

Demenz vom Alzheimer Typ – Ernährung und Supplementation



Dr. med. Claas Hohmann

1. Einleitung

Der Morbus Alzheimer (MA) ist eine chronisch degenerative Hirnerkrankung, welche wesentlich durch Gedächtnisverlust, Verlust der kognitiven Beeinträchtigung und dem Verlust der einfachen Aktivitäten des täglichen Lebens gekennzeichnet ist [1]. Mit einer Häufigkeit von 5,8 Millionen Amerikaner [2] im Jahr 2020 ist MA die häufigste Demenzform und stellt bereits jetzt schon die sechsthäufigste Todesursache in den USA dar; man rechnet bis 2060 mit einer Verdreifachung der Inzidenz auf fast 14 Millionen Menschen [3]. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt [4].

Derzeit sind medikamentöse Behandlungen oder Behandlungsansätze unzureichend, so existieren bislang keine therapeutischen Behandlungen, die die Degeneration aufhalten oder gar die Fähigkeiten der Betroffenen verbessern können [5]. Dies soll umso mehr ein Grund sein, sich der Behandlung und der Prävention aus verschiedensten Blickwinkeln zu nähern. Wenn 2010 noch angenommen wurde, dass es keinerlei beeinflussbare risikoreduzierenden Faktoren gäbe [6], haben sich die Ansichten im letzten Jahrzehnt z.T. deutlich verändert.

In diesem Zusammenhang seien die Studien von Ngandu [7], die Studien von Rosenberg [8], Solomon [9], Winblad [10], aber auch die Arbeiten Isaacson [11] und Bredesen [12] u. v. a. angeführt. Es mehren sich die Annahmen, dass es sich um eine vielschichtige und poly-kausale Erkrankung handelt, so dass ein ebenso poly-prophylaktischer und poly-therapeutischer Therapieansatz, welcher auch ernährungs- oder besser verdauungsspezifische Interventionen beinhaltet, sinnvoll erscheint. Vor dem Hintergrund, der praktisch nicht vorhandenen Therapiemöglichkeiten bleibt, derzeit auch gar kein anderer Ansatz, als diesem Weg zu folgen.

Der Verweis, dass Demenz auch eine erhebliche genetische Ätiologie hat, ist sicher richtig, aber prophylaktischer und therapeutischer Nihilismus kann und darf nicht die Konsequenz sein. Wenn die Demenz polykausal ist und es zweifelsfrei auch eine genetische Prädisposition gibt, muss die Konsequenz die möglichst radikale Reduktion aller nicht genetisch bedingten Einflüsse sein, um das Risiko, welches durch die unveränderliche geni-

sche Disposition entsteht, zu reduzieren oder im besten Fall sogar zu überkompensieren.

Im Folgenden sollen einige ernährungs-/verdauungsrelevante Zusammenhänge beschrieben werden. Die vermutlich noch höhere Wirksamkeit körperlicher Betätigung – von Ausdauerleistung und Kraft – ist hervorzuheben, muss aber einer separaten Veröffentlichung vorbehalten bleiben.

2. Pathophysiologie Morbus Alzheimer (MA) und Metabolismus

Es soll nur ansatzweise auf die noch recht unklaren pathophysiologischen Hintergründe eingegangen werden. In der strukturellen Definition des MA steht die Ansammlung von B-Amyloid und Tau Tangle (Gewirr)-Proteinen, wobei Erstgenannte vorauszu gehen scheinen. Bei zahlreichen Betroffenen sind derartige Proteinansammlungen zu finden. Es werden allerdings auch bei völlig symptomfreien Personen solche Veränderungen gefunden, weiter gibt es auch Fälle, in denen stark Betroffenen kaum derartige Veränderungen gemäß Autopsie aufweisen. Das Vorhandensein von Amyloid ist für eine neuropathologische Diagnose der Alzheimer-Krankheit erforderlich, aber nicht ausreichend [13]. Auch konnten mittels PET-Scans bei ca. 30 % der Patienten, welche an einer milden bis moderaten Demenz litten, keine Amyloidablagerungen gefunden werden [14].

Das B-Amyloid entsteht durch eine Spaltung des membranständigen APP (Amyloid Prevealing Protein), welches normalerweise durch die Alpha-Sekretasen in zwei gleiche Stücke (sAPPs, die neuroprotektive Eigenschaften besitzen) gespalten wird. Im Rahmen der B-Amyloid-Bildung jedoch kommt es zu einer Spaltung durch die Beta-Sekretase und die Gamma-Sekretase in drei Stücke, wobei das B-Amyloid entsteht.

Sammelt sich B-Amyloid an, so aggregiert es zu größeren Plaques. Diese scheinen wiederum die Entstehung der neurofibrillären Knäuel (Tau-Tangles) zu induzieren.

Diese neurofibrillären Knäuel entstehen durch eine pathologische Veränderung des Tau-Proteins (Hyperphosphorylierung und Verkürzung), welches normalerweise als Mikrotubuli das Zytoskelett ausbildet und die Zelle strukturell festigt. Es kommt zu einem Zusammenbruch des Zytoskeletts, einer Behinderung des mitochondrialen Transportes, einer synaptischen Funktionsbeeinträchtigung und damit zum Kommunikationsverlust und zur Neurodegeneration.

Inwieweit dies die Ursachen des MA sind oder eine Begleitsymptomatik ist, ist derzeit in heftiger Diskussion. Medikamente, deren Wirkung auf die Reduktion der Entstehung dieser pathologischen Proteine abzielen, konnten bislang aber noch keine Verbesserung des Krankheitsbildes herbeiführen.

Zu der Amyloid-Theorie stehen andere Entstehungsursachen in Konkurrenz. So konnten alzheimerartige Symptome bei Ratten, deren Blutfluss eingeschränkt wurde, gefunden werden. Das bewegte Jack de la Torre Anfang der 1990er Jahre dazu, die Ursache des MA primär in einem eingeschränkten Blutfluss zu sehen und die Entwicklung von Amyloid und Tau Tangles als ein Symptom dessen zu betrachten. Die Durchblutungsverminderung erzeugt einen Energieverlust an den Neuronen, welche wiederum eine Entzündungsreaktion und somit zur Neurodegeneration führt. Die Entstehung des Amyloids und der Tau-Tangles erfolgt dann als Folge dieser Prozesse, stellt aber nicht die Ursache des MA dar. Bestärkt wird dies (vermutlich) auch durch den epidemiologischen Zusammenhang zwischen Gefäßerkrankungen und der Ausbildung des MA. So haben Patienten mit Koronarerkrankungen eine höhere Wahrscheinlichkeit einen MA zu entwickeln.

Somit spielen alle Risikofaktoren für die kardiovaskulären Krankheiten ebenso eine Rolle bei der Entwicklung des MA oder etwas vereinfacht: alles, was die Gefäßintegrität erhält, ist vermutlich auch geeignet das Risiko für MA zu reduzieren. Die Ernährungs- und Lebensstilumstände, welche in der Lage sind, die Gefäßgesundheitszustände zu erhalten, sind zahlreich besprochen und sollen an dieser Stelle nicht erneut detailliert erörtert werden (Rauchen, Hypertension, Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsarmut, Lipidstoffwechselstörungen – APO B-, LDL, Lpa-Erhöhung, Homocysteinämie, etc.).

Es stehen aber auch weitere (ggf. sogar in Kausalzusammenhang mit den oben beschriebenen Veränderungen) pathophysiologische Prozesse mit der Entstehung des MA in Zusammenhang. Hierbei sind in erster Linie die Störung der Bluthirnschranke (BHS) und die chronische Neuroinflammation zu nennen. Kommt es zu einer Schädigung der BHS wird die Mikroglia aktiviert und periphere Immunzellen können die Blut-Hirn-Schranke überwinden, woraus sich dann die Neuroinflammation entwickelt, welche wiederum zur weiteren Schädigung der BHS beiträgt. So entsteht ein *circulus vitiosus*. Die Neuroinflammation stellt vermutlich einen wesentlichen pathogenen Faktor bei der Entwicklung dementieller Erkrankungen dar. Hierbei scheint die aktivierte Mikroglia am Beginn der Erkrankung noch die Akkumulation des B-Amyloids

zu reparieren. Im weiteren Verlauf jedoch induziert die Aktivierung der Mikroglia die Ausschüttung von Inflammationsmediatoren die zu einer Akkumulation von DAMPs (Danger-associated molecular patterns) führen, die ihrerseits wiederum die Amyloid-Clearance beeinträchtigen und damit zur Akkumulation des B-Amyloids, zur neuronalen Dysfunktion und zum Untergang von Neuronen führen [15]. Die Mikroglia-Aktivierung der frühen Stadien stellt einen Schutzmechanismus dar, welcher sich jedoch später in sein Gegenteil verkehrt; es scheint dann zu einer Überbeanspruchung des Schutzsystems zu kommen.

Es wird davon ausgegangen, dass diese Prozesse wesentliche Anteile an den neurodegenerativen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit haben. Bei Alzheimer-Patienten konnten post mortem vermehrt aktivierte Mikroglia gefunden werden.

3. Darm-Blut und Blut-Hirnschranke und die Rolle der LPS

Bei einer Störung der Darm-Blutschranke im Sinne einer Hyperpermeabilität (sogenanntes Leaky-gut-Syndrom) kommt es durch die Hyperpermeabilität unter anderem zu einer vermehrten Einschwemmung von Lipopolysacchariden (LPS).

LPS sind Bruchstücke aus den Zellmembranen gramnegativer Bakterien. Diese lösen im Körper zahlreiche Immunreaktionen im Sinne einer Entzündung aus. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Interaktion zwischen LPS und den Lipoproteinen, so haben die LPS eine hohe Bindungsaffinität an Lipoproteine wie HDL, LDL. Dies stellt einen Schutzmechanismus z. B. im Rahmen einer massiven Einschwemmung von Bakterien wie im Rahmen einer Sepsis dar. Hierbei transportieren die Lipoproteine die an sie gebundenen LPS in die Leber, in welcher sie dann unschädlich gemacht werden können [16].

Im Rahmen einer Sepsis kann beobachtet werden, dass Patienten mit hohen HDL- (APO-A)Werten einen besseren Outcome haben und das ein übermäßig starkes Absinken des HDL-Spiegels prognostisch ein ungünstiges Zeichen darstellt [17]. Ein Problem stellen jedoch small-dense-LDL (sd-LDL) Partikel dar, welche keine Aufnahme in die Leberzelle finden und zusätzlich durch Besetzung der LDL-Rezeptoren die Aufnahme LPS beladener LDL vermindern. Somit erhöht sich die Menge der zirkulierenden LDL-LPS-Partikel, welche dann über die Vermittlung ihres APO B-Anteils in die Zellwand der Gefäße gelangen [18, 19, 20].

Wenn allein schon die in die Gefäßwand eingedrunnenen LDL (insbesondere die oxidierten ox-LDL) eine Entzündung auslösen, so wird dieser Effekt durch deren LPS-Beladung weiter verstärkt. Das Immunsystem erkennt in den LPS-Partikeln fälschlicherweise Bakterien und setzt zu einer immunologischen Reaktion gegen diese vermeidliche Bedrohung an. Es

kommt zu dem bekannten Phänomen der Makrophageninvasion, der Phagozytose der LDL-, der ox-LDL- und der LDL-LPS Partikel in den Makrophagen und der anschließenden Schaumzellenbildung, die den Beginn der Arteriosklerose darstellt. Etwa die Hälfte aller Demenzerkrankungen einschließlich derjenigen, die durch die Alzheimer-Krankheit verursacht werden, beginnen mit einer solchen Erkrankung der kleinen Gefäße des Gehirns [21]. Somit besteht zwischen der Hyperpermeabilität des Darmes und der mit der Demenz in Verbindung stehenden Gefäßveränderung ein enger kausaler Zusammenhang. Damit aber nicht genug.

Des Weiteren erhöhen die LPS die Permeabilität der Bluthirnschranke BHS [22, 23]. Dies führt zu einem Eindringen der LPS in den subendothelialen Raum und damit zu einem Kontakt zwischen Mikrogliazellen und den LPS. Hierdurch werden die Mikrogliazellen aktiviert, was dazu führt, dass diese ihrerseits die Astrozyten angreifen, welche einen wesentlichen Baustein der BHS bilden [24]. Die Folge ist eine sich selbst verstärkende Störung der BHS. Der Zusammenbruch der BHS stellt eine Ursache für die Inflammation im Gehirn dar, welche wiederum einen der Gründe für die Entwicklung der Demenz darstellt.

