

# Zur Ätiologie der Alzheimer Erkrankung: zentrale Stellung des Pyruvatdehydrogenasekomplexes und des Acetyl-Coenzym A

NeuroGeriatric 2014; 11 (2): 74–78

© Hippocampus Verlag 2014

H. J. Koch<sup>1</sup>, D. Fischer-Barnicol<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Der progrediente Verlauf der Alzheimer-Demenz bleibt trotz aller therapeutischen Anstrengungen ein zentrales medizinisches Problem, in einigen Jahrzehnten werden über 100 Millionen Menschen betroffen sein. Die bisherigen therapeutischen Konzepte konzentrieren sich auf die Proteinpathologie, Acetylcholin- und Glutamatrezeptoren, d. h. Endprodukte metabolischer Kaskaden, die über viele Jahre hinweg zu pathologischen Ablagerungen oder Störungen der Signaltransduktion geführt haben. Da diese Zielstrukturen am Ende einer pathologischen Entwicklung stehen, sind sie wahrscheinlich nicht die Ursache des Prozesses und damit weder als präventive noch nachhaltig therapeutische Angriffspunkte anzusehen. Die Ursachen sind in vorangehenden gemeinsamen Stoffwechselschritten zu suchen. In diesem Artikel wird die mögliche Schlüsselfunktion des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes (PDH) und des Acetyl-Coenzym A beschrieben. Dabei sind sowohl eine gestörte Funktion als auch ein eingeschränkter Transport durch die Mitochondrienmembran als Ursache der Demenz denkbar.

**Schlüsselwörter:** Morbus Alzheimer, Ätiologie, Zellstoffwechsel, Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex, Mitochondrium, Acetyl-CoA, NMDA-Rezeptor

<sup>1</sup> HELIOS Klinikum Aue, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

<sup>2</sup> Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie, Basel

## Einleitung

Die Alzheimer Erkrankung ist mit circa 60% aller Demenzen eine medizinische und gesellschaftliche Herausforderung. In Deutschland dürften bei etwa 1,4 Millionen Demenzpatienten 700.000 bis 800.000 Bürger an der Alzheimer Demenz leiden, weltweit können wir bei über 44 Millionen Demenzpatienten von circa 25 Millionen Betroffenen ausgehen [8, 26]. Die Kosten belaufen sich aktuell weltweit auf circa 430 Milliarden Euro, wobei sich die Zahl der dementen Patienten bis 2030 auf 76 Millionen und bis 2050 auf etwa 156 Millionen vervielfachen wird (G8 Gipfel, London 2013). Falls es nicht zu einer Trendwende in Bezug auf Prävention und Therapie kommt, wird das Problem die Welt und die Gesundheitssysteme der Staaten einer Epidemie gleich überrollen. Die Initiative des G8-Gipfels unter Leitung des Premierministers Cameron in Zusammenarbeit mit der EU wirkt hoffentlich als Initialzündung, um Industrie, akademische Forschung und Staaten zusammenzubringen.

Die gerontopsychiatrische Forschung und Neuropharmakologie haben trotz intensiver Forschung seit der Erstbeschreibung der Alzheimer Erkrankung durch Alois Alzheimer im Jahr 1906 die Prognose und den fatalen Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich beeinflussen können. Es gibt, abgesehen von unspezifischen

Nootropika, zwei pharmakologische Ansätze, den NMDA-Antagonisten Memantin und die Acetylcholinesterasehemmer [15, 16]. Trotz dieser Interventionen wird jedoch auf absehbare Zeit der progrediente Verlauf – mit allen menschlichen, sozialen und medizinischen Implikationen – das Schicksal der Patienten bestimmen. Das gleiche Schicksal teilen weitere häufige Demenzformen – nicht selten gemischter Genese –, wie die vaskuläre Demenz, die frontotemporale Demenz oder die Demenz von Lewy-Körperchen-Typ, wobei die Therapieoption allenfalls symptomorientiert Linderung verschaffen und den Verlauf phänomenologisch etwas verzögern. Nur in seltenen Fällen – u. a. bei Normaldruckhydrozephalus, Vitaminmangel oder entzündlicher Genese – besteht bei rechtzeitiger Diagnostik überhaupt die Chance, die demenzielle Entwicklung aufzuhalten oder gar zu heilen. Nichts mehr wirklich therapeutisch tun zu können, ist und bleibt selbst für den Gerontopsychiater oder -psychologen im Angesicht überlasteter, ratloser und nicht selten verzweifelter Angehöriger eine schwere Aufgabe und Bürde.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, neue Anstöße im Hinblick auf die Pathophysiologie der Alzheimer Erkrankung aus der Praxis auf Grund theoretischer Überlegungen, praktischen Beobachtungen und von Studienergebnissen zu geben. Der Pyruvatdehydrogenase-Komplex als zentrales Bindeglied zwischen Glykolyse und Krebs-

