Knäuel, die bislang als Ursache der Neurodegeneration und der Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei Patienten mit Alzheimerdemenz gelten. Der mit Orcein verwandte blaue Farbstoff O4 wirkt auf ähnliche Weise: Er verringert die Menge kleiner toxischer Ansammlungen von Vorläufer-Proteinen, indem er deren Wandlung zu großen, ausgereiften Plaques beschleunigt. Forscher des Max-Delbrück-Zentrums (MDC) und der Charité Berlin vermuten, dass solch große Plaques einen geringeren neurotoxischen Effekt haben. Dies sei ein völlig neuer Ansatz, berichteten die Wissenschaftler um Prof. Erich Wanker, Berlin. Bislang galt es als sehr schwierig, die Bildung der kleinen Protein-Ansammlungen zu stoppen. Sollte sich die Hypothese bestätigen, dass die kleinen Aggregationen der Plaque-Vorläufer tatsächlich für den Zelltod von Neuronen verantwortlich sind, so könnte mit dem Farbstoff O4 ein neuer therapeutischer Wirkmechanismus zur Verfügung stehen. Inwiefern sich dieser neue Ansatz für die Entwicklung von Therapien eignet, müssen weitere Studien am Tiermodell klären. (Bieschke J et al. Small-molecule conversion of toxic oligomers to nontoxic  $\beta$ -sheet-rich amyloid fibrils. Nature Chemical Biology 2011; published online November 20.)

#### +++ Warum Kalorienrestriktion Alterungsprozesse verlangsamt.

Wissenschaftlern der Universität Göteborg ist es gelungen, ein Enzym zu identifizieren, das die altersverlangsamende Wirkung einer Kalorienrestriktion erklärt. Das Enzym Peroxiredoxin (Prx1) spielt innerhalb der Zellen eine wichtige Rolle beim Abbau von schädlichem Wasserstoffperoxid und schützt vor verschiedenen genetischen Defekten und Krebsformen. Im Laufe der Alterung treten Schädigungen des Enzyms auf, die dessen Aktivität beeinträchtigen. Eine Kalorienreduktion wirkt dem entgegen, indem sie die Produktion eines anderen Enzyms – Srx1 – steigert, welches Prx1 repariert. Wie die Forschergruppe zeigen konnte, genügte bereits die Erhöhung der Srx1-Menge im Inneren der Zelle, um Alterungsprozesse hinauszuzögern – eine Kalorienrestriktion war dazu gar nicht unbedingt erforderlich. Peroxiredoxin scheint außerdem in der Lage zu sein, Schädigungen oder Anhäufungen von Proteinen zu verhindern, die mit altersassoziierten Störungen des Nervensystems wie der Alzheimerdemenz oder Morbus Parkinson in Verbindung stehen. Die schwedischen Wissenschaftler ziehen daher in Betracht, dass eine Stimulation des Enzyms auch solche krankhaften Prozesse verringern bzw. hinauszögern könnte. (Molin M et al. Life Span Extension and H2O2 Resistance Elicited by Caloric Restriction Require the Peroxiredoxin Tsa1 in Saccharomyces cerevisiae. Molecular Cell 2011; 43: 823-833.)

### Stammzellenforschung

#### Zellen von 100-jährigen verjüngt

**– Hintergrund:** Französischen Forschern der Universität Montpellier ist es gelungen, die Hautzellen hochaltriger Patienten zu verjüngen und in Zellen zu verwandeln, die embryonalen Stammzellen ähneln. Dazu wandelte

das Team um Dr. Jean Marc Lemaitre zunächst die Zellen eines 74-jährigen Spenders in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) um. Dann wiederholten sie denselben Vorgang mit den Hautzellen von 92-jährigen, 94-jährigen und bis zu 101 Jahre alten Spendern.

**– Ergebnisse:** Die auf diese Weise verjüngten Zellen wiesen unabhängig vom Alter des Spenders eine normalisierte Telomerlänge auf, hatten einen »jüngeren« mitochondrialen Stoffwechsel und konnten sich – embryonalen Stammzellen gleich – erneut in jeden Zelltyp differenzieren.

**– Diskussion:** Den Studienautoren zufolge ebnet diese Arbeit den Weg zur therapeutischen Nutzung von iPS-Zellen als Quelle für adulte, vom Immunsystem tolerierte Zellen. Auf diese Weise ließen sich auch bei älteren Menschen Organe oder Gewebe reparieren.

Lapasset L et al. Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state. Genes & Dev 2011; 25: 2248-2253.

### Akutes Koronarsyndrom

#### Gripeschutzimpfung halbiert Sterberate bei Herzkranken

**– Hintergrund:** Im Rahmen dieser Studie untersuchten thailändische Forscher, ob herzkranken Patienten von einem Schutz gegen Influenza profitieren können. An der PROBE-Studie nahmen insgesamt 439 ältere Patienten (durchschnittliches Alter  $66 \pm 9$  Jahre) teil, die innerhalb von acht Wochen vor Untersuchungsbeginn ein akutes Koronarsyndrom, also einen Herzinfarkt oder eine Angina pectoris, erlitten hatten. Sie wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt: Eine erhielt eine Impfung gegen Influenza, die andere nicht. In den folgenden zwölf Monaten registrierten die Forscher alle kardiovaskulären Ereignisse, die bei den Patienten auftraten – etwa Klinikeinweisungen aufgrund eines akuten Koronarsyndroms, Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder Todesfälle.

**– Ergebnisse:** Kardiovaskuläre Ereignisse traten in der Gruppe der Geimpften deutlich seltener auf als in der Gruppe der Ungeimpften (9,5 vs. 19,3%). Das Auftreten solch schwerer Komplikation konnte durch die Impfung um annähernd 10% reduziert werden. Während 5,5% der Ungeimpften in der Nachbeobachtungszeit an den Folgen eines kardiovaskulären Ereignisses verstarb, betrug die Sterberate in der Gruppe der Patienten mit Influenzaschutz 2,3% und war damit um rund die Hälfte niedriger.

**– Diskussion:** Auf Grundlage dieser Ergebnisse empfehlen die thailändischen Studienautoren, Patienten mit akutem Koronarsyndrom gegen Influenza impfen zu lassen. Warum eine solche Impfung vor kardiovaskulären Komplikation schützt, erklärten die Wissenschaftler dadurch, dass sie infektionsbedingten Entzündungsreaktionen vorbeuge.

Phrommintikul A et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J 2011; 32: 1730-1735.