

---

# **Menopause und Alzheimer**

## **Jugendfrei ab 40. Lebensjahr**

---

Dr. med. Dr. rer. nat.  
Hans-Michael van de Loo

# **Morbus-Alzheimer-Prophylaxe durch längerfristige Östrogensubstitution**

**Der achte Internationale Menopause-Kongreß vom 3. bis 7. November 1996 in Sydney befaßte sich unter anderem mit der Möglichkeit der Morbus-Alzheimer-Prophylaxe durch Östrogensubstitution.**

Dr. med. Sheila de Liz

# Woman on Fire

**SPIEGEL  
Bestseller**

Alles über  
die fabelhaften  
Wechseljahre

**ro**wohlt  
POLARIS



## **3 SHOCKING FACTS ZUR PERIMENOPAUSE**

**1.**

Die Perimenopause beginnt, während du noch regelmäßig deine Periode hast, und kann zehn Jahre dauern.

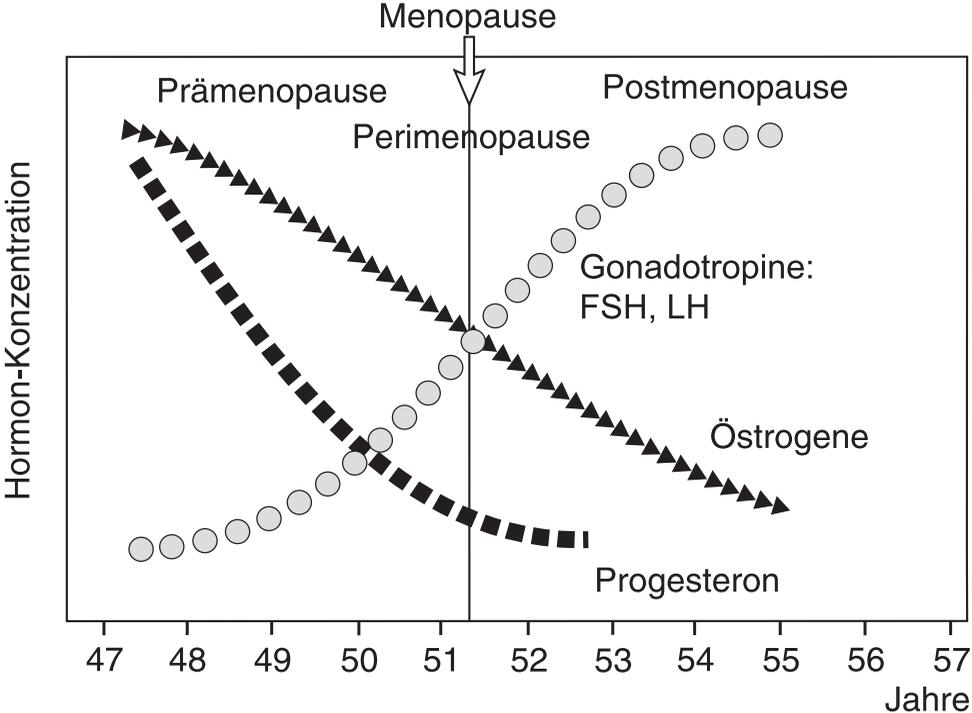
**2.**

Die Perimenopause macht sich oft erst mit Symptomen bemerkbar, die gar nichts mit den weiblichen Organen zu tun haben, wie Kopfschmerzen, Depressionen oder Gelenkschmerzen.

**3.**

Die Perimenopause wird nicht im Medizinstudium oder der Facharztausbildung gelehrt!