zyklus, zwischen Zytosol und Mitochondrium, mit katabolen und anabolen Funktionen, steht schon viele Jahre im Verdacht, ein wichtiges, vielleicht das erste Glied der ätiologischen Kette der Alzheimer Erkrankung zu sein [11, 14, 30, 31].

Dazu sollen zunächst die basalen Demenzerkrankungen kursorisch aufgelistet werden, um sich die Mechanismen, welche die kognitiv-mnestische Leistung des Gehirns nachhaltig schädigen können, zu vergegenwärtigen. In einem zweiten Schritt werden empirische Erfahrungen zusammengefasst, putative Therapieoptionen diskutiert und schließlich theoretischen Konzepte vorgestellt.

### Einteilung der Demenzerkrankungen

In der Tabelle 1 sind wichtige Demenzformen mit der führenden Pathophysiologie aufgelistet. Entsprechend den biochemischen und histologischen Kenntnissen und Kriterien können die Hirnleistungsstörungen grob in Synucleinopathien und Tauopathien unterteilt werden. Dazu kommen noch die Polyglutaminerkrankungen (Trinukleotid-Erkrankungen), die mit Demenz einhergehen, die Ubiquitinerkrankungen und die TDP 43 (transactive response DNA binding protein)-Proteinerkrankungen oder FUS (Fused in sarcoma)-Erkrankungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll [13, 17, 25]. Synucleinopathien und Tauopathien beziehen sich auf Endprodukte eines chronischen neurodegenerativen Prozesses, so dass diese Verbindungen, wenn auch heuristisch hilfreich, für die kausale Pathogenese eine eher nachgeordnete Rolle spielen dürften. Zum Teil sind die biochemischen und histopathologischen Veränderungen experimentell gut belegt, ebenso die Strukturveränderungen (von Helix zur Faltblattstruktur im Sinne eines Dominoeffekts) und mögliche Auslöser wie Prionen oder auch künstliche Eiweißpartikel

#### Tauopathien

- Morbus Alzheimer
- Frontotemporale Demenz (S100 B)
- Frontotemporale Lobärdegeneration
- Primär progressive Aphasie
- Semantische Demenz (Wortbedeutung, Wortsinn)
- Progressive supranukleäre Blickparese
- Kortikobasale Degeneration
- Chromosom-17-assoziierte Demenz mit Parkinson (FTDP-17)

#### Synucleinopathien

- Lewy-Body-Krankheit
- Morbus Parkinson
- Multisystem-Atrophie

#### Polyglutaminerkrankungen (Trinukleotiderkrankungen)

- Morbus Huntington (>38 GAG repeats)
- Spinozerebelläre Ataxie SCA
- Spinale-Bulbäre-Muskelatrophie (SBM)
- Dentato-Rubro-Pallido-Luysseale Atrophie (DRPLA)

Tab. 1: Kursorische Einteilung der Demenzerkrankungen (Literatur s. Text)

### Etiology of Alzheimer's disease: central role of the pyruvate-dehydrogenase complex and acetyl-Coenzyme A

H. J. Koch

#### Abstract

The progressive course of Alzheimer's disease remains an important medical issue in spite of all therapeutic approaches with more than 100 million patients in a few decades. Up to now therapeutic strategies concentrate on pathology of proteins, acetylcholine or glutamate receptors, i.e. all concepts focus on results of long-term metabolic cascades which have lead to protein deposits or altered signal transduction. As these therapeutic target structures represent the end of a chronic process they are not suited to serve as preventive or sustainable therapeutic approaches. The etiology of the disease may be hidden in preceding metabolic reactions. The pyruvate dehydrogenase complex and acetyl-Coenzyme A could play a key role, where both the function and transport of substrates across the mitochondrial membrane could be impaired.