Moieni et al. [25] konnten durch die Infusion von LPS nicht nur einen erheblichen Anstieg von IL6 und TNF- α

zeigen, sondern auch eine geschlechtsspezifische, Depression ganz überwiegend bei Frauen auslösen. Möglicherweise erklärt die Beobachtung, dass zwar die Entzündungsparameter bei Männern und Frauen weitgehend gleich anstiegen, eine verminderte Reaktion des ventralen Striatum auf eine Belohnung im Sinne einer Anhedonie jedoch ganz überwiegend bei Frauen auftrat, die Tatsache, dass Frauen von Depressionen deutlich häufiger betroffen sind. Inwieweit die Auffälligkeit, dass Frauen ca. doppelt so häufig einen MA entwickeln, mit diesen Mechanismen ggf. in einem Zusammenhang steht, bleibt derzeit unklar, bietet aber sicher ein Feld für weitere Untersuchungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Hyperpermeabilität des Darms durch den vermehrten Übergang von LPS ins Blut einerseits zu atherosklerotischen Veränderungen, andererseits zu einer Hyperpermeabilität der BHS führt. Damit ergeben sich zwei kausale Zusammenhänge (vaskuläre Veränderung und Störung der BHS mit anschließender Neuroinflammation), welche beide bei Entstehung und Entwicklung verschiedener Demenzformen eine Rolle spielen. Hinzukommt, dass sich diese Bedingungen vermutlich gegenseitig verstärken und so erneut in einen circulus vitiosus münden.

Somit kommt der Reduktion des übermäßigen LPS-Übergangs (auch bei einem gesunden Darm kommt es zu Übergängen von LPS ins Blut, insbesondere nach der Nahrungsaufnahme, durch Stress oder körperliches Training etc.) mittels Bekämpfung des hyperpermeablen Darms eine wesentlich Rolle zu.

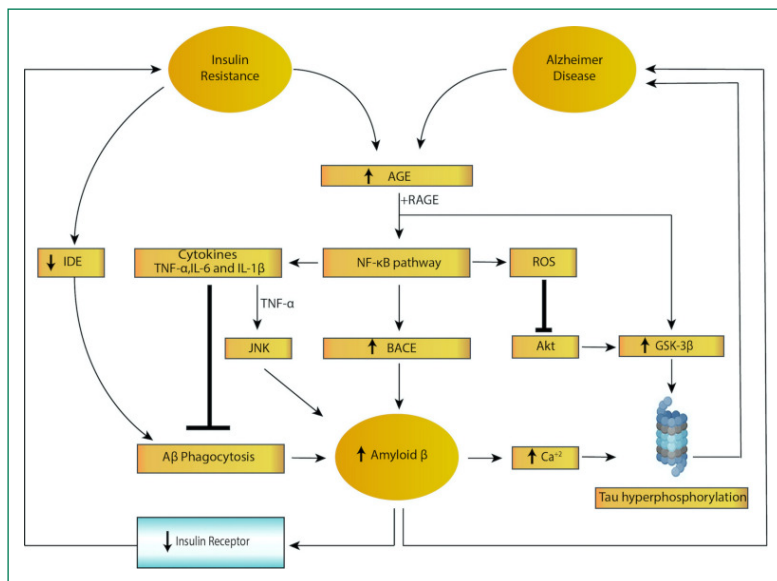


Abb. 1 Feed-Forward-Schleife von Insulinresistenz und Alzheimer-Krankheit [nach Wei Z, Koya; J, Reznik]: Sowohl die Insulinresistenz als auch die Alzheimer-Krankheit führen zur Aktivierung des Kernfaktors Kappa B (NF- κ B), einer erhöhten Zytokinsekretion und einem Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), was zu einer erhöhten B-Amyloid und Tau-Hyperphosphorylierung führt. Darüber hinaus senkt die Insulinresistenz den Spiegel des Insulins abbauenden Enzyms (IDE), was zu einer beeinträchtigten Amyloid- β -Phagozytose führt. Höhere B-Amyloid führen wiederum zu einer verminderten Expression des Insulinrezeptors, was zu einer Insulinresistenz führt und einen Teufelskreis in Gang setzt“ [36].

4. Insulinresistenz – Diabetes mellitus Typ 2

Wenn über 80 % der Patienten mit MA eine Insulinresistenz (mit erhöhter Serumglucose und erhöhten Insulinspiegeln) oder gar schon einen Typ-2-Diabetes aufweisen, lässt dies vermuten, dass ein Zusammenhang der pathogenen Mechanismen einer Insulinresistenz und MA besteht. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass der Insulinresistenz bei der Entstehung [26, 27, 28] des MA ebenfalls eine nicht zu unterschätzende Rolle zukommt. An einem Diabetes mellitus erkrankt zu sein, erhöht das Risiko einen MA zu entwickeln statistisch um ca. das Zweifache [29]. Das entspricht ca. der Risikohöherung durch das Vorhandensein eines APOE4 Allels.

Auch Epidemiologische Studien zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und dem Diabetes mellitus Typ 2 [30, 31, 32]. Bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte gegenüber Erwachsenen ohne diesen über einen Zeitraum von fünf Jahren hinweg doppelt so häufig ein kognitiver Rückgang diagnostiziert werden [33, 34].

Insulinresistenz für zu folgenden Merkmalen [35]

- erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies
- oxidativer Stress dieser führt zur Fehlregulierung der Glykogensynthasekinase 3- β (GSK-3 β) – dies führt zu erhöhten Blutzuckerwerten und zu einer erhöhten Tau-Phosphorylierung führt (siehe auch 2.)
- Gefäßschädigung (siehe auch 2. und 3.)
- Neuroinflammation (siehe auch 2. und 3.)
- Ablagerung des B-Amyloid (siehe auch 2.)
- Sowohl Insulin als auch B-Amyloid-Protein werden durch das Insulin abbauende Enzym (IDE) metabolisiert. Defekte in diesem Enzym sind die Grundlage für einen starken Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und MA.

Vor diesem Hintergrund stellt die Vermeidung und die frühmögliche Bekämpfung einer Insulinresistenz einen wichtigen protektiven Faktor dar. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass derzeit sicher über 40 % der amerikanischen Bevölkerung insulinresistent sind [37], wird das Ausmaß des Problems deutlich. Die CDC weist im Jahre 2022 einen Anteil von 11,3 % der amerikanischen Bevölkerung als Typ-2-Diabetiker aus (davon 23 % noch nicht diagnostiziert). In Bezug auf die Insulinresistenz weist die CDC bei den über 18-Jährigen einen Prozentsatz von 38 % und den über 65-Jährigen von 48,8 % aus [38]. D.h., dass sogar ca. 50 % der amerikanischen Bevölkerung auf dem Weg in den Diabetes mellitus Typ 2 oder bereits erkrankt ist.

Eine beginnende Insulinresistenz sollte somit möglich frühzeitig aufgedeckt werden. Dies gelingt aber kaum mit der Bestimmung des Nüchternblutzuckers, da dieser durchaus noch normal sein kann, dieser Normalwert aber nur durch deutlich erhöhte Insulinwerte erreicht werden kann. Mindestens ist die Bestimmung des HOMA-Index (der den Nüchtern-glucosewert in Beziehung zum Insulinspiegel setzt), besser noch ein oraler Glucosebelastungstest mit gleichzeitiger Insulin- und C-Peptidbestimmung zu fordern. Auch die Bestimmung des HB1AC kann bereits Anlass zur weiteren Diagnostik geben. Allerdings setzt auch der HB1AC-Wert keinen Bezug zum Insulinspiegel und erkennt eine noch kompensierte Insulinresistenz nicht. Auch die Bestimmung des Quotienten von Triglyceriden zu HDL kann einen wichtigen Hinweis auf eine Insulinresistenz [39] geben.

Zeigt sich eine Insulinresistenz, bestehen durch die Einschränkung der Kohlenhydrataufnahme eine erste wirkungsvolle Möglichkeit der Einwirkung. Da die primäre Ursache der Insulinresistenz im Skelettmuskel (größter Speicher für Glukose) genauer in der Fetteinlagerung innerhalb der Muskelzellen zu liegen scheint

und dieser im Wesentlichen durch einen sitzenden Lebensstil und zu geringe sportliche Bewegung entsteht, ergibt sich mit der Aufnahme eines gezielten Trainings eine notwendige und weitere wirkungsvolle Einflussmöglichkeit.

Dieses Training sollte sowohl ein Ausdauer-, als auch zwingend ein Muskelstärke und -hypertrophietraining beinhalten. Da der Skelettmuskel den größten Speicher für Kohlenhydrate darstellt, kann das Speichervolumen durch Erhöhung der Muskelmasse erhöht werden und ist dann in der Lage größere Blutzuckermengen abzapfen.

Eine weitere Möglichkeit der Einflussnahme ergibt sich durch die insulinunabhängige Blutzuckeraufnahme des Muskels. So kann der Muskel seine insulinunabhängige Glucoseaufnahme unter Anspannung um ein Vielfaches erhöhen. Dies erfolgt über einen vom Insulin unabhängigen Mechanismus, welcher die Translokation der GLUT-4-Transporter durch die muskuläre Anspannung anregt und in seinem Ablauf derzeit noch weitgehend unverstanden ist [40].

Das kann durch ein unmittelbar an die Mahlzeit anschließendes Bewegungstraining zur raschen Absenkung des Blutzuckerwertes genutzt werden (nach dem Essen sollst du 1.000 Schritte tun ...). Wichtig hierbei ist, dass die Trainingsintensität im sicher aeroben Bereich (Laktat unter 2 mmol/l) ca. in der Zone 2 [41] liegt, da es bei darüberliegenden Trainingsintensitäten zu einem trainingsbedingten Anstieg des BZ kommt.

Neben zahlreichen bekannten positiven Effekten an fast allen Organsystemen stellt die Vermeidung, Bekämpfung und Rückführung der Insulinresistenz eine relativ einfache und wirkungsvolle Intervention auch zur Reduktion des MA-Risikos dar.

Ein weiterer Aspekt zur Vermeidung und Bekämpfung der Insulinresistenz sind die zahlreichen Wirkungen des Insulins im Gehirn.

In den meisten Regionen des Gehirns befinden sich Insulinrezeptoren, die nicht der Glukoseaufnahme dienen, da die Zellen des Gehirns im Gegensatz zu anderen Körpergeweben nicht vom „Türöffner“ Insulin abhängig sind [42], sondern die Glukosetransportern GLUT-3 in Neuronen und GLUT-1 in Astrozyten die Glucoseversorgung sichern. Im Wesentlichen ist der Glukosemetabolismus im Gehirn damit insulinunabhängig. Ausnahme hiervon jedoch stellen einige Neuronen z. B. im Hippocampus und im Cerebellum dar, welche GLUT4 und damit insulinabhängige Glukosetransporter aufweisen.

Insulin hat im Gehirn andere wichtige Funktionen, so stellt es einen bedeutenden neurotrophen und neuroprotektiven Faktor für das Gehirn [43] dar, der das neuronale Wachstum und Überleben fördert. Eine nachlassende (Insulinresistenz) oder ausbleibende Insulinwirkung beeinträchtigt die kognitiven Leitungen und die Widerstandskraft der neuronalen Strukturen [44, 45].

5. Alternative Brennstoffe – Glucose – Ketone – Laktat

Wenn Alzheimer und andere Demenzformen mit der Schwierigkeit einhergehen die Gehirnzellen nicht mit ausreichend Glukose und damit mit Energie zu versorgen, kommen alternative Brennstoffe in Focus der Betrachtung.

5.1. Ketone

Wenn auch der neuronale Glukosestoffwechsel bei MA beeinträchtigt ist, ist die Fähigkeit der Neuronen Ketone (3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat) aufzunehmen und als Energielieferant zu nutzen, nicht beeinträchtigt [47]. So können Ketone einen Teil der Energie, welche Glukose liefert, ersetzen [48]. Hierbei zeigen sich bestimmte Gehirnbereiche sehr gut in der Lage, Ketone als Brennstoff zu nutzen, andere Bereiche können demgegenüber nicht in diesem Maße

Energie aus Ketonen gewinnen und sind daher mehr auf Glukose angewiesen (siehe oben).