# Klimakterium = Perimenopause



40. Lj  
Mitte/Ende 30er

51. Lj (49-55) ————— 10 Jahre —————> 61. Lj (65. Lj)

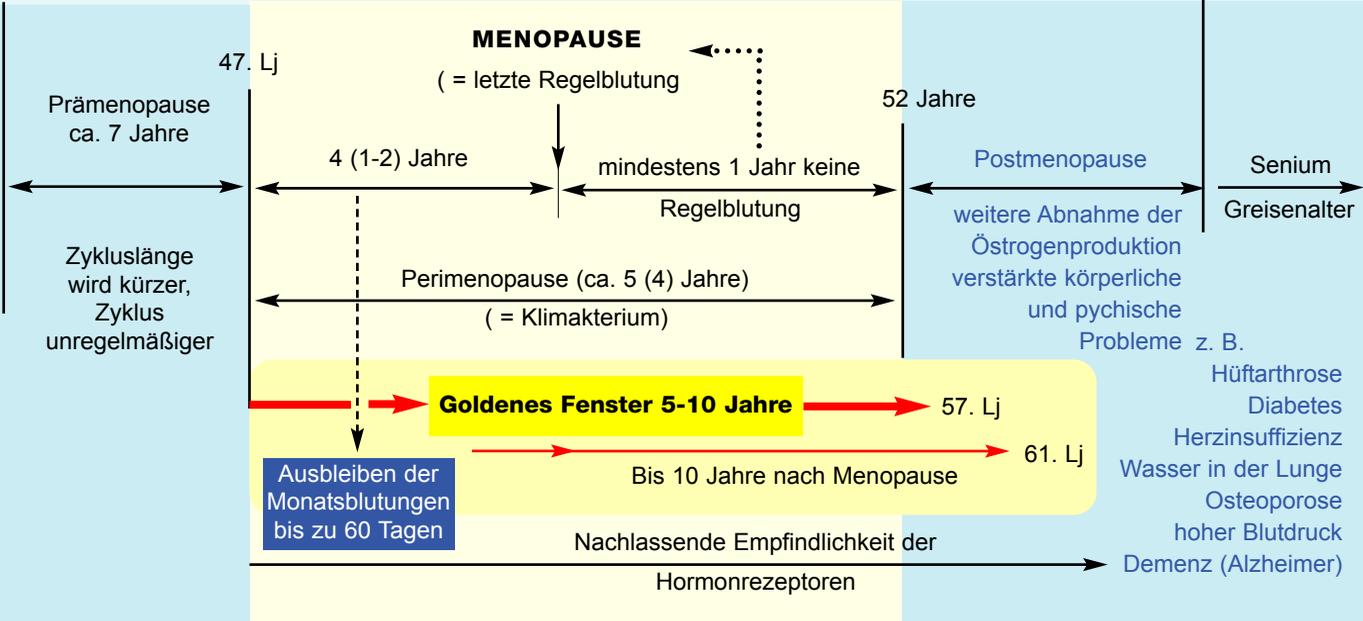


Abb.: Zeitabschnitte am Ende der Reproduktionsphase

AUGUST 11, 2003

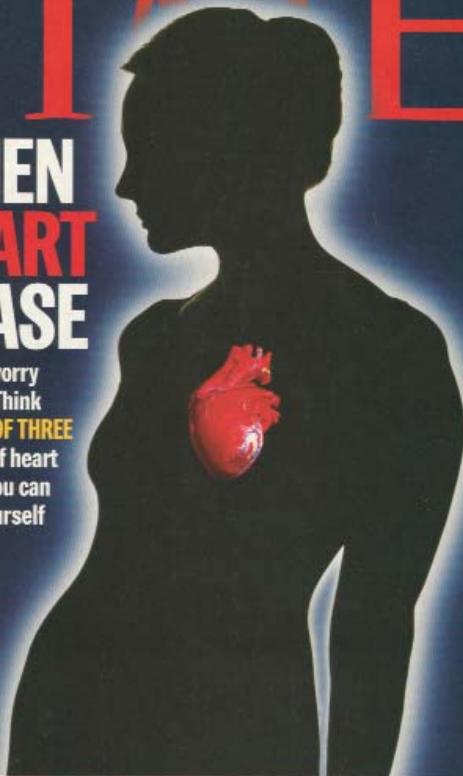
www.time.com AOL Keyword: TIME

FRESH CLUES IN THE HUNT FOR SADDAM

TIME

WOMEN  
& HEART  
DISEASE

Is your biggest worry breast cancer? Think again. **ONE OUT OF THREE** women will die of heart disease. What you can do to protect yourself



# WHAT YOU CAN DO

Women and men alike can reduce their chances of developing and dying from cardiovascular disease by addressing their risk factors head on



LUKASZ/STEFAN WILKEL/ALAMY.COM

## Stop Smoking

Smoking more than triples a woman's chances of having a heart attack. If you quit, that risk is cut in half within two years; after 10 years, the odds return to nearly normal.

## Lose Weight

Carrying excess fat, especially around the middle, increases your risk of a heart attack or stroke. Obesity can also lead to diabetes, a major risk factor. Doctors recommend a reduced-calorie diet with lots of

vegetables and whole grains, plus 30 minutes of moderate aerobic exercise a day.

## Lower Cholesterol

Elevated lipids—cholesterol and triglycerides—are important risk factors. Although doctors have traditionally focused on levels of LDL (bad cholesterol), HDL (good cholesterol) may be a better predictor of heart-disease risk in women. Women should maintain HDL at levels as high as possible.

## Control Blood Pressure

Hypertension makes the heart work harder to move blood through the body, and more than half of women over 45 have it—putting them at higher risk of both heart disease and stroke. If you get short of breath when you exert yourself, don't ignore it; tell your doctor.



TALK ON THE

And if you have high blood pressure, treat it with proper diet, exercise and medication if needed.