**Key words:** Alzheimer's disease, etiology, metabolism, pyruvate-dehydrogenase complex, acetyl-CoA, mitochondrion, NMDA-receptor

NeuroGeriatric 2014; 11 (2): 74 – 78

© Hippocampus Verlag 2014

[33]. Eine hervorragend organisierte Studie von David Snowdon (»Nonnenstudie«) weist einerseits auf die Bedeutung von Plaques und Neurofibrillen hin, zeigt aber auch auf, dass viele Plaques und Fibrillen mit guter kognitiver Leistung im Alter einhergehen können [10, 12, 29]. Interessant ist dabei die Beobachtung, dass manche Neurone offenbar modifizierte Proteinstrukturen durch Hypertrophie kompensieren können. Sich auf  $\beta$ -Amyloid und Fibrillen zu fokussieren, könnte eingedenk dieser Ergebnisse in eine therapeutische Sackgasse führen. Diese ätiologischen Konzepte greifen sich einen Aspekt der Pathophysiologie am Ende einer langen Entwicklung und Reaktionskaskade heraus und müssen daher, will man die Erkrankung rechtzeitig in ihrem fatalen Verlauf stoppen, zu kurz greifen.

#### Präventive und bahrende Faktoren

In der Tabelle 2 sind einige epidemiologische Risikofaktoren und pathobiochemische bzw. pathophysiologische Beobachtungen zusammengestellt, die auf die Ätiologie neurodegenerativer Erkrankungen hinweisen könnten. Neue kausale Theorien der Alzheimer-Erkrankung sollten mit diesen Beobachtungen in Einklang zu bringen sein, ihnen zumindest nicht diametral widersprechen. Häufig widersprechen sich allerdings schon epidemiologische Studien, z.B. wenn es um den Einfluss des Rauchens geht. Fassen wir die wichtigsten Einflussfaktoren zusammen, ergibt sich nachfolgendes epidemiologische Muster: Wahrscheinlich besteht eine basal erhöhte Risiko für Verwandte ersten Grades von DAT-Patienten, bei Vitaminmangel und erhöhter Exposition von magnetischen Feldern. Langlebigkeit wirkt nachvollziehbar protektiv, ebenso Rheumatoide Arthritis und eine anti-inflammatorische Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Risikofaktoren	Anmerkung
Weibliches Geschlecht	Leicht erhöht
Hohes Alter der Eltern	?
Genetik (ApoE, Präsenilin, APP, Trisomie 21)	Monozygote Zwillinge 50% Konkordanz
Vorerkrankungen (Diabetes, Depression, Alkohol, Traumata, ..)	Individueller Einfluss unklar
Rheumatische Arthritis, NSADs	Vermindertes Risiko
Steroidale Antiphlogistika, Östrogene nach der Menopause	?
Bildung, Primärintelligenz	?
Wohnort (Stadt, Land)	?
Rauchen	?
Vitaminmangel	Wahrscheinlich erhöht
ATP-Mangel	Erhöht ?
Kaffee	Protektiv
Aluminium	?
Elektromagnetische Felder	Erhöht (?)

Tab. 2: Risikofaktoren für die Demenz vom Alzheimer Typ (zusammengestellt nach [2, 16, 24])

### Interpretation von therapeutischen Ansätzen im Hinblick auf Pathophysiologie

Wir geben Memantin oder Acetylcholinesteraseinhibitoren – vielleicht in Zukunft auch Acetylcholin-Rezeptoragonisten –, dennoch sind wir gewiss, dass es eben nicht allein am Acetylcholingehalt des basalen Vorderhirns oder den überaktiven NMDA-Rezeptoren des Hippocampus liegt, dass die Hirnleistung nachlässt [16]. In einigen Fällen nach individuellem Abwägen – Alter, Verlauf, körperliche Verfassung, Lebensqualität – lohnt sich, auch wenn der Effekt gering scheint, eine kombinierte Gabe (»duale Neuromodulation«) der Antidementiva [32]. Ein realistisches und ethisch verantwortliches Ziel dieser Therapieansätze ist, die Erkrankung, ähnlich der heute schon verfügbaren Pharmakotherapien, vorübergehend, d.h. Monate bis maximal einige Jahre, stabilisieren zu können.