Trotz dieser Einschränkung scheint jedoch eine Ernährung, welche zumindest zeitweise eine leichte Ketose erzeugt (am Besten in der Kombination mit sportlicher Betätigung) ein vielversprechender Ansatz zu sein. So konnte z. B. eine Studie bestätigen, dass drei Monate regelmäßiges Laufen auf dem Laufband den Glukosestoffwechsel bei AD-Patienten nicht verbesserte, aber stattdessen die Ketonaufnahme und -verwertung steigerte [50].

Eine solche Ketose kann nach Isaacson [52, 52] durch die Reduktion der Kohlehydrataufnahme auf ca. 100 g/Tag und einer Nahrungskarenz von ca. 12–16 h erreicht werden. Es ist dies also keine strenge ketogene Ernährung, welche mit einer Aufnahme von max. 30–40 g Kohlehydraten einhergeht. Eine solche ketogene Ernährung, welche sich beispielweise in der Behandlung von epileptischen Kindern außerordentlich bewährt hat, ist jedoch zum einen schwer dauerhaft einzuhalten und würde auch die metabolische Flexibilität, also die Nutzung aller möglichen Brennstoffe, kompromittieren.

Weiter kann die Ketonbildung durch die Aufnahme von mittellangen Fettsäuren (MCT) erhöht werden. MCT haben die besondere Eigenschaft selbst bei

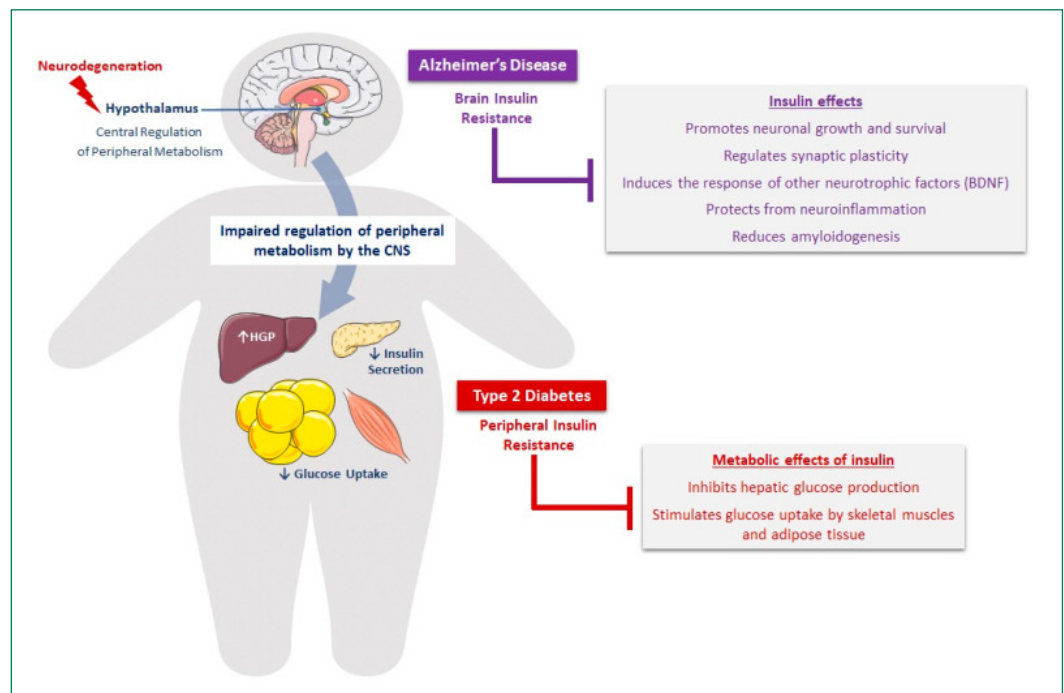


Abb. 3 Typ-2-Diabetes mellitus und Alzheimer-Krankheit: Defekte Insulinsignalisierung als wichtiger molekularer Mechanismus, der T2D und AD verbindet. Die Pathophysiologie von T2D impliziert eine periphere Insulinresistenz, die zu einer verminderten Glukoseaufnahme durch Skelettmuskeln und Fettgewebe und einer erhöhten hepatischen Glukoseproduktion (HGP) führt. Da Insulin ein wichtiger neurotropher und neuroprotektiver Faktor ist, würde eine Insulinresistenz im Gehirn zur Pathogenese von AD beitragen. Umgekehrt führt die im Hypothalamus auftretende Neurodegeneration zu einer gestörten Regulierung des peripheren Stoffwechsels und einer fehlerhaften Insulinsekretion durch die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse“ [nach Hamz  R et.al.]

Anwesenheit von Kohlenhydraten in Ketone umgewandelt zu werden. Obgleich es sich um gesättigte Fettsäuren handelt, sind diese von den langkettigen gesättigten Fettsäuren und deren potenziell ungünstigen Auswirkungen (bei zu hohen Spiegel) zu unterscheiden. Auch die Gabe von Ketonen als Supplement stellt – vor allem zu Beginn der Ernährungsumstellung – eine sinnvolle Ergänzung dar.

MA wird zumindest teilweise durch chronischen, fortschreitenden Energiemangel der speziell auf ein Glukosedefizit im Gehirn zurückzuführen ist, verschlimmert (wenn nicht sogar dadurch verursacht). Der Versuch, das kognitive Defizit frühzeitig mittels einer ketogenen Intervention zu behandeln zeigte sich in klinischen Studien als sicher, ethisch und wissenschaftlich fundiert [53, 54, 55].

Hinzukommt, dass die Verwertung von Ketonen gegenüber Glucose effizienter abläuft und unter geringerer ROS Entstehung einhergeht.

5.2. Laktat

Laktat stellt einen weiteren Brennstoff für die Gehirnzelle dar. Wenn bislang häufig der Ansicht gefolgt wurde, das Laktat ein Abfallprodukt des anaeroben Stoffwechsels darstellt und gerade noch im Cori-Zyklus der Leber in Glucose umgesetzt werden kann, aber auf Grund seiner sonstigen Wirkungen eher zu vermeiden sei, zeigte sich, dass Laktat als einen außerordentlichen wichtigen Brennstoff in vielen Bereichen des Körpers (u.a. Brooks, van Gemert et al. [56, 57]) darstellt. So sind entsprechend trainierte Menschen in der Lage, das (vor allem) in den Fast-Twitch-Fasern des Muskels entstehendes Laktat in erheblichem Umfang in den Slow-Twitch-Fasern zu verbrennen, ohne dass dieses Laktat den Muskel verlässt und im Blut erscheint (intramuskulärer Laktatshuttle). Weiter kann das Myokard aus Laktat Energie erzeugen. Vermutlich nimmt sogar das Gehirn eine besondere Stellung bei der Energieerzeugung aus Laktat ein. Van Gemert et.al. zeigten in ihrer Übersicht, dass Laktat eine wirkungsvolle und schnelle Energiequelle für das erwachsene Gehirn ist [58].

Im Rahmen von Hirntraumata kommt es durch das Trauma zu einer massiven Glucoseverwertungsstörung des Gehirns, welche die traumatischen Schäden weiter intensiviert. Wenn es intensivmedizinisch relativ einfach gelingt, den Blutglucosespiegel dieser Patienten auf normale bis hochnormale Werte zu bringen, ist dies eben durch die Verwertungs-, Aufnahmestörung der Glucose an der Gehirnzelle nicht oder nur wenig wirksam. Ein ähnlicher Prozess wie wir ihn bei verschiedenen Demenzformen und auch beim MA sehen. In der Traumatologie erfolgt in zunehmendem Maße der Einsatz von Laktat, um die Situation beim Hirntrauma zu verbessern und dem Gehirn den „Ersatzbrennstoff

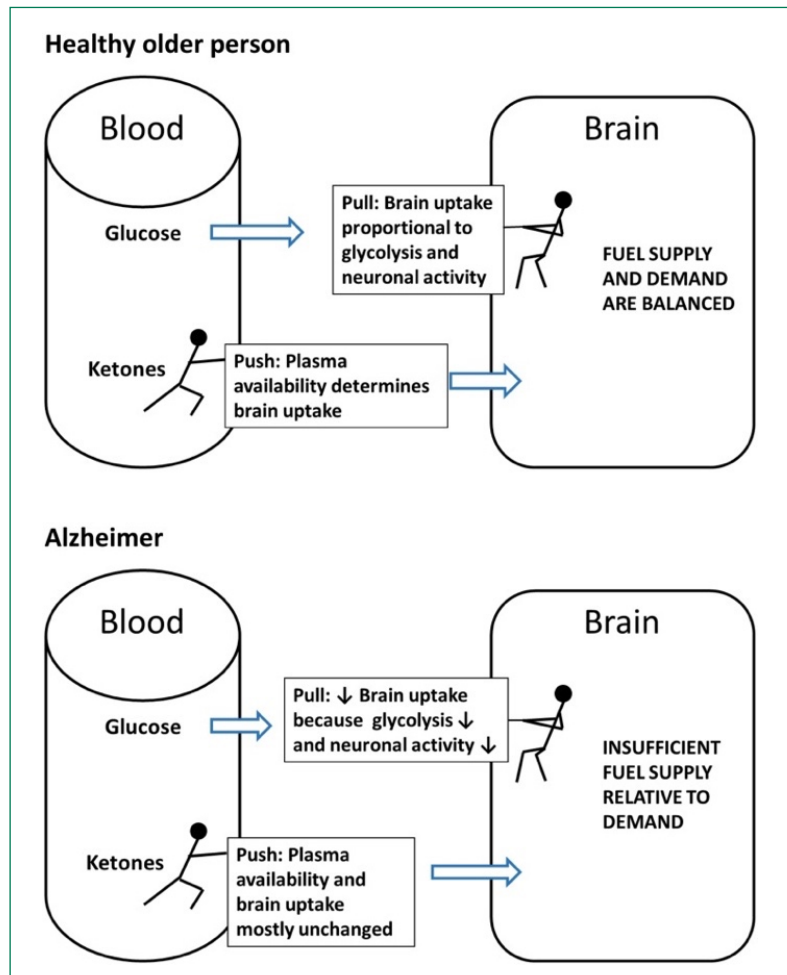


Abb. 4 Der gegensätzliche „Push-Pull“-Mechanismus der Energieversorgung des Gehirns. Glukose wird als Funktion des Stoffwechselbedarfs des Gehirns während der neuronalen Aktivierung aus dem Blut ins Gehirn gezogen. Unter normalen Bedingungen (ausgenommen Insulinresistenz) werden Ketone direkt proportional zu ihrer Plasmakonzentration und unabhängig vom Plasmaglukosespiegel aus dem Blut in das Gehirn gedrückt [nach Cunnane SC, et al.] [49].

Laktat“, welcher trotz des Traumas aufgenommen und verbrannt werden kann, anzubieten [59].

Da Laktat auch noch eine vasodilatatorische Wirkung hat, stellt sich auch die Frage, ob ggf. eine erhöhte Durchblutung erreicht werden kann. Hierzu sind die derzeitigen Studien zum Teil widersprüchlich, es wird in einigen Studien auch ein Steel-Effekt beschrieben, bei dem es durch die Vasodilatation in bestimmten Bereichen zu einer Perfusionsabnahme in den stärker betroffenen Hirnteilen kommen soll [60].

Wenn auch dieser Laktatbasierte Ansatz nicht unmittelbar mit Ernährung in Zusammenhang steht, sollte er an dieser Stelle Erwähnung finden. Es stellt sich insbesondere vor dem Hintergrund des Laktats als Brennstoff die Frage, ob die Erzeugung von Laktat durch eine anaerobe Glykolyse nicht einen Benefit in der Prävention und der Behandlung des MA stellen kann und ob der unbestritten positive Effekt körperlicher Aktivität nicht auch (neben der Wirkung

bestimmter Myokine wie IL6, IL15, BDNF, Irisin, VEGF, IGF1, etc.) auf einer Wirkung des Laktats beruht und das Laktat letztendlich nicht auch als ein Myokin gesehen werden muss.