## Don't Count on Hormones

Hormones protect younger women against heart disease, but as we now know, hormone replacements do not protect postmenopausal women—and can actually increase the risk for women who have already had a heart attack. Birth-control pills are safe unless you are over 35 and smoke or have high blood pressure.

## Reduce Stress

Chronic stress can increase the risk of heart disease and lead to unhealthy habits like smoking, abusing alcohol and eating junk food. Exercise,

yoga and meditation can reduce stress; so can getting enough sleep every night. If you are depressed, get support or treatment as necessary. —By David Bjerklie

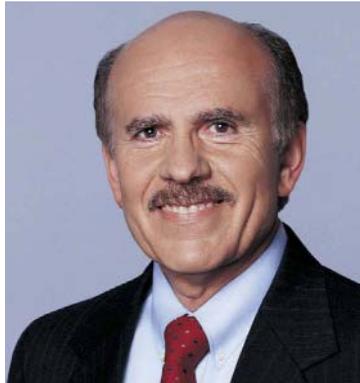
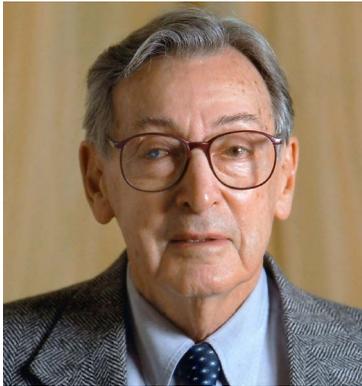


Grundlagenforschung

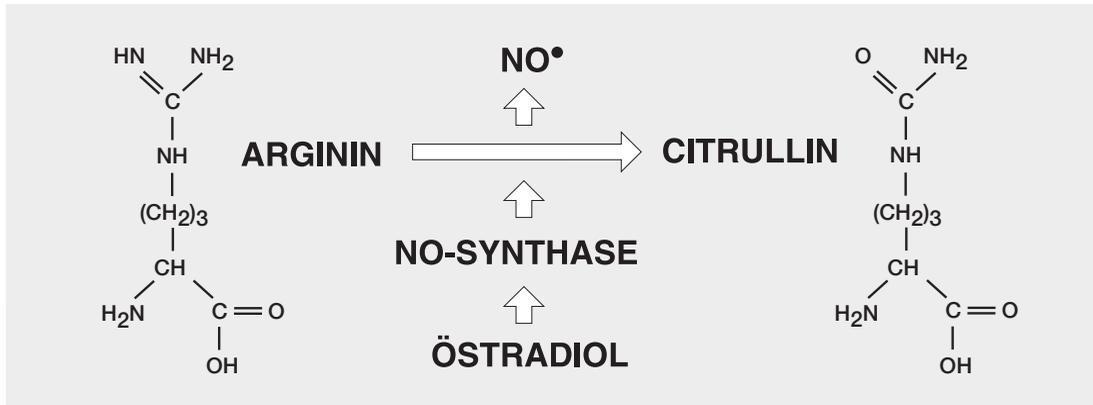
**Niedriges  
Östrogen  
begünstigt  
Herzinfarkt**

Frauen vor dem Klimakterium haben durch ihren hohen Östrogenspiegel einen natürlichen Schutz vor Herzinfarkten. Stress und Depressionen allerdings können den Östrogenspiegel unter „normal“ senken und damit gleichzeitig das Risiko für Herzinfarkt überdurchschnittlich ansteigen lassen.

Reader's Digest 2004, 106



1998 erhielten die Wissenschaftler Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro und Ferid Murad für die Erforschung des Zusammenhangs von Arginin und NO den Nobelpreis für Medizin.