Weitere pharmakologische Wirkprinzipien könnten darauf hinweisen, dass bei der DAT nicht nur Acetylcholin und NMDA-Rezeptoren betroffen sind. Phosphodiesterasehemmer scheinen die Mitochondrienfunktion zu verbessern, eine positive Wirkung, die auch dem Dimebon (Latrepidin) nachgesagt wurde [6, 7]. Dem partiellen Serotoninagonisten Bupiron werden ebenso positive Effekte zugeschrieben wie dem MAO-B-Hemmer Selegilin [21, 28]. Offensichtlich profitieren die Patienten von der serotoninerger (eventuell auch noradrenerger, dopaminerger) Stimulation. Im Gegensatz dazu scheinen alpha-blockierende Verbindungen therapeutisch zu wirken. Piracetam soll den Glukose- und Energiestoffwechsel verbessern [19, 28]. Viele dieser Nootropika sind nach heutigen Kriterien nicht ausreichend untersucht,

Wirkstoff (-gruppe)	Wirkprinzip
Acetylcholinesterase-Hemmer	Ach im synaptischen Spalt erhöht
Cholinomimetika (Pilocapin u.a.)	Direkte Stimulation der Ach-R
Ginkgo biloba	Neuroprotektion
Selegilin (MAO-Hemmer)	Antioxidativ
Vitamin E	Antioxidativ
Memantin	NMDA-Blocker (anti-exzitatorisch)
Dihydroergotoxin	Energiestoffwechsel
Nicergolin	Alphablockade
Nimodipin	Zentraler Ca-Antagonist
Piracetam, Dimebon	Energiestoffwechsel
Pyritinol	Energiestoffwechsel
Sekretasehemmer, Impfung, Clioquinol	Hemmung der Amyloidbildung bzw. dessen Abbau
Antiphlogistika	Anti-amyloiderg u. anti-inflammatorisch

Tab. 3: Klinische und experimentelle Therapieansätze (zusammengestellt nach [1, 16, 25])

obwohl in der täglichen Praxis Patienten immer wieder davon profitieren. Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über zugelassene und einige experimentelle Ansätze und ihr jeweils führendes Wirkprinzip.

### Zentrale Stellung des Pyruvats und Acetyl-Coenzym A

Eine kausale Theorie muss unter einem Dach vereinen, dass Acetylcholin einerseits erniedrigt ist, Glutamat andererseits eher toxisch wirkt. Ein gestörter Protein-stoffwechsel führt dazu, dass sich  $\beta$ -Amyloid-Plaques extraneuronal und Tangles in der Zelle ablagern [25]. Das häufig erhöhte Laktat könnte auf eine anaerobe Dysbalance des Stoffwechsels hinweisen [14, 27]. Die Hirnatrophie ist potenziell als chronische Folge eines Substrat- (Proteine, Lipide) und Energiemangels aufzufassen. Bei einem genetisch beeinflussten Risiko scheint ein gesunder Lebensstil sich eher positiv auszuwirken. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass einerseits das Risiko, an DAT zu erkranken, durch Adipositas im mittleren Lebensabschnitt erhöht ist, andererseits die DAT langfristig als Folge einer negativen Energiebilanz eher zu einer Gewichtsabnahme führt [20].

Wo treffen Energiestoffwechsel, der Mangel an Acetylcholin und ein Überschuss an Glutamat, Protein- und Fettstoffwechsel, Genetik und gesunder Lebensstil zusammen? Wie im Folgenden dargelegt, spielt der Pyruvatstoffwechsel in Verbindung mit dem Krebszyklus an der Grenze zwischen Zytosol und Mitochondrium eine wichtige Rolle, da dieser Enzymkomplex vielfältig in den Intermediärstoffwechsel eingreift. Genetisch kodiert wird der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex

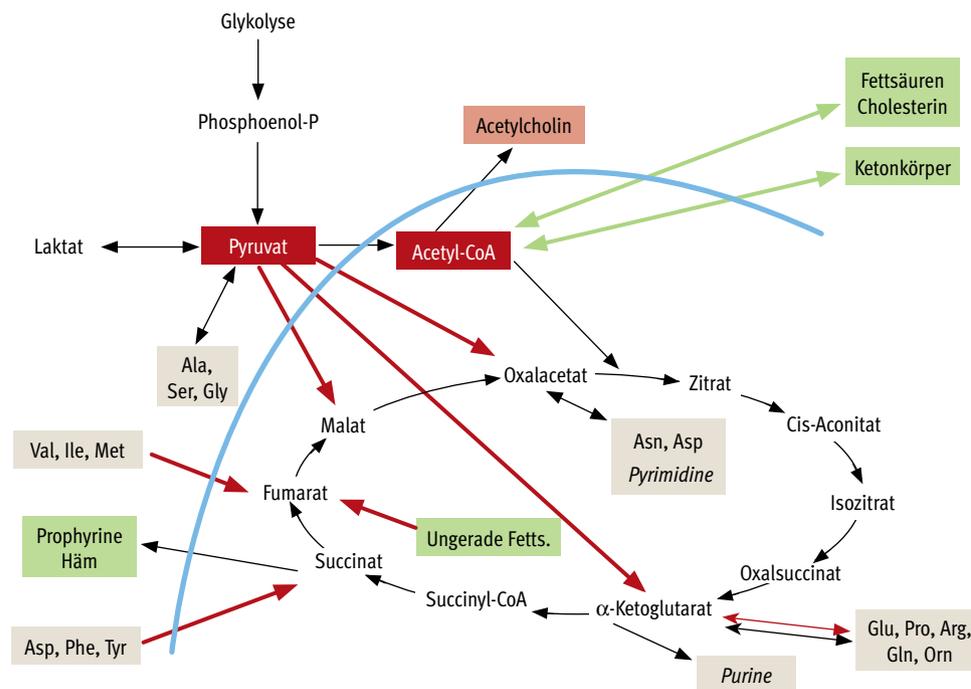


Abb. 1: Zentrale Stellung von Pyruvat und Acetyl-CoA im Zellstoffwechsel dies- und jenseits der Mitochondrienmembran (blau)

(PDH) im Kern, anders als viele Enzyme der oxidativen Phosphorylierung, deren Gene mitochondrial vererbt werden, wobei letztere bei der Alzheimer Erkrankung Defekte aufweisen können [18].

Im nächsten Schritt (Abb. 1) versuchen wir, den Ort des Defektes einzugrenzen, indem wir uns Pyruvat, das über den PHD-Komplex zu Acetyl-CoA abgebaut wird, und dessen metabolische Konnektionen sowie die Kompartimentierung der Zelle schematisch vor Augen führen [23, 24]. Pyruvat und Acetyl-CoA nehmen eine zentrale Stellung ein, wobei sich Pyruvat noch im Zytosol befindet und zunächst – sofern es nicht zu Laktat umgesetzt wird – durch einen mitochondrialen Pyruvatcarrier (MPC, innere Membran) unter Verbrauch von ATP zusammen mit  $H^+$  (Symport) oder via Poren (äußere Membran) in das Mitochondrium zu transportieren ist [4]. Die PHD an der inneren Mitochondrienmembran besteht aus mehreren Untereinheiten [23], die u.a. Thiaminpyrophosphat (aus Vit. B<sub>3</sub>) und Liponsäure (Lipoat) benötigen, um Pyruvat irreversibel dehydrierend zu Acetyl-CoA zu decarboxylieren. Des Weiteren sind auch Derivate der Vitamine B<sub>3</sub> (Niacin) als  $NAD^+$  und B<sub>2</sub> (Riboflavin) in Form von FAD an der mehrschrittigen Reaktion beteiligt.

Acetyl-CoA reagiert mit Oxalacetat zu Zitrat, und der Krebszyklus (Zitronensäure-Zyklus) kann, ausreichend Substrat vorausgesetzt, durchlaufen werden. Neben der Energiegewinnung (Substratkettenphosphorylierung, oxidative Phosphorylierung) stehen Pyruvat, Acetyl-CoA und die Substrate des Zitratzyklus mit vielen Stoffwechselwegen in Verbindung. Dabei sind zwei Aspekte

wichtig. Wird dem Zyklus ein Substrat, z.B. für den Fettstoffwechsel, entzogen, fehlt er an anderer Stelle oder für die Energiegewinnung. Andererseits können Auffüll-Reaktionen (sog. anaplerotische Reaktionen) bis zu einem gewissen Grade diese Defizite im Zyklus ausgleichen.