6. Supplementation – B Vitamine – MCT – Omega-3-Fettsäuren

In Bezug auf eine Supplementation sind zahlreiche Stoffe in der Diskussion. Da die Diskussion aller dieser den Rahmen sprengen würde, soll eine Beschränkung auf bestimmte B-Vitamine zur Senkung des Homocysteinämie, die Verabreichung von MCT-Öl zur Erhöhung der Ketone und die Gabe von Omega-3-Fettsäuren beschränkt bleiben:

6.1. Vitamin B12, B6, B9, Folsäure

Die Homocysteinämie stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung des MA dar. So steigt das Risiko einer Demenzerkrankung, insbesondere eines MA bei einem Homocystein-Spiegel im 4. Quartil gegenüber einem Homocystein-Spiegel in den Quartilen 1 bis 3 um das 1,9-fache (und entspricht damit dem Vorliegen eines APOE4-Allels). Eine Erhöhung des Homocystein-Wertes um $5 \mu\text{mol/l}$ führt zu einer Risikozunahme von ca. 40 %. Bei Homocystein-Spiegeln oberhalb von $14 \mu\text{mol/l}$ Risiko verdoppelte sich das Risiko, eine Alzheimer-Erkrankung zu entwickeln [61].

Da es in den meisten Fällen durch eine Supplementation von B12, B6 und B9-Folsäure gelingt, die Homocysteinwerte deutlich zu senken, sollte zum einen eine regelmäßige Bestimmung des Homocystein erfolgen und bei Werten über $10\text{--}12 \mu\text{mol/l}$ mit einer Supplementation begonnen werden. Im Rahmen der

Supplementation sind dann der Homocysteinwert und die Werte für B12, B6 und B9 zu überprüfen.

6.2. MCT-Öl

Die Gabe von MCT-Öl ist in der Lage, unabhängig der Kohlenhydratzufuhr den Ketonkörperspiegel zu erhöhen. In Zusammenhang mit den Ausführungen unter 5.1. bietet sich dies an. Eine einschleichende Gabe ist zu empfehlen, da es insbesondere zu Beginn der Supplementation zur Diarrhoe kommen kann, was bei Frauen eher und häufiger auftritt. Als Maßstab für einer Überdosis kann die Diarrhoe dienen.

6.3. Omega-3-Fettsäuren

Oxidative Schäden stellen einen weiteren kritischen Faktor in der Entstehung und Entwicklung des MA dar, so treten oxidative Schäden bereits in den frühen klinischen Stadien des MA auf [62, 63, 64]. Zu nennen sind u.a. die Oxidation der Membranfettsäuren mit der Folge einer Funktionsstörung.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Omega-3-Fettsäuren diese Lipidperoxidation, aber auch die ROS-Erzeugung reduzieren und gleichzeitig die Werte von Glutathion Peroxidase (Gpx), reduziertem Glutathion (GSH), Superoxiddismutase (SOD) und Katalase erhöhen [65, 66, 67]. Katalase, SOD und Gpx stellen wichtige und wirkungsvolle Enzyme im Rahmen der Verminderung/ Bekämpfung des oxidativen Stresses dar. Da Nervengewebe aufgrund seines hohen Fettanteils besonders anfällig für die Lipidperoxidation ist, wirken sich die positiven Auswirkungen einer Omega-3-Erhöhung dort besonders protektiv aus [68]. Im Hippocampus (der Teil des Gehirns, in welchem die Bil-

| N° Patients | Population Characteristic | Type and Dose Supplementation | Exposure Period | Results |
|-------------|---|---|-----------------|---|
| 5386 | AD 37 Rotterdam Study The Netherlands | Semiquantitative food frequency questionnaire | 2.1 years | Fish consumption, an important source of omega-3 PUFA, was inversely related to incident dementia, in particular to Alzheimer's disease. |
| 815 | AD 131 Chicago Health and Aging Project USA | Food frequency questionnaire | 3.9 years | Dietary intake of omega-3 PUFA and weakly consumption of fish may reduce the risk of Alzheimer's disease. |
| 2233 | AD 190 Cardiovascular Health Cognition Study (CHCS) USA | Food frequency questionnaire | 5.4 years | Consumption of fatty fish more than twice per week was associated with a reduction in the risk of Alzheimer's disease by 41%. |
| 488 | AD not reported The Framingham Heart Study USA | Semiquantitative food frequency questionnaire | 9.1 years | Plasma DHA level was associated with a significant 47% reduction in the risk of developing all-cause dementia. |
| 8085 | AD 183 Three-City cohort study France | Food frequency questionnaire | 3.48 years | Frequent consumption of fruits and vegetables, fish, and omega-3 rich oils may decrease the risk of dementia and Alzheimer's disease, especially among ApoE ε4 noncarriers. |
| 5395 | Rotterdam Study The Netherlands | Semiquantitative food frequency questionnaire | 9.6 years | In the cohort with moderate consumption of fish and omega-3 PUFAs these dietary factors did not appear to be associated with long-term dementia risk |
| 923 | AD Rush Memory and Aging Project USA | Semiquantitative food frequency questionnaire | 4.5 years | High adherence to all three diets may reduce AD risk. |

Abb. 5 Epidemiologische Studien (Aufstellung nach Avallone et al.): Prospektive epidemiologische Studien, die in den Niederlanden, den USA und Frankreich durchgeführt wurden, stützen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen geringer Fisch- und/ oder geringer DHA-Aufnahme und MA. Die meisten der sieben veröffentlichten prospektiven Studien zeigen, dass eine erhöhte Aufnahme von Fisch- oder Omega-3-PUFA das MA-Risiko senkt [73].

dung und Aufrechterhaltung von Gedächtnisinhalten erfolgt) von Ratten konnte eine Neuroprotektion nach Omega-3-Fettsäuren-Supplementierung gezeigt werden [69].

Alle diese Ergebnisse und Zusammenhänge legen nahe, dass Omega-3-Fettsäuren ein potenzielles Prophylaktikum und Therapeutikum gegen MA sind [70]. Dies wird durch prospektive epidemiologische Studien, aus den Niederlanden, den USA und Frankreich, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen geringer Fisch- und/ oder geringer DHA-Aufnahme und MA fanden, lediglich gestützt. Trotz der Tatsache, dass es sich um epidemiologischer Studien handelt zeigen doch die meisten dieser Studien, dass eine erhöhte Aufnahme von Fisch- oder Omega-3-PUFA das MA-Risiko senkt [71].

Exemplarisch hierfür sei aus der Framingham Heart Study zitiert:

„Zusammenfassend konnten wir in einer Kohorte von demenzfreien Teilnehmern der Framingham Heart Study im Alter von 65 Jahren und älter beobachten, dass diejenigen mit einem Ausgangsanteil von RBC DHA (Erklärung: Anteil von DHA in der Membran von Erythrozyten= repräsentativ für die DHA-Konzentration der ca. 120 vergangenen Tage) über 6,1 % (oberstes Quintil) fast das halbe Risiko hatten, an MA zu erkranken und schätzungsweise 4,7 zusätzliche Lebensjahre ohne MA im Vergleich zu denen mit einem Erythrozyten-DHA-Wert unter 3,8 % (unteres Quintil) erlebten. Darüber hinaus beobachteten wir einen Trend zu einem stärkeren Zusammenhang zwischen RBC-DHA und Demenzrisiko bei APOE4-Trägern im Vergleich zu Nichtträgern, ein Befund, der weiterer Forschung bedarf. Unsere Ergebnisse, die mit einer wachsenden experimentellen Forschungsgrundlage übereinstimmen, legen nahe, dass eine erhöhte DHA-Zufuhr eine sichere und kosteneffektive Strategie zur Prävention von AD in bestimmten Bevölkerungsgruppen sein könnte [72].“

Beim Durchfließen der Kapillaren muss der Erythrozyt in der Lage sein, sich so zu verformen, dass er ca. die Hälfte seines normalen Durchmessers einnimmt. Da ein höherer Anteil von Omega 3-Fettsäuren in den Zellmembranen deren Verformbarkeit und somit deren Fluidität [74] erhöht, könnte auch das ein Faktor sein, welcher die Sauerstoffversorgung insbesondere in Regionen mit bereits geschädigten Mikrogefäßen positiv beeinflusst.

7. Darmmikrobiom

Die Verbindung von Darm und Gehirn ist hinreichend beschrieben – auch wenn wir derzeit nur einen groben und noch unvollständigen Einblick in diese Zusammenhänge haben. Der Zusammenhang zwischen

einem kompromittierenden Darmmikrobiom und der geistigen Leistungsfähigkeit konnte in zahlreichen Studien unter verschiedensten Versuchsanordnungen gezeigt werden [75, 76, 77, 78]. Durch Einnahme hochprozessierter Nahrungsmittel, d.h. einer Ernährung mit hohem Anteil gesättigter, langkettiger Fettsäuren, hohem Zuckergehalt, hohem Anteil von Transfetten und wenig Anteilen von unverdaulichen Faserstoffen kommt es sehr schnell zu einer ungünstigen Veränderung des Darmmikrobioms. Bei Mäusen konnte eine solche Kost innerhalb von bereits 24 h das Darmmikrobiom deutlich verändern [79].

Die Dysbiose ist das Resultat einer wie oben beschriebenen Ernährung, welche dann in der Regel noch durch unphysiologisches Essen verstärkt wird. Hier sind insbesondere die nicht ausreichende mechanische Zerkleinerung der Nahrung durch zu geringes Kauen, zu häufige Nahrungsaufnahme, welche dem Darm keine Phasen der Reinigung ermöglicht, Nahrungsaufnahme in vegetativ ungünstigen Situationen, in denen eine zu hohe Sympathikusspannung die Bereitstellung von Verdauungsenzymen, aber auch die Steuerung der Magen- und Darmperistaltik kompromittiert, zu nennen. In der Folge kommt es zur unvollständigen Resorption der Nährstoffe im Dünndarm und damit zum Übertritt von Nahrungsbestandteilen in den Dickdarm, welche physiologisch (d. h. wenn die Resorption bereits im Dünndarm abgeschlossen ist) dort nicht vorgesehen ist. Durch diese in den Dickdarm gelangenden Nahrungsbestandteile (unresorbierten Eiweiße und Kohlenhydrate) kommt es zu einer Veränderung der bakteriellen Besiedlung (Mikrobiom). Es vermehren sich Bakterien, welche zur (Eiweiß-)Fäulnis bzw. zur Gärung vor allem im Dickdarm z.T. auch bereits im terminalen Ileum führen (bei bestehenden small intestinal bacterial overgrowth – SIBO). Durch die eiweißbedingte günstige Ernährungslage für diese proteolytischen Bakterien kommt es zur Überwucherung der physiologischen Flora. Die bei der bakteriellen Eiweißumsetzung entstehenden Fäulnisendprodukte (Phenole, Indole, aromatische-, aliphatische Amine, Polyamine wie z. B. Kadaverin und Putreszin, Nitrosamine, Formaldehyd aus Methanol, hochmolekulare Alkohole, Fuselöle etc.) wirken zum großen Teil zytotoxisch, hepatotoxisch, hämatotoxisch, immunotoxisch, neurotoxisch, mutagen, karcinogen bzw. kokarcinogen [80]. Es kommt zur intestinalen Autointoxikation, einem Phänomen, welches bereits 1887 erstmals durch den Franzosen Bouchard beschrieben und von vielen anderen bestätigt und weiter belegt werden konnte [81].

Sowohl diese in der Autointoxikation entstehenden Gifte, aber auch das sich durch diese Zusammenhänge verändernde Darmmikrobiom [82, 83], stellen einen weiteren Risikofaktor in der Entstehung des MA dar. Somit stellt die Bekämpfung der Fehlverdauung

(bei der die Fehlernährung lediglich nur ein Teil des Problems ist), einen weiteren Handlungsansatz dar. In diesem Zusammenhang bieten die von F. X. Mayr [84] bereits vor 100 Jahren beschriebenen Grundsätze eine gute Basis. Durch die primäre Säuberung des Darms, der gleichzeitig erfolgenden Schonung des Darms durch eine sehr uniforme leicht verdauliche Kost, der gleichzeitigen Schulung hinsichtlich oben beschriebener Zusammenhänge und der Anleitung zur Ernährungsumstellung und Veränderung der Nahrungsaufnahme gelingt es diesen Zustand deutlich bessern oder sogar zu beseitigen.