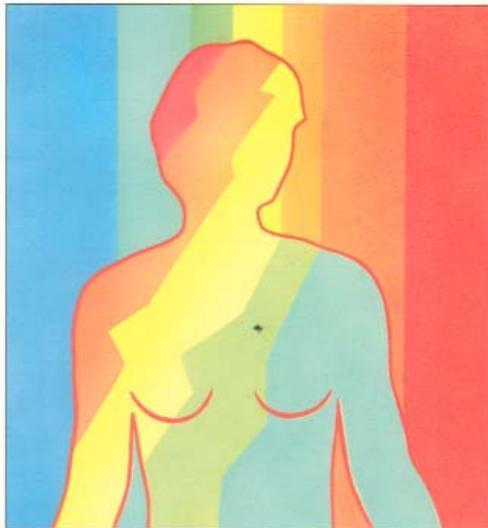




**Gesundheit  
in Wort & Bild**

# Wechseljahre

**Was Hormone bewirken**



von Prof. Dr. med. Christian Lauritzen

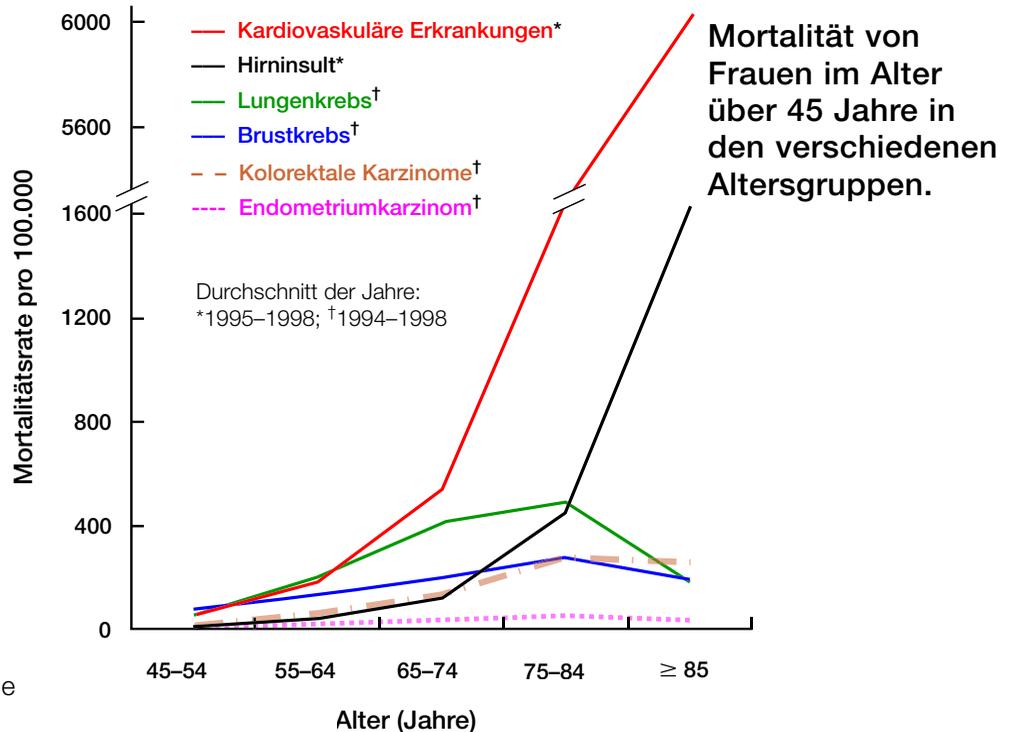
1995

# Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität in der (späteren) Postmenopause Durch Östrogenmangel bedingt?

A. O. Mueck<sup>1</sup> · K. Bühling<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bereich Endokrinologie  
und Menopause,  
Universitäts-Frauenklinik  
Tübingen und Institut für  
Frauengesundheit  
Baden-Württemberg,  
Tübingen

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für  
Gynäkologie,  
Hormonsprechstunde,  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf



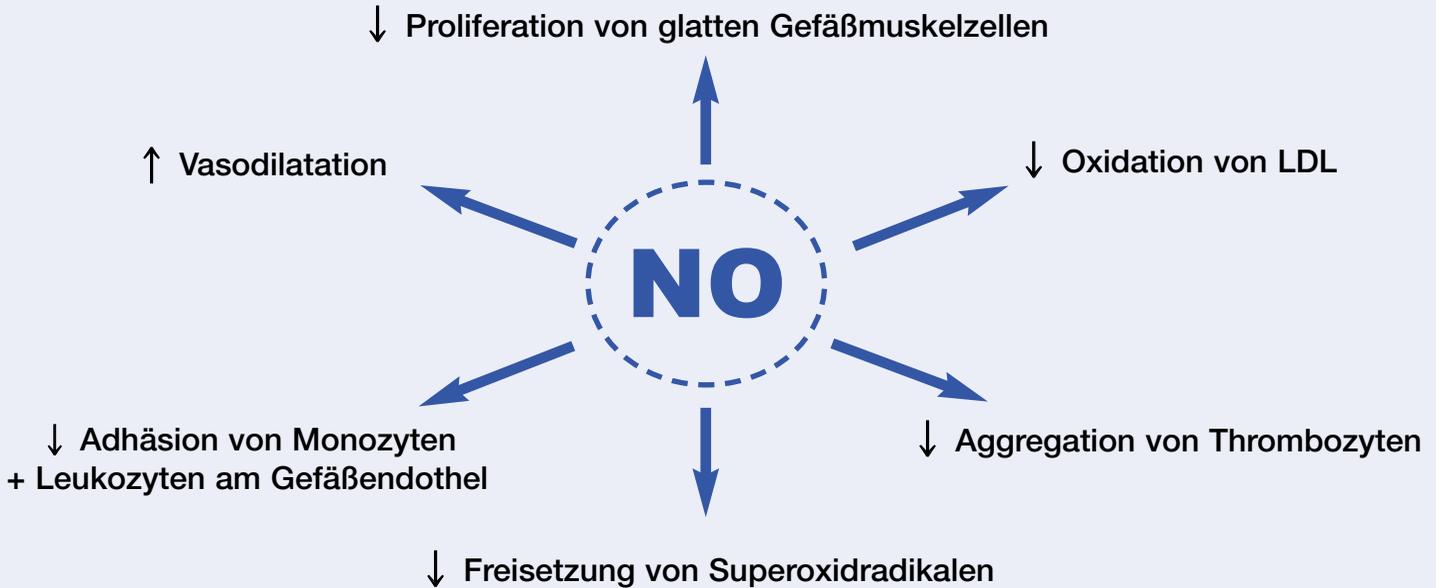
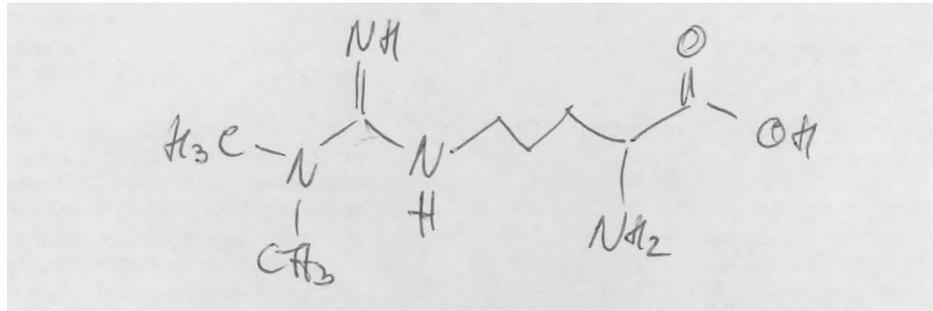
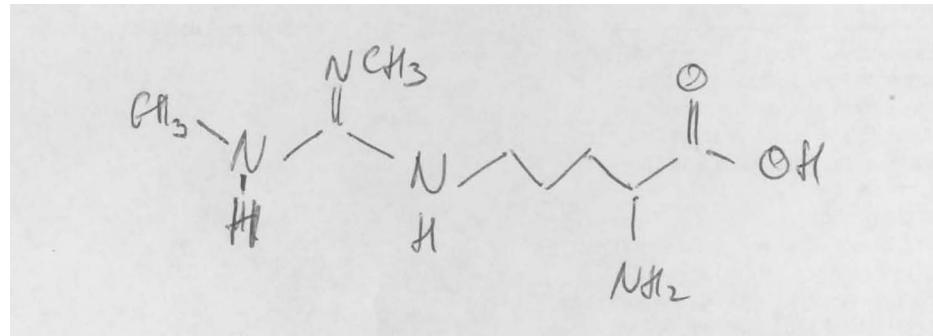


Abbildung: Wirkungen von NO im Organismus

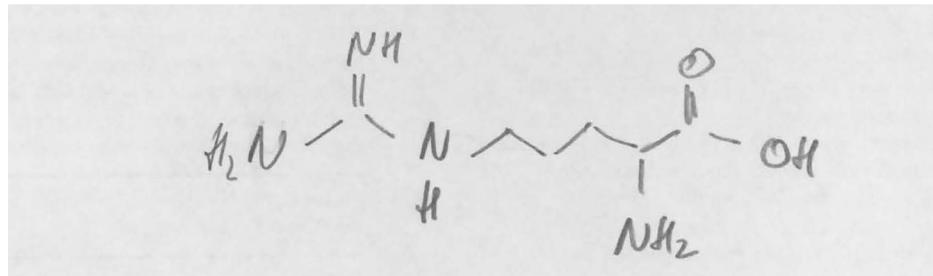
ADMA  
Asymetrisches  
Dimethylarginin



Symetrisches  
Dimethylarginin



Arginin



# Entstehung von ADMA

intrazellulär:

1. PRMTs Protein-Methyl-Transferasen die in Proteinen gebundenes Arginin methylieren. Aktivität wird durch oxidativen Stress, LDL und oxidiertes LDL gesteigert.
2. ROS ROS = Reaktive Sauerstoffspezies, z. B. Peroxynitrit  $\text{ONOO}^-$

Der genaue molekulare Mechanismus, der zu einer Erhöhung von ADMA im Blut führt, ist bislang jedoch noch unbekannt.