Schauen wir uns die biochemischen Pfade unter dem Aspekt der Alzheimer-Pathophysiologie an, ergibt sich folgender Ansatz. Ein latenter Mangel an Acetyl-CoA erklärt, dass vorwiegend im basalen Vorderhirn weniger Acetylcholin gebildet wird. Ebenso kann ein Mangel an Fettsäuren und Cholesterin die Membranfunktion und das Zellwachstum beeinträchtigen, was ein kausaler Faktor der zerebralen Atrophie sein könnte. Phosphodiesterasehemmer, z.B. Koffein, verhindern den Abbau von cAMP und senken damit den Verbrauch an energiereichem ATP, da die membranständige Adenylatzyklase weniger ATP umsetzen muss. Somit wird der Bedarf an ATP gesenkt und weniger Acetyl-CoA verbraucht. Den gleichen Effekt haben Substanzen, welche die Mitochondrienfunktion verbessern würden. Das in einigen Studien gefundene höhere Laktat wäre durch eine latente Einschränkung der oxidativen Phosphorylierung durch Mangel an Acetyl-CoA zu erklären.

Die Aminosäure Glutamat bzw. Glutaminsäure werden über eine direkte anaplerotische Reaktion via  $\alpha$ -Ketoglutarat ausreichend bis vermehrt gebildet, um den NMDA-Rezeptor zu (hyper-)stimulieren. Bleibt die Frage, wieso sich  $\beta$ -Amyloid (reich an Asp, Glu, Ala, Gly, Val oder Arg) als extrazelluläre Plaque und Tau-Protein

(reich z. B. an Gly, Pro, Glu/Gln) als intrazelluläre Fibrille ablagern [1, 23]. Nachvollziehbar ist z. B. eine Dysbalance proteinogener Aminosäuren. Während Glutamat, Prolin und Arginin in ausreichender Konzentration vorliegen dürften, gilt das wahrscheinlich für andere Aminosäuren wie Aspartat oder Valin nicht in gleichem Maße. Dass sich aber Aminosäuremangel negativ auswirken kann, zeigen die Beispiele der Hartnup-Erkrankung – Trp-Transport – oder die Tatsache, dass Aminosäuremangel bzw. Transportdefekte – Tyrosin und Alanin – zu Autismus führen können [5, 9]. In dieses Gesamtbild fügt sich auch die Tatsache, dass ein relativ einfaches Nebenprodukt der Glykolyse, 2,3-Biphosphoglycerat, das während Hypoxie und niedrigem pH vermehrt anfällt, Eiweißmoleküle – hier Hämoglobin – strukturell und somit auch deren physiologische Eigenschaften ändern kann [34]. In seiner physiologischen Funktion erleichtert es die Sauerstoffabgabe in der Zelle bei niedrigem pH im Gewebe.

## Aussicht

Die Alzheimer-Erkrankung früh zu diagnostizieren und, wenn irgend möglich, präventiv tätig zu werden, wäre ideal. Zu einfach gedacht wäre sicherlich, einen Vitamin-Cocktail mit alpha-Liponsäure zu würzen und einzunehmen. Im Moment gilt es vor allem, nachgewiesene Mangelzustände unserer Patienten zu beseitigen. Das vorgestellte pathophysiologische Modell könnte aber dazu anregen, die Forschungsaktivitäten auf den Energie- und Intermediärstoffwechsel auszuweiten, um sich neue Ansätze der Prävention und Therapie zu erschließen.