In diesem Zusammenhang ist auch auf die butyratbildenden Bakterien des Darms besonders einzugehen:

7.1. Butyrat

Butyrat stellt eine kurzkettige Fettsäure dar, welche zahlreichen Wirkungen im Rahmen des MA entfalten kann. So dient sie der Ernährung der Enterozyten und damit in gewisser Weise auch der Vorbeugung einer Hyperpermeabilität des Darms (s.a. 3.), Butyrat wirkt über zahlreiche Transmitter [85] (PGC-1 α , CPT1, PPARs) auf die Mitochondrien und deren Leistungsfähigkeit und es scheint neben den mitochondrialen positiven Effekten auch eine Wirkung auf die Neuroinflammation und die B-Amyloidbildung zu entfalten. Marizzoni et.al. konnten zeigen, dass das B-Amyloid in einem positiven Zusammenhang mit dem LPS-Spiegel (siehe auch 3.) jedoch in einem negativen Verhältnis zum Butyratspiegel und dem entzündungshemmenden Zytokin IL10 steht [86]. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass die Mikroglia-vermittelte Neuroinflammation durch das Butyrat abgeschwächt, werden konnte [87].

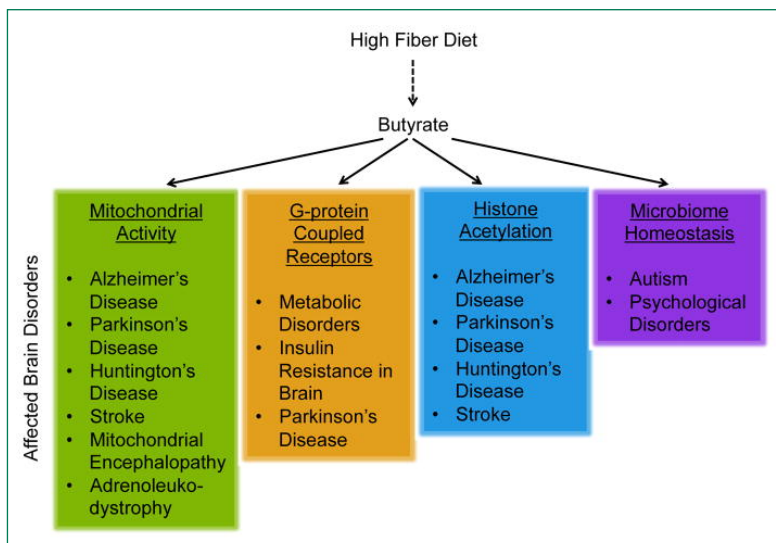


Abb. 6 Wirkungen von Butyrat auf die Gehirngesundheit und diverse neurologische Störungen Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, Neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? [95]

Butyrat ist primär kein mit der Nahrung zugeführter Nährstoff, sondern wird im Darm von Bakterien (den sog. Buttersäure- bzw. Butyratbildnern) gebildet. In einem gesunden Darm befinden sich über 20 verschiedene Butyrat-bildende Bakterienarten, die sich darüber hinaus auch aufgrund dieser Vielzahl wechselnden Umweltbedingungen gezielt anpassen können [88], hier sind im Wesentlichen zu nennen:

- Bacteroides
- Bifidobacterium
- Eubacterium
- Faecalibacterium
- Prevotella

Das Substrat für die bakterielle Butyratbildung und andere kurzkettige Fettsäuren SCFA (Acetat, Propionat) stellen komplexe Kohlenhydrate dar, welche nicht im Dünndarm resorbiert werden können.

Diese unresorbierbaren komplexen Kohlenhydrate werden im Dickdarm durch o.g. Bakterien in Butyrat und weitere SCFA umgewandelt, die hierbei entstehenden gasförmigen Substanzen (Gasotransmitter) wie Kohlendioxid, Methan und Wasserstoff, Schwefelwasserstoff u.v.m. spielen eine weitere Rolle in der Kommunikation zwischen Darm, Mitochondrien [89] und Hirn [90].

Diese SCFA dienen auch der Senkung des Darm-pH-Wertes in den saureren Bereich und verhindern dadurch Eiweißfäulnis und die Ansiedelung pathogener Keime.

An dieser Stelle fügt sich das oben Beschriebene zusammen: Die Erhaltung der Darmbarrierefunktion bedingt vitale Enterozyten, die Vitalität der Enterozyten wiederum hängt von deren mitochondrialen Energieherstellung ab, die Energieherstellung wiederum hängt von der Menge des im Darm gebildeten Butyrat ab. Die Resorptionsleistung der Enterozyten und damit die Bereitstellung der notwendigen Brenn- und Betriebsstoffe für die Körpermitochondrien ist eine energieabhängige Leistung der Enterozyten und somit ebenfalls vom Butyrat abhängig. Insofern stellt das Butyrat den zentralen Stoff dar, welcher beide Funktionen (Darmbarriereerhalt und Resorptionsleistung) ermöglicht und aufrechterhält.

Über die Darnebene hinaus hat das Butyrat und die SCFA protektive Wirkungen auf die Neuroinflammation und die B-Amyloidbildung.

Es zeigt sich, dass Butyrat die [91]

- mitochondriale Atmung und damit Energiebereitstellung erhöht
- Insulinempfindlichkeit erhöht
- Muskelfunktion verbessert

- Fettverbrennung erhöht
- oxidativen Stress und Entzündungen vermindert
- Barrierefunktion des Darmepithels verbessert
- aktive Resorption von Brenn- und Betriebsstoffen im Darm erhöht
- Mitochondrien-Funktion durch Mitophagie verbessert
- Neuroinflammation reduziert [92]
- B-Amyloidbildung reduziert [93]

Da nur hier nur einige wenige Effekte des Butyrats aufgezeigt werden können, sei als Hinweis auf weiter vorgeschlagene Mechanismen für die Wirkungen von Butyrat auf sowohl auf die Gehirngesundheit als auch diverse neurologische Störungen [94] in Abb. 6 angeführt.

Vor diesem Hintergrund scheint die Aufnahme einer an löslichen Fasern reichen Kost auch in der Entwicklung des MA risikomodifizierende Effekte zu entfalten. Dies kann durch eine entsprechende Kost erfolgen. Wobei zu berücksichtigen ist, dass der Anteil der Fasern z. B. in Gemüse gegenüber den ursprünglichen Wildformen und anderen Lebensmittel systematisch und künstlich gesenkt wurde, da dies nicht unseren bevorzugten Geschmacksempfindungen entspricht. Somit ist neben der gezielten Erhöhung des Anteils an resistenter Stärke aber auch an eine Supplementation von Faserstoffen zu denken.

Es empfiehlt sich eine einschleichende Supplementation: Bewährt hat sich der langsame Beginn mit Akazienfasern, welche im Verlauf der Supplementation durch weitere Faserstoffe wie Psyllium, Inulin, Basillikumsamenpulver u.v. mehr ergänzt werden können. Häufig ist zu beobachten, dass die Patienten aufgrund ihres anfänglich sehr eingeschränkten Vermögens diese Faserstoffe zu verarbeiten, über Blähungen und dadurch verursachte Übelkeit klagen. Das ist ein sicheres Zeichen zur Dosisreduktion. Die weitere langsam einschleichende Gabe fermentierter Lebensmittel kann den Vorgang positiv begleiten, hier etwa teelöffelgroße Gaben des Saftes fermentierter Lebensmittel (z. B. Sauerkrautsaft). Im Rahmen einer Supplementation erscheint mindestens zu Beginn auch die direkte Gabe von Butyrat als Supplement überlegenswert.

8. Orale Gesundheit und Alzheimer

Porphyromonas gingivalis, ein Keim, welcher für die Entwicklung der Zahnfleischentzündung verantwortlich ist, konnte auch im Gehirn von Alzheimer-Patienten gefunden werden. Auch wurden toxische Proteasen des Keims (das Gingipains) im Gehirn der Erkrankten gefunden. Es wurde sogar eine Korrelation zwischen der Konzentration des Gingipains und der Menge des Tau-Proteins gefunden [96].

Bei Mäusen, welche man oral mit *P. gingivalis* infizierte, konnten sowohl eine anschließende Besiedlung des Gehirns als auch eine Erhöhung von A β 1 [97], einem Bestandteil der Tau-Proteine und der Amyloid-Plaques nachgewiesen werden. Sowohl in vitro als auch in vivo wurde die neurotoxische Wirkung, welche durch die Einwirkung Gingipains auf das Tau-Protein entsteht, nachgewiesen [98].

Niedermolekulare Inhibitoren, die die Gingipainbildung hemmen, reduzierten die Bakterienlast und die Neuroinflammation im Hippocampus [99, 100]. Daher besteht derzeit sogar die Hoffnung, dass Gingipain-Inhibitoren in der Zukunft für die Behandlung der Hirnbesiedelung und Neurodegeneration durch *P. gingivalis* bei MA wertvoll sein könnten [101].

Der Zusammenhang zwischen der Besiedelung mit *P. gingivalis* und MA könnte ein weiterer Baustein in der polykausalen Entstehung der Krankheit darstellen und bietet vermutlich eine zusätzliche Möglichkeit zur Prävention/Bekämpfung von MA [102].

Die Bekämpfung bzw. Vermeidung der bakteriellen Gingivitis bringt unbestreitbar weitere Vorteile mit sich und ist relativ einfach durch eine konsequente Mund- und Zahnhygiene zu erreichen.

9. Zusammenfassung und Empfehlung

Die Entwicklung des MA erscheint polykausal. Auch wenn die genaue Pathophysiologie noch nicht vollständig verstanden ist und differenziert diskutiert wird, stehen neben einer genetischen Disposition (bis hin zu deterministischen Genen) aber ganz wesentlich der Lebensstil und damit auch Ernährungs- und Verdauungsgewohnheiten in einem Zusammenhang. Es sollte das Ziel sein, diese in Zusammenarbeit mit dem Patienten und dessen Bereitschaft und Möglichkeiten zu optimieren. Selbst wenn es zu einigen der Empfehlungen derzeit noch keine betonharte Evidenz gibt, so wirken sie doch auch nachweislich auf andere chronische sogenannte „Zivilisationskrankheiten“ positiv.

9.1. Bekämpfung der Hyperpermeabilität des Darms

Hier bietet die F. X. Mayr-Medizin eine gute und relativ einfache Methode die Darmgesundheit zu verbessern und wiederherzustellen. Weiter erscheint eine faserreiche Ernährung/Supplementation zur Erhöhung des Anteils Butyrat-bildender Bakterien und damit des Butyrats sinnvoll und wichtig. Das kann durch entsprechende Ernährung und durch bewusstes Hinzufügen löslicher Faserstoffe einfach und gut erfolgen. Die Aufnahme von fermentierten Lebensmitteln wie Gemüse und Milchprodukten bietet zusätzlich eine einfache kostengünstige Möglichkeit Prä- als auch Probiotika in natürlicher und kombinierter Form zu zuführen. Insbesondere wendet sich die F. X. Mayr-Medizin auch der Vermeidung der Autointoxikation

durch Gähr- und Fäulnisprodukte zu. Diese allein wirken bereits neuro- und hirntoxisch und erhöhen die Darm-Permeabilität im Sinne eines leaky-gut, welches den Übertritt von LPS ins Blut und durch deren Bindung an LDL das Risiko einer Arteriosklerose geradezu turboartig beschleunigt.

9.2. Bekämpfung der Insulinresistenz (IR) und des Diabetes mellitus Typ 2 (DM2)

Wichtig in diesem Zusammenhang erscheint die möglichst frühzeitige Diagnose einer beginnenden IR durch Bestimmung des Homaindex und einem oralen Glucosebelastungstest mit Insulin und C-Peptidmessung des Triglycerid-HDL-Quotienten etc. Wird eine IR festgestellt, kann die temporäre Anwendung einer kontinuierlichen Glucose-Messung (CGM) für den Patienten sehr hilfreich sein. So kann er damit seine individuelle Reaktion auf Nahrungsmittel und seine persönlichen Ernährungsgewohnheiten unmit-

telbar nachvollziehen. Zu vermeiden wären in diesem Zusammenhang nicht nur dauerhaft hohe Blutzucker (Bz)-Werte, sondern ein starkes Schwanken des Bz-Spiegels, insbesondere auch kurze sehr hohe Ausschläge des Bz-Spiegels.