# Entfernung von ADMA

1. DDAH Dimethylarginin-dimethylaminohydrolasen metabolisieren, z. B.  
DDAH1 in Leber und Niere  
DDAH2 in Endothelien, Herz, Plazenta, Niere
2. Über die Nieren

# Gesundheitliche Beschwerden und physiologische Veränderungen in den Wechseljahren aufgrund fehlender Östrogene

## Bewusste Veränderungen

Hitzewallungen  
Schlafstörungen  
Gewichtszunahme  
Alpträume  
Nachtschweiß  
Trockene Haut  
Dünnes Haar  
Vaginale Trockenheit  
Fehlende Libido  
Depressionen  
Gemütsschwankungen  
Harninkontinenz  
Gebärmuttersenkung  
Vergeßlichkeit (Vorbote zu Alzheimer Erkr. ?)  
MCI Mild cognitive impairment  
Leichte kognitive Beeinträchtigung  
Sog. episodisches Gedächtnis schwindet  
Wortfindungsschwierigkeiten  
Orientierungsproblem in vertrauter Umgebung

## Unbewusste Veränderungen

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko  
Osteoporose  
Verminderung der Muskelmasse  
Zunahme und Umverteilung des Körperfetts  
Erhöhtes Risiko für Diabetes Typ 2

- Osteoporose durch Östradiol-Mangel
  - bei Frauen ab 55 Jahren
  - bei Männern ab 65 Jahren

- Was die Osteoblasten in 4 Wochen an Knochensubstanz anbauen, wird in 14 Tagen von den Osteoklasten abgebaut.

- Östradiol fördert die Osteoblasten

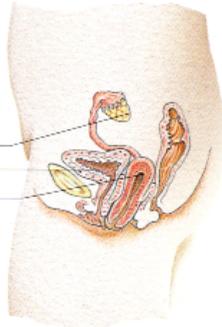
# Urogenitale Beschwerden

## Gebärmutterensenkung

### Gebärmutterensenkung

Infolge einer Erschlaffung der Beckenbodenmuskulatur werden die Beckenorgane nicht mehr gestützt, sie senken sich.

Eierstock  
Blase  
Gebärmutter



**Senkung 1. Grades**  
Die Gebärmutter wandert in die Vagina.

### Senkung 3. Grades

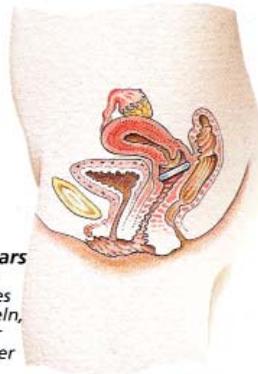
Die Gebärmutter und Cervix fallen aus der Vagina heraus, was sehr schmerzhaft und unangenehm ist.