## Literatur

- Aizawa H, Kawasaki H, Murofushi H et al. Microtubule-binding domain in tau proteins. *The Journal of Biological Chemistry* 1988; 263: 7703-7707.
- Benkert O, Hippus H. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie – Antidementiva*. Heidelberg: Springer 2010, 435-472.
- Bickel H. Epidemiologie psychischer Störungen im Alter. In: *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie*. Stuttgart: Thieme 2003, 11-26.
- Bricker DK, Taylor EB, Schell JC et al. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, drosophila, and human. *Science* 2012; 337: 96-100.
- Camargo SM, Singer D, Makrides V et al. Tissue-specific amino-acid transporter partners ACE2 and collectrin interact with hartnup mutations. *Gastroenterology* 2009; 136: 872-882.
- Cano-Cuenca N, Solis-Garcia del Porzo JE, Jordan J. Evidenz for the efficacy of latrepirdine (dimebon) treatment for improvement of cognitive function: A meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 38: 155-164.
- Cao C, Loewenstein DA, Lin X et al. High blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. *J Alzheimers Dis* 2012; 30: 559-572.
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft (DAG). *Deutsche Alzheimer Gesellschaft beim Demenzgipfel in London*. DAG 11.12.2013.
- Fernell E, Karagiannakis A, Edman G et al. Aberrant amino-acid transport in fibroblasts from children with autism. *Neurosci Lett* 2007; 418: 82-86.
- Grossi E, Buscema MP, Snowden D, Antuono P. Neuropathological findings processed by artificial neural networks (ANNs) can perfectly distinguish Alzheimer's patients from controls in the nun study. *BMC Neurology* 2007; 7: 1-7.
- Hengeveld AF, de Kok A. Structural basis of the dysfunctioning of human 2-oxo acid dehydrogenase complex. *Curr Med Chem* 2002; 9: 499-420.
- Iacono D, Markesbery WR, Gross M et al. The nun study – Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology* 2009; 73: 665-673.
- Ibach B. Die Pick'sche Krankheit. Probleme und Perspektiven bei Demenz mit lobärer Degeneration. In: Förstl H (Hg). *Demenzen – Perspektiven in Praxis und Forschung*. München: Elsevier 2005, 127-142.
- Koch HJ. The possible relevance of mitochondrial function in Alzheimer's disease: a retrospective study. *Eur J Ger* 2009; 11: 64-68.
- Koch HJ, Szecsey A, Haen E. NMDA-antagonist (memantine): An alternative pharmacological therapeutic principle in Alzheimer's and vascular dementia. *Current Pharmaceutical Design* 2004; 10: 253-259.
- Koch HJ, Uyanik G. Memantine: A therapeutic approach in Alzheimer's and vascular dementia. *Current Drug Targets – CNS and Neurological Disorders* 2005; 4: 499-506.
- Kornhuber J, Bleich S, Wiltfang J. *Demenzkrankungen und Morbus Alzheimer*. Bremen: Uni-Med 2005.
- Krishnan KJ, Ratnaik TE, De Gruyter HL et al. Mitochondrial DNA deletions cause the biochemical defect observed in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 2210-2214.
- Lauterbach EC, Victoroff J, Coburn et al. Psychopharmacological neuroprotection in neurodegenerative disease: assessing the preclinical data. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 8-18.
- Lee EB. Obesity, leptin, and Alzheimer disease. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1243: 15-29.
- Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res* 2012; 1461: 111-118.
- Löffler G, Brandt U. Citratzyklus. In: Löffler G et al. (Hg). *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Verlag 2007, 477-488.
- Masters CL, Simms G, Weinman A et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and down syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 4245-4249.
- Nelson D, Cox M, Held A. *Lehninger Biochemie*. Heidelberg: Springer Verlag 2005.
- Neumann M, Kretschmar HA, Schlegel J. Neuropathologie des Seniums und altersassoziierter Erkrankungen. In: *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie*. Stuttgart: Thieme 2003, 46-74.
- Qiu C, Kivipelto M, v Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 111-128.
- Pugliese M, Carraso JL, Andrade C et al. Severe cognitive impairment correlates with higher cerebrospinal fluid levels of lactate and pyruvate in a canine model of senile dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 603-610.
- Rössler M, Frey U. Antidementive Therapie. In: *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie*. Stuttgart: Thieme 2003, 259-272.
- Snowdon DA. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the nun study. *Gerontologist* 1997; 37: 150-156.
- Sullivan PG, Brown MR. Mitochondrial aging and dysfunction in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 407-410.
- Swerdlow RH, Kish SJ. Mitochondria in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol* 2002; 53: 341-385.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's Disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
- Walker LC, Jucker M. Wurzeln der Demenz. *Spektrum d. Wissenschaft* 2014; 03: 22-27.
- Yonetani T, Kanaori K. How does hemoglobin generate such diverse functionality of physiological relevance? *Biochem Biophys Acta* 2013; 183:1873-1884.

## Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Dr. rer. nat. Horst J. Koch MFPM DCPSA  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
HELIOS Klinikum Aue  
Gartenstraße 6  
08280 Aue  
E-Mail: horst.koch@helios-kliniken.de