Die Umstellung der Ernährung im Sinne eines gleichmäßig normal niedrigen Bz-Spiegels ist das Ziel. Begleitend hierzu ist ein Bewegungs- und Sportprogramm zu initiieren, um die in erster Linie durch die intrazelluläre Lipidansammlung entstehende Resistenz des Skelettmuskels gegenüber Insulin zu reduzieren und zu beseitigen. Dieses sollte zum einen auf die Erhöhung der Ausdauerleistung im Sinne einer Erhöhung der VO₂max (Steigerung der Leistungsfähigkeit und Anzahl der Mitochondrien), aber zum anderen unbedingt auch auf ein Muskeltraining zur Kraftsteigerung und Mehrung der Muskelmaße abzielen. Hierbei ist auf eine ausreichende Zufuhr von Proteinen zu achten. Die allgemeine Empfehlung von 0,8 g/kg Körper-

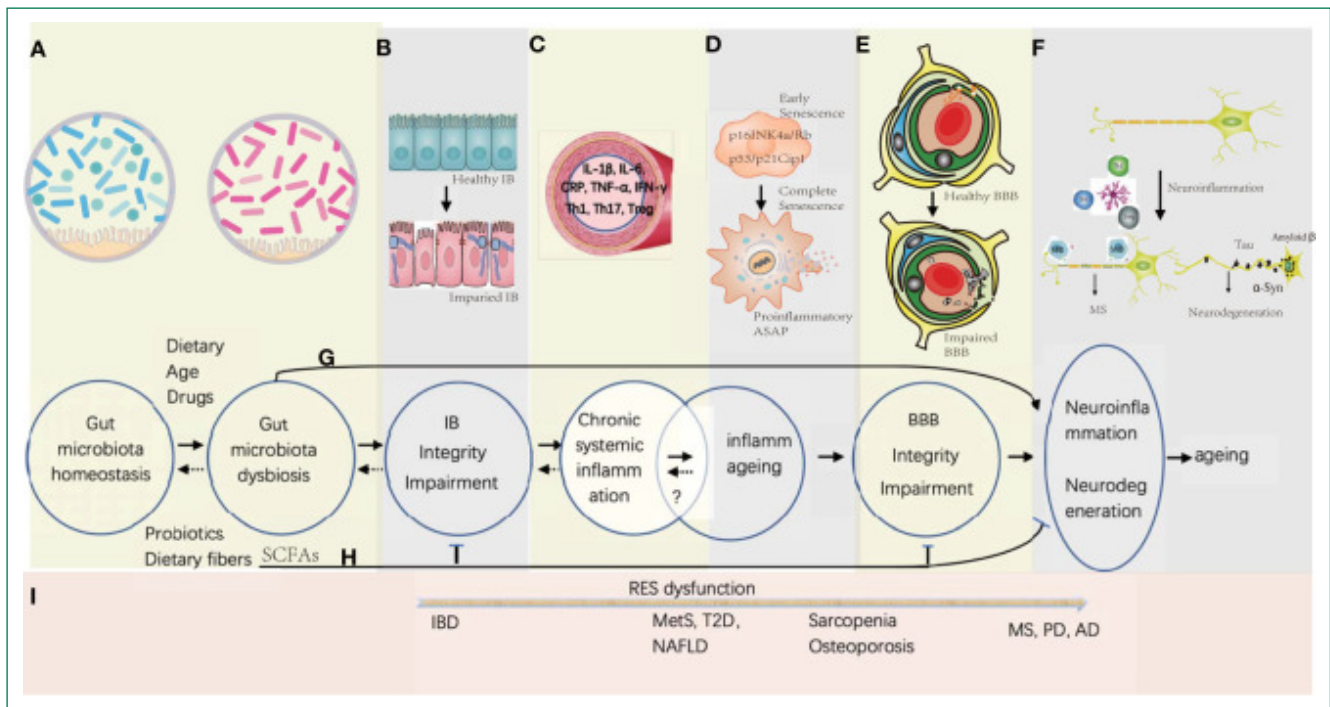


Abb. 7 Darmmikrobiomwirkungen nach Mou Y, et al.: (A) Die Homöostase der Darmmikrobiota könnte durch westliche Ernährung, Medikamente und zunehmendes Alter gestört werden, während Probiotika und Ballaststoffe zur Aufrechterhaltung der Homöostase beitragen. (B) Eine Dysbiose der Darmmikrobiota würde die Entzündung des Darmepithels zusammen mit dem Zerfall des Tight junctions und der Apoptose der Darmepithelzellen induzieren. (C) Proinflammatorische Faktoren und vorbereitete Immunzellen aus dem Darmtrakt würden in den systemischen Kreislauf gelangen, was durch eine sofortige Korrektur der Homöostase der Darmmikrobiota reversibel sein könnte. (D) Die Seneszenz somatischer Zellen könnte durch eine ungelöste chronische systemische Entzündung mit Aktivierung der Signalwege von p16INK4a/Rb und p53/p21Cip1 im Frühstadium induziert werden und durch die Sekretion proinflammatorischer ASAP in das vollständige Seneszenzstadium übergehen. Ob das Stadium der Entzündung reversibel ist, wird untersucht. (E) Eine anhaltende systemische Entzündung würde zu einem Umbau der BHS-Architektur mit zunehmender Durchlässigkeit und Kollaps führen. (F) Der Zustrom von Immunzellen und proinflammatorischen Faktoren würde die Mikroglia im Gehirn aktivieren und die Neuroinflammation und Neurodegeneration weiter stimulieren. (G) Vor dem Mangel an IB und BHS würden einige kleine Moleküle, die aus den Metaboliten der pathogenen Darmsymbiotika stammen, in das Gehirn transportiert werden und eine ZNS-Entzündung auslösen. (H) Von Probiotika produzierte SCFAs haben das Potenzial, die Integrität von IB und BHS zu verbessern und das Risiko einer Neuroinflammation und Neurodegeneration zu verringern. (I) Im Allgemeinen würde sich bei einer Funktionsstörung des retikulären Endothelsystems (RES) eine durch mikrobielle Dysbiose induzierte lokale Darmentzündung allmählich auf andere Organe ausbreiten und verschiedene Erkrankungen von IBD des Darms bis hin zu MS, PD und AD im Gehirn verursachen [103].

gewicht dürfte nicht ausreichend sein, vielmehr gibt es zahlreiche Empfehlungen zur Proteinsupplementation bei älteren Patienten und in Zusammenhang mit einem Muskeltraining von 1,5–2 g/kg Körpergewicht. Hierbei wiederum ist sicherzustellen, dass dieses Eiweiß auch aufgenommen werden kann und nicht zu einer Eiweißfäulnis mit der Erzeugung neurotoxischer Fäulnisprodukte im Sinne einer Autointoxikation führt. Womit sich der Kreis zur Bekämpfung einer Darmdysbiose s.o. und zu den Essgewohnheiten schließt.

Inwieweit man den Patienten in eine intermittierende Ketose führen kann, hängt ganz wesentlich von der Motivation und Durchhaltevermögen ab. Sinnvoll erscheint dies allemal [104], da hierdurch die metabolische Flexibilität trainiert wird. Zum einen die Umwandlung von Fettsäuren zu Ketonen in der Leber, zum anderen die Nutzung der Ketone als Brennstoffe im Gehirn. Eine solche Situation kann durch zeitbegrenzte Essens- und Fastenzeiten (time-restricted feeding) erreicht werden und durch die Gabe von MCT verbessert werden [105]. Die Kombination mit einem Bewegungs- und Sportprogramm, bei welchem das Training zum Ende der Fastenphase erfolgt [106], kann den Effekt weiter erhöhen. Wenn zusätzlich dann auch der Schlaf durch die späte Einnahme von Mahlzeiten gestört wird (der ausreichende und erholsame Schlaf stellt eine weitere Säule in der Prävention des MA dar – zu denken ist an Stressbewältigung, Wachstumshormonausschüttung, Clearance des Amyloids im Schlaf [107] etc.) lässt sich dieses Problem durch die Wahl des Fastenfensters ebenso positiv beeinflussen.

9.3. Bekämpfung aller Gefäßrisiken

Auch hier sollte eine entsprechende Eingangsdagnostik mit der Bestimmung der Cholesterin-Triglyceridparameter, des APO B-, ApoA-ApoB-Verhältnis, Anteil ox. LDL, Omega-3-Anteil, etc. und einmal im Leben die Bestimmung des LP-a erfolgen.

Hinsichtlich einer Ernährung zur Reduktion von Gefäßrisiken liegen zahlreiche Empfehlungen vor. Die o.a. Vermeidung der IR, das Bewegungsprogramm, der Verzicht auf Nikotin, die Einstellung Lipidwerte und die Blutdruckeinstellung stellen wesentlich Elemente dar. Grundsätzlich dient alles was der Gefäßgesundheit nutzt auch protektiv gegenüber der MA-Entwicklung.

9.4. Bekämpfung der Homocysteinämie

Die Homocysteinämie stellt sowohl in Bezug auf die Gefäßgesundheit, aber auch für die Entwicklung des MA einen zusätzlichen und unabhängigen Risikofaktor dar [108]. Durch die ausreichende Gabe von B12, B6 und B9 (Folsäure) sollte möglichst ein Wert von unter 10 $\mu\text{mol/l}$ (je geringer desto besser) erreicht werden. Das kann beim Vorliegen einer Methylentetrahydrofolat-Reduktase(MTHFR)-Defizienz durchaus schwierig werden und dann ein genetisch determiniertes Risiko

darstellen. Dann wäre dies mit dem Patienten zu besprechen, so dass die Motivation durch die konsequente Reduktion anderer Risikofaktoren ggf. gesteigert werden kann.

9.5. Bekämpfung der Inflammation

Die Überwachung der Inflammation mittels einer regelmäßigen Messung der Entzündungsparameter erscheint sinnvoll. Orientierend kann hier die hs-CRP-Messung verwendet werden, die im Gegensatz zur CRP-Messung eine höhere Sensibilität und damit eine bessere Aussagekraft bietet. Ist hs-CRP erhöht, können weitere Entzündungsparameter genutzt werden, um bei der Ursachensuche zu helfen. Häufig ist aber eine Hyperpermeabilität des Darms die Ursache für die Inflammation, womit sich der Kreis zu deren Bekämpfung erneut schließt.

9.6. Ausreichende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren (FS)

Neben der bekannten antiinflammatorischen Wirkung der Omega-3-FS, kann ggf. auch durch die Steigerung der Verformbarkeit der Erythrozyten ein positiver Effekt auf das Risiko und die Progression des MA erzielt werden. Die protektive Wirkung der Omega-3-FS scheint insbesondere bei einem erhöhten Risiko infolge Existenz eines APOE4-Allels hoch zu sein. Ziel der Supplementation sollte ein Anteil von über 8 % sein. Zu empfehlen ist hierbei die Messung des Omega-3-Anteils in der Erythrozyten-Membran wie von Harris und Schacky [109] beschrieben da dies die Omega 3-FS-Versorgung der letzten ca. 120 Tage repräsentiert.

Hinsichtlich des oben auch angesprochenen Muskelaufbaus gibt es Anhaltspunkte, das Omega-3-FS in einer Dosierung von ca. 5 g einen anabolen Effekt haben [110].

Zu beachten ist die besondere Situation bei gleichzeitiger Einnahme von Gerinnungshemmern: Omega-FS können deren Wirkung ggf. verstärken.

Die Ursachen des MA sind polykausal insofern erscheint auch eine ebenso polyvalente Prophylaxe und Therapie sinnvoll. In diesem Zusammenhang bietet die Veränderung Ernährung – besser der Verdauung – und die Gabe bestimmter Supplemente die Möglichkeit der risikomodulierenden Einflussnahme. Da die meisten dieser Interventionen auch positive Effekt in Bezug auf andere chronische Erkrankungen zeigen erscheint deren konsequente Umsetzung geboten. Die Edukation des Patienten in die Zusammenhänge, die zugewandte Beratung und gemeinsame Strategiefindung, welche diese verschiedenen Schritte er wie in sein Leben integrieren kann, erscheint wichtig und herausfordernd.