Gebärmutter

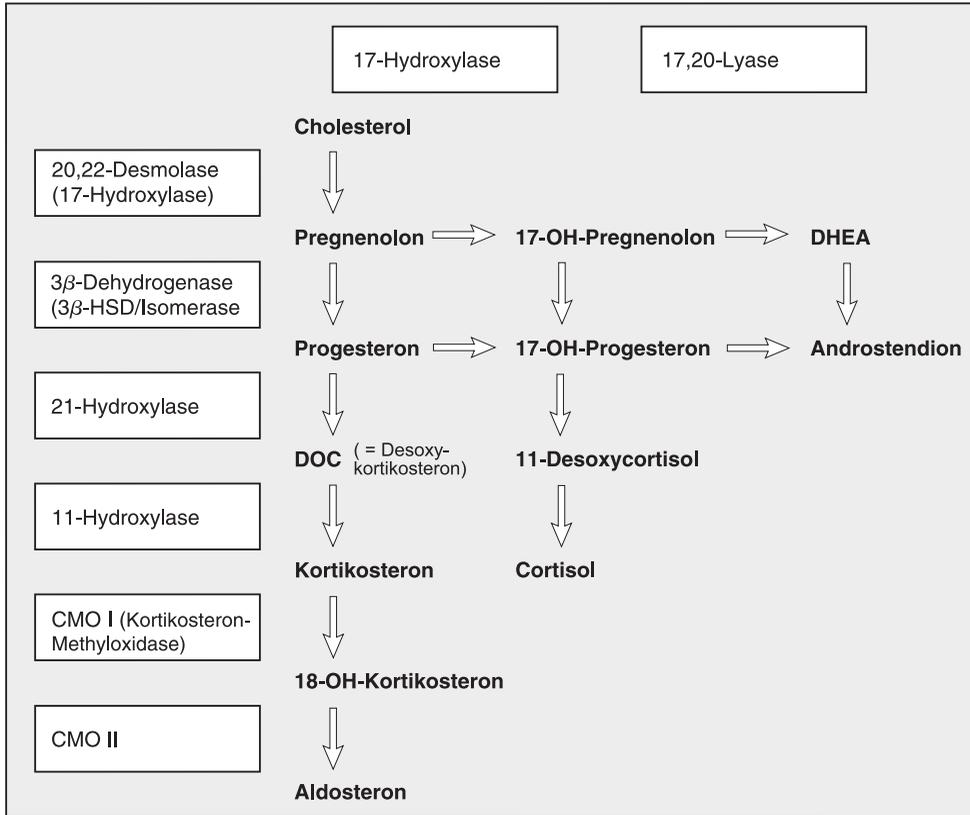


Ring-Pessar



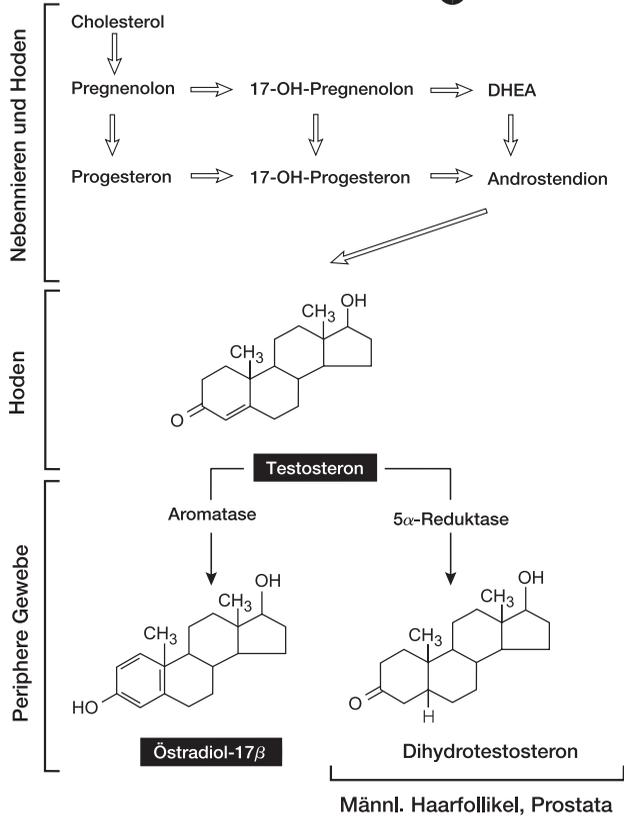
### Einlegen eines Ring-Pessars

Eine relativ leichte Senkung läßt sich durch Einlegen eines Rings in die Vagina behandeln, der die Gebärmutter in ihrer ursprünglichen Position in der Bauchhöhle fixiert.