Dr. med. Claas Hohmann
 Obere Seeleite 24
 82237 Wörthsee | Deutschland
 c.hohmann@buff-medical-resort.de

Literatur

- [1] Jha NK, Jha SK, Kar R, Nand P, Swati K, Goswami VK. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2019 Jul;150(2):113-137. doi: 10.1111/jnc.14687. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30802950.
- [2] Wilson R. S., Segawa E., Boyle P. A., Anagnos S. E., Hize L. P., Bennett D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol. Aging* 27 1008–1017. 10.1037/a0029857
- [3] Matthews K. A., Xu W., Gaglioti A. H., Holt J. B., Croft J. B., Mack D., et al. (2019). Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015–2060) in adults aged = 65 years. *Alzheimers Dement*. 15 17–24. 10.1016/j.jalz.2018.06.3063
- [4] Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:687157. doi: 10.3389/fnins.2021.687157. PMID: 34349617; PMCID: PMC8326507.
- [5] Hsu D., Marshall G. A. (2017). Primary and secondary prevention trials in alzheimer disease: looking back, moving forward. *Curr. Alzheimer Res*. 14 426–440. 10.2174/1567205013666160930112125
- [6] Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES Jr, Cox NJ, Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, Hunt G, McGarry K, Patel D, Potosky AL, Sanders-Bush E, Silberberg D, Trevisan M. NIH state-of-the-science conference statement: Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 Apr 28;27(4):1-30. PMID: 20445638.
- [7] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25771249.
- [8] Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):29-36. doi: 10.14283/jpad.2019.41. PMID: 32010923; PMCID: PMC7222931.
- [9] Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*. 2014;275:229–250.
- [10] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15:455–532.
- [11] <https://www.fau.edu/newsdesk/articles/isaacson-brain-health.php>
- [12] <https://www.ifm.org/about/profile/dale-bredesen/>
- [13] Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al.. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):1-13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007
- [14] Rabinovici GD, Gatsonis C, Appgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L, Hendrix J, Hillner BE, Olson C, Lesman-Segev OH, Romanoff J, Siegel BA, Whitmer RA, Carrillo MC. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1286-1294. doi: 10.1001/jama.2019.2000. PMID: 30938796; PMCID: PMC6450276.
- [15] Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:687157. doi: 10.3389/fnins.2021.687157. PMID: 34349617; PMCID: PMC8326507.
- [16] Topchiy E, Cirstea M, Kong HJ, Boyd JH, Wang Y, Russell JA, Walley KR. Lipopolysaccharide Is Cleared from the Circulation by Hepatocytes via the Low Density Lipoprotein Receptor. *PLoS One*. 2016 May 12;11(5):e0155030. doi: 10.1371/journal.pone.0155030. Erratum in: *PLoS One*. 2016;11(7):e0160326. PMID: 27171436; PMCID: PMC4865154.
- [17] Morin EE, Guo L, Schwendeman A, Li XA. HDL in sepsis - risk factor and therapeutic approach. *Front Pharmacol*. 2015 Oct 23;6:244. doi: 10.3389/fphar.2015.00244. PMID: 26557091; PMCID: PMC4616240.
- [18] Gorabi AM, Kiaie N, Khosrojerdj A, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Johnston TP, Sahebkar A. Implications for the role of lipopolysaccharide in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Nov;32(8):525-533. doi: 10.1016/j.tcm.2021.08.015. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34492295.
- [19] Konev IuV, Lazebnik LB. [Endotoxin (LPS) in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(11):15-26. Russian. PMID: 22629714.
- [20] Wang, J., Si, Y., Wu, C. et al. Lipopolysaccharide promotes lipid accumulation in human adventitial fibroblasts via TLR4-NF- κ B pathway. *Lipids Health Dis* 11, 139 (2012).

- [21] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D'Orazio LM, Pachicano M, Sepeshband F, Nelson AR, Buennagel DP, Harrington MG, Benzinger TLS, Fagan AM, Ringman JM, Schneider LS, Morris JC, Chui HC, Law M, Toga AW, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*. 2019 Feb;25(2):270-276. doi: 10.1038/s41591-018-0297-y. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643288; PMCID: PMC6367058.
- [22] Peng X, Luo Z, He S, Zhang L, Li Y. Blood-Brain Barrier Disruption by Lipopolysaccharide and Sepsis-Associated Encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Nov 4;11:768108. doi: 10.3389/fcimb.2021.768108. PMID: 34804998; PMCID: PMC8599158.
- [23] Du H, Wang S. Omarigliptin Mitigates Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation and Dysfunction of the Integrity of the Blood-Brain Barrier. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Dec 16;11(24):4262-4269. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00537. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33237730.
- [24] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, Matsumoto M, Kato D, Ono R, Kiyama H, Moorhouse AJ, Nabekura J, Wake H. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun*. 2019 Dec 20;10(1):5816. doi: 10.1038/s41467-019-13812-z. PMID: 31862977; PMCID: PMC6925219.
- [25] Moieni M, Tan KM, Inagaki TK, Muscatell KA, Dutcher JM, Jevtic I, Breen EC, Irwin MR, Eisenberger NI. Sex Differences in the Relationship Between Inflammation and Reward Sensitivity: A Randomized Controlled Trial of Endotoxin. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019 Jul;4(7):619-626. doi: 10.1016/j.bpsc.2019.03.010. Epub 2019 Apr 3. PMID: 31103547; PMCID: PMC6612452.
- [26] Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:687157. doi: 10.3389/fnins.2021.687157. PMID: 34349617; PMCID: PMC8326507.
- [27] Zhu Y, Ding X, She Z, Bai X, Nie Z, Wang F, Wang F, Geng X. Exploring Shared Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus via Co-expression Networks Analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2020;17(6):566-575. doi: 10.2174/1567205017666200810164932. PMID: 32781959.
- [28] Diniz Pereira J, Gomes Fraga V, Morais Santos AL, Carvalho MDG, Caramelli P, Braga Gomes K. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *J Neurochem*. 2021 Mar;156(6):753-776. doi: 10.1111/jnc.15166. Epub 2020 Oct 7. PMID: 32909269.
- [29] Cholerton B, Baker LD, Montine TJ, Craft S. Type 2 Diabetes, Cognition, and Dementia in Older Adults: Toward a Precision Health Approach. *Diabetes Spectr*. 2016 Nov;29(4):210-219. doi: 10.2337/ds16-0041. PMID: 27899872; PMCID: PMC5111529.
- [30] Hassing LB, Grant MD, Hofer SM, et al.. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:599-607
- [31] Strachan MWR. D. Lawrence Lecture 2010: The brain as a target organ in type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 2011;28:141-147
- [32] Shaik MA, Chan QL, Xu J, et al.. Risk factors of cognitive impairment and brief cognitive tests to predict cognitive performance determined by a formal neuropsychological evaluation of primary health care patients. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:343-347
- [33] Tilvis RS, Kahonen-Vare MH, Jolkonen J, Valvanne J, Pitkala KH, Strandberg TE. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:268-274
- [34] Cholerton B, Baker LD, Montine TJ, Craft S. Type 2 Diabetes, Cognition, and Dementia in Older Adults: Toward a Precision Health Approach. *Diabetes Spectr*. 2016 Nov;29(4):210-219. doi: 10.2337/ds16-0041. PMID: 27899872; PMCID: PMC5111529.
- [35] Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:687157. doi: 10.3389/fnins.2021.687157. PMID: 34349617; PMCID: PMC8326507.
- [36] Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. 2021 Jul 19;15:687157. doi: 10.3389/fnins.2021.687157. PMID: 34349617; PMCID: PMC8326507.
- [37] Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
- [38] <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>
- [39] Berrayo G, Basurto L, González-Escudero E, Diaz A, Vázquez A, Sánchez L, Hernández-González GO, Barrera S, Degollado JA, Córdova N, Avelar F. TG/HDL-C RATIO AS CARDIO-METABOLIC BIOMARKER EVEN IN NORMAL WEIGHT WOMEN. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018 Apr-Jun;14(2):261-267. doi: 10.4183/aeb.2018.261. PMID: 31149268; PMCID: PMC6516523.
- [40] Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. 2014 Dec;38(4):308-14. doi: 10.1152/advan.00080.2014. PMID: 25434013; PMCID: PMC4315445.
- [41] <https://science-fitness.de/ausdauer/zone-2>
- [42] <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/diabetes-therapien-fur-den-kopf-das-gehirn-als-mastermind-des-stoffwechsels-2103.php>
- [43] Vieira M.N.N., Lima-Filho R.A.S., De Felice F.G. Connecting Alzheimer's Disease to Diabetes: Underlying Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Neuropharmacology*. 2018;136:160-171. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.014.

- [44] Agrawal R., Reno C.M., Sharma S., Christensen C., Huang Y., Fisher S.J. *Insulin Action in the Brain Regulates Both Central and Peripheral Functions.* *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2021;321:E156–E163. doi: 10.1152/ajpendo.00642.2020.
- [45] Duarte A.I., Moreira P.I., Oliveira C.R. *Insulin in Central Nervous System: More than Just a Peripheral Hormone.* *J. Aging Res.* 2012;2012:384017. doi: 10.1155/2012/384017.
- [46] Hamzé R, Delangre E, Tolu S, Moreau M, Janel N, Bailbé D, Movassat J. *Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets.* *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 4;23(23):15287. doi: 10.3390/ijms232315287. PMID: 36499613; PMCID: PMC9739879.
- [47] Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, St-Pierre V, Fortier M, Hennebelle M, et al. *Can ketones help rescue brain fuel supply in later life? Implications for cognitive health during aging and the treatment of Alzheimer's disease.* *Front Mol Neurosci.* 2016;9:53. doi: 10.3389/fnmol.2016.00053.
- [48] Xu L, Liu R, Qin Y, Wang T. *Brain metabolism in Alzheimer's disease: biological mechanisms of exercise.* *Transl Neurodegener.* 2023 Jun 26;12(1):33. doi: 10.1186/s40035-023-00364-y. PMID: 37365651; PMCID: PMC10294518.
- [49] Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, St-Pierre V, Fortier M, Hennebelle M, Croteau E, Bocti C, Fulop T, Castellano CA. *Can Ketones Help Rescue Brain Fuel Supply in Later Life? Implications for Cognitive Health during Aging and the Treatment of Alzheimer's Disease.* *Front Mol Neurosci.* 2016 Jul 8;9:53. doi: 10.3389/fnmol.2016.00053. PMID: 27458340; PMCID: PMC4937039.
- [50] Castellano CA, Paquet N, Dionne IJ, Imbeault H, Langlois F, Croteau E, et al. *A 3-month aerobic training program improves brain energy metabolism in mild Alzheimer's disease: preliminary results from a neuroimaging study.* *J Alzheimers Dis.* 2017;56(4):1459–68. doi: 10.3233/JAD-161163.
- [51] Isaacson RS, Christopher N. Ochner, *The Alzheimer's Prevention & Treatment Diet: Using Nutrition to Combat the Effects of Alzheimer's Disease*
- [52] Isaacson RS, Hristov H, Saif N, Hackett K, Hendrix S, Melendez J, Safdieh J, Fink M, Thambisetty M, Sadek G, Bellara S, Lee P, Berkowitz C, Rahman A, Meléndez-Cabrero J, Caesar E, Cohen R, Lu PL, Dickson SP, Hwang MJ, Scheyer O, Mureb M, Schelke MW, Niotis K, Greer CE, Attia P, Mosconi L, Krikorian R. *Individualized clinical management of patients at risk for Alzheimer's dementia.* *Alzheimers Dement.* 2019 Dec;15(12):1588-1602. doi: 10.1016/j.jalz.2019.08.198. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31677936; PMCID: PMC6925647.
- [53] Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, St-Pierre V, Fortier M, Hennebelle M, Croteau E, Bocti C, Fulop T, Castellano CA. *Can Ketones Help Rescue Brain Fuel Supply in Later Life? Implications for Cognitive Health during Aging and the Treatment of Alzheimer's Disease.* *Front Mol Neurosci.* 2016 Jul 8;9:53. doi: 10.3389/fnmol.2016.00053. PMID: 27458340; PMCID: PMC4937039.
- [54] Henderson S. T. (2008). *Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimer's disease.* *Neurotherapeutics* 5 4s0–480. 10.1016/j.nurt.2008.05.004
- [55] Rebello C. J., Keller J. N., Liu A. G., Johnson W. D., Greenway F. L. (2015). *Pilot feasibility and safety study examining the effect of medium chain triglyceride supplementation in subjects with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial.*
- [56] Brooks GA. *The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory.* *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):757-785. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.008. PMID: 29617642.
- [57] van Gemert LA, de Galan BE, Wevers RA, Ter Heine R, Willemsen MA. *Lactate infusion as therapeutical intervention: a scoping review.* *Eur J Pediatr.* 2022 Jun;181(6):2227-2235. doi: 10.1007/s00431-022-04446-3. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35304646; PMCID: PMC9110504.
- [58] van Gemert LA, de Galan BE, Wevers RA, Ter Heine R, Willemsen MA. *Lactate infusion as therapeutical intervention: a scoping review.* *Eur J Pediatr.* 2022 Jun;181(6):2227-2235. doi: 10.1007/s00431-022-04446-3. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35304646; PMCID: PMC9110504.
- [59] Bisri T, Utomo BA, Fuadi I. *Exogenous lactate infusion improved neurocognitive function of patients with mild traumatic brain injury.* *Asian J Neurosurg.* 2016 Apr-Jun;11(2):151-9. doi: 10.4103/1793-5482.145375. PMID: 27057222; PMCID: PMC4802937.
- [60] Kálmán J, Palotás A, Kis G, Boda K, Túri P, Bari F, Domoki F, Dóda I, Argyelán M, Vincze G, Séra T, Csernay L, Janka Z, Pávics L. *Regional cortical blood flow changes following sodium lactate infusion in Alzheimer's disease.* *Eur J Neurosci.* 2005 Mar;21(6):1671-8. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03924.x. PMID: 15845094.
- [61] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease.* *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346(7):476-83. doi: 10.1056/NEJMoa011613. PMID: 11844848.
- [62] Markesbery, W. R. , Kryscio, R. J. , Lovell, M. A. , & Morrow, J. D. (2005). *Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment.* *Annals of Neurology*, 58, 730–735. 10.1002/(ISSN)1531-8249
- [63] Montine, T. J. , Neely, M. D. , Quinn, J. F. , Beal, M. F. , Markesbery, W. R. , Roberts, L. J. , & Morrow, J. D. (2002). *Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease.* *Free Radical Biology and Medicine*, 33, 620–626. 10.1016/S0891-5849(02)00807-9
- [64] Querfurth, H. W. , & LaFerla, F. M. (2010). *Alzheimer's disease.* *New England Journal of Medicine*, 362, 329–344. 10.1056/NEJMra0909142
- [65] Wang L, Fan H, He J, Wang L, Tian Z, Wang C. *Protective effects of omega-3 fatty acids against Alzheimer's disease in rat brain endothelial cells.* *Brain Behav.* 2018 Nov;8(11):e01037. doi: 10.1002/brb3.1037. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30298620; PMCID: PMC6236236.

- [66] Avramovic, N., Dragutinovic, V., Krstic, D., Colovic, M., Trbovic, A., de Luka, S., ... Popovic, T. (2012). The effects of omega 3 fatty acid supplementation on brain tissue oxidative status in aged Wistar rats. *Hippokratia*, 16, 241–245.
- [67] Haag, M. (2003). Essential fatty acids and the brain. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 195–203. 10.1177/070674370304800308
- [68] Bas, O., Songur, A., Sahin, O., Mollaoglu, H., Ozen, O. A., Yaman, M., ... Yagmurca, M. (2007). The protective effect of fish n-3 fatty acids on cerebral ischemia in rat hippocampus. *Neurochemistry International*, 50, 548–554. 10.1016/j.neuint.2006.11.005
- [69] Wang L, Fan H, He J, Wang L, Tian Z, Wang C. Protective effects of omega-3 fatty acids against Alzheimer's disease in rat brain endothelial cells. *Brain Behav*. 2018 Nov;8(11):e01037. doi: 10.1002/brb3.1037. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30298620; PMCID: PMC6236236.
- [70] Wang L, Fan H, He J, Wang L, Tian Z, Wang C. Protective effects of omega-3 fatty acids against Alzheimer's disease in rat brain endothelial cells. *Brain Behav*. 2018 Nov;8(11):e01037. doi: 10.1002/brb3.1037. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30298620; PMCID: PMC6236236.
- [71] Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 Fatty Acids and Neurodegenerative Diseases: New Evidence in Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 30;20(17):4256. doi: 10.3390/ijms20174256. PMID: 31480294; PMCID: PMC6747747.
- [72] Sala-Vila A, Satizabal CL, Tintle N, Melo van Lent D, Vasani RS, Beiser AS, Seshadri S, Harris WS. Red Blood Cell DHA Is Inversely Associated with Risk of Incident Alzheimer's Disease and All-Cause Dementia: Framingham Offspring Study. *Nutrients*. 2022 Jun 9;14(12):2408. doi: 10.3390/nu14122408. PMID: 35745137; PMCID: PMC9228504.
- [73] Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 Fatty Acids and Neurodegenerative Diseases: New Evidence in Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 30;20(17):4256. doi: 10.3390/ijms20174256. PMID: 31480294; PMCID: PMC6747747.
- [74] Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 11;20(20):5028. doi: 10.3390/ijms20205028. PMID: 31614433; PMCID: PMC6834330.
- [75] Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, Chen S, Lin X, Zhang G, Xiao H, Dong B. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol*. 2022 Apr 7;13:796288. doi: 10.3389/fimmu.2022.796288. PMID: 35464431; PMCID: PMC9021448.
- [76] Osadchiv V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):322-332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292888; PMCID: PMC6999848.
- [77] Jang SH, Woo YS, Lee SY, Bahk WM. The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 27;21(19):7122. doi: 10.3390/ijms21197122. PMID: 32992484; PMCID: PMC7583027.
- [78] Chernikova MA, Flores GD, Kilroy E, Labus JS, Mayer EA, Aziz-Zadeh L. The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*. 2021 Dec 16;13(12):4497. doi: 10.3390/nu13124497. PMID: 34960049; PMCID: PMC8704412.
- [79] Isaacson RS, Christopher N. Ochner, *The Alzheimer's Prevention & Treatment Diet: Using Nutrition to Combat the Effects of Alzheimer's Disease*
- [80] Pirllet, K. in *Zeitschrift Erfahrungsheilkunde, Heft 4/1989*, s.a. https://www.preventnetwork.com/Praxisalltag/Tipps_zum_Praxisalltag/Spezielle_Patienteninformationen/was_sind_stoffwechselschlacken.php
- [81] Rohlfes K, Rodrian J, Pirllet K. Intestinale Autointoxikation und Kanzerogenese [Intestinal autointoxication and cancerogenesis]. *MMW Munch Med Wochenschr*. 1976 Oct 8;118(41):1327-8. German. PMID: 825726.
- [82] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017 Oct 19;7(1):13537. doi: 10.1038/s41598-017-13601-y. PMID: 29051531; PMCID: PMC5648830.
- [83] Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Craft S, Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:529-542. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31477562; PMCID: PMC6796564.
- [84] *Lehrbuch der FX. Mayr-Medizin Diagnostik und Therapie*; Hrsg. Alex Witasek, Springer Berlin, Heidelberg 2019, ISBN978-3-662-58110-
- [85] Hohmann C, *Die Beeinflussung der Energiebilanz und der Mitochondrien durch den Darm, FX Mayr Magazin 1/2023 A4 2023 03.*
- [86] Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, Festari C, Lopizzo N, Nicolosi V, Mombelli E, Mazzelli M, Luongo D, Naviglio D, Coppola L, Salvatore M, Frisoni GB. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(2):683-697. doi: 10.3233/JAD-200306. PMID: 33074224.
- [87] Sun J, Xu J, Yang B, Chen K, Kong Y, Fang N, Gong T, Wang F, Ling Z, Liu J. Effect of *Clostridium butyricum* against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease via Regulating Gut Microbiota and Metabolites Butyrate. *Mol Nutr Food Res*. 2020 Jan;64(2):e1900636. doi: 10.1002/mnfr.201900636. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31835282.
- [88] Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic Butyrate-Producing Communities in Humans: an Overview Using Omics Data. *mSystems*. 2017 Dec 5;2(6):e00130-17. doi: 10.1128/mSystems.00130-17. PMID: 29238752; PMCID: PMC5715108.

- [89] *Handbook of Hormones Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research 2nd Edition - July 27, 2021* Editors: Hironori Ando, Kazuyoshi Ukena, Shinji Nagata
- [90] Giovinazzo D, Bursac B, Sbodio JI, Nalluru S, Vignane T, Snowman AM, Albacarys LM, Sedlak TW, Torregrossa R, Whiteman M, Filipovic MR, Snyder SH, Paul BD. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulphydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 26;118(4):e2017225118. doi: 10.1073/pnas.2017225118. PMID: 33431651; PMCID: PMC7848711.
- [91] Li X, Wang C, Zhu J, Lin Q, Yu M, Wen J, Feng J, Hu C. Sodium Butyrate Ameliorates Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelium Barrier Injury and Mitochondrial Damage through AMPK-Mitophagy Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jan 29;2022:3745135. doi: 10.1155/2022/3745135. PMID: 35132348; PMCID: PMC8817854.
- [92] Sun J, Xu J, Yang B, Chen K, Kong Y, Fang N, Gong T, Wang F, Ling Z, Liu J. Effect of *Clostridium butyricum* against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease via Regulating Gut Microbiota and Metabolites Butyrate. *Mol Nutr Food Res*. 2020 Jan;64(2):e1900636. doi: 10.1002/mnfr.201900636. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31835282.
- [93] Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, Festari C, Lopizzo N, Nicolosi V, Mombelli E, Mazzelli M, Luongo D, Naviglio D, Coppola L, Salvatore M, Frisoni GB. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(2):683-697. doi: 10.3233/JAD-200306. PMID: 33074224.
- [94] Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016 Jun 20;625:56-63. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.
- [95] Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016 Jun 20;625:56-63. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.
- [96] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA,
- [97] Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019 Jan 23;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333. PMID: 30746447; PMCID: PMC6357742.
- [98] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019 Jan 23;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333. PMID: 30746447; PMCID: PMC6357742.
- [99] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019 Jan 23;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333. PMID: 30746447; PMCID: PMC6357742.
- [100] Ryder MI. *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol*. 2020 Oct;91 Suppl 1(Suppl 1):S45-S49. doi: 10.1002/JPER.20-0104. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32533852; PMCID: PMC7689719.
- [101] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019 Jan 23;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333. PMID: 30746447; PMCID: PMC6357742.
- [102] Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 3;18(17):9312. doi: 10.3390/ijerph18179312. PMID: 34501899; PMCID: PMC8430572.
- [103] Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, Chen S, Lin X, Zhang G, Xiao H, Dong B. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol*. 2022 Apr 7;13:796288. doi: 10.3389/fimmu.2022.796288. PMID: 35464431; PMCID: PMC9021448.
- [104] Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:474296. doi: 10.1155/2014/474296. Epub 2014 Jul 3. PMID: 25101284; PMCID: PMC4101992.

- [105] Norgren J, Sindi S, Sandebring-Matton A, Kåreholt I, Daniilidou M, Akenine U, Nordin K, Rosenborg S, Ngandu T, Kivipelto M. Ketosis After Intake of Coconut Oil and Caprylic Acid-With and Without Glucose: A Cross-Over Study in Healthy Older Adults. *Front Nutr.* 2020 Apr 15;7:40. doi: 10.3389/fnut.2020.00040. PMID: 32351966; PMCID: PMC7175812.
- [106] Borer KT, Wuorinen EC, Lukos JR, Denver JW, Porges SW, Burant CF. Two bouts of exercise before meals, but not after meals, lower fasting blood glucose. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Aug;41(8):1606-14. doi: 10.1249/MSS.0b013e31819dfe14. PMID: 19568199.
- [107] Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):104-120. doi: 10.1038/s41386-019-0478-5. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31408876; PMCID: PMC6879647.
- [108] Li L, Cao D, Desmond R, Rahman A, Lah JJ, Levey AI, Zamrini E. Cognitive performance and plasma levels of homocysteine, vitamin B12, folate and lipids in patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):384-90. doi: 10.1159/000164271. Epub 2008 Oct 16. PMID: 18931498; PMCID: PMC2679366.
- [109] von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular risk and the omega-3 index. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007 Sep;8 Suppl 1:S46-9. doi: 10.2459/01.JCM.0000289273.87803.87. PMID: 17876200.
- [110] McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease. *Front Nutr.* 2019 Sep 6;6:144. doi: 10.3389/fnut.2019.00144. PMID: 31555658; PMCID: PMC6742725.