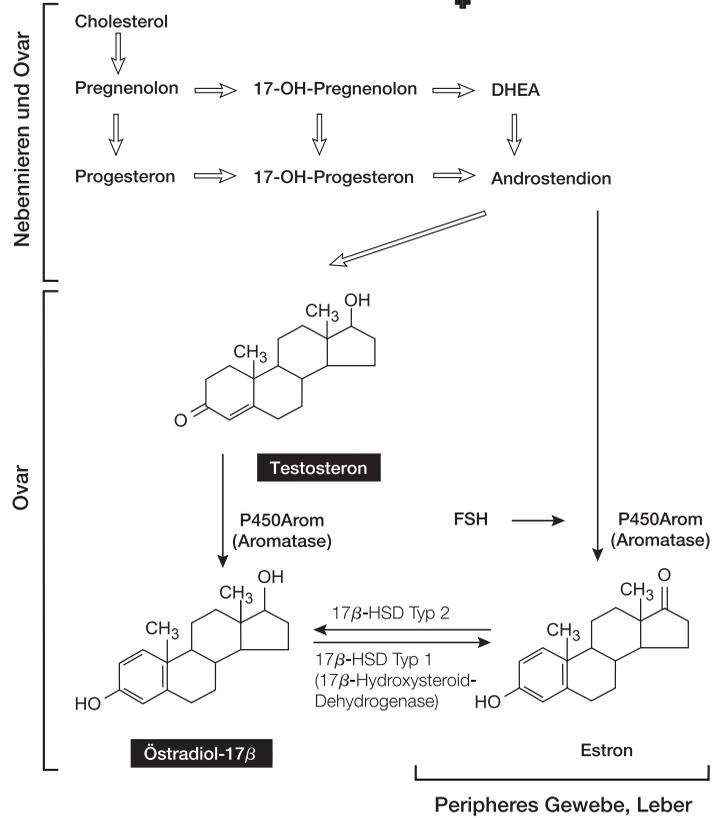


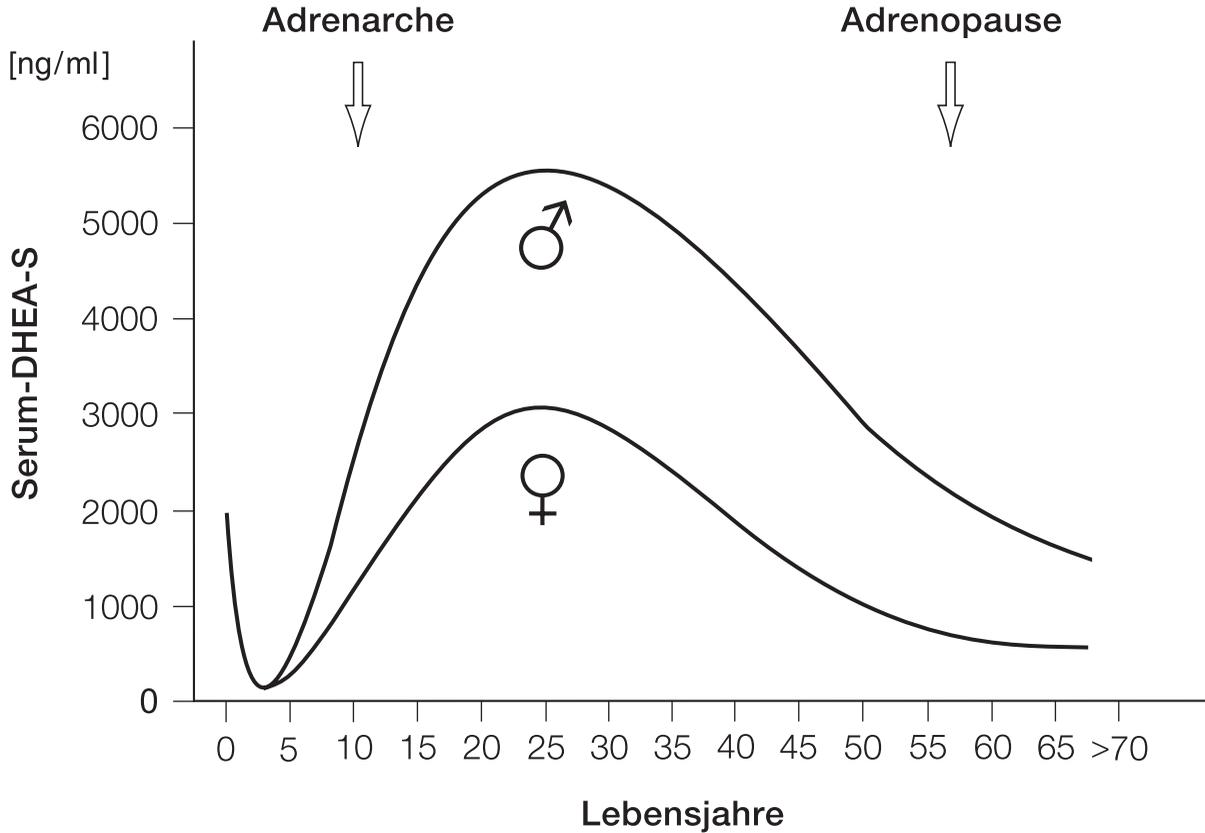
## Adrenale Steroidbiosynthese

## Sexualsterioide ♂



## Sexualsterioide ♀





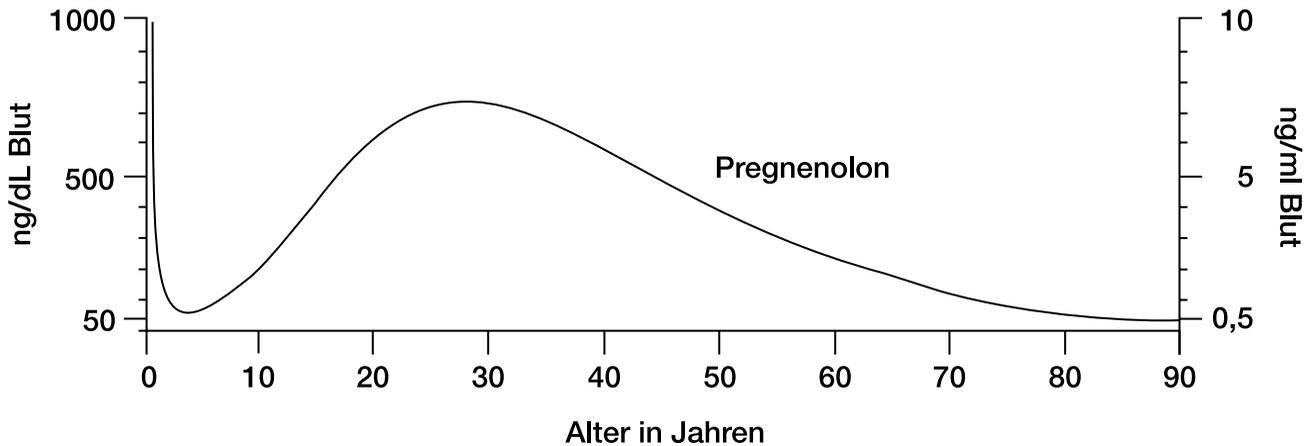
## **Streß und DHEA/Cortisol-Quotient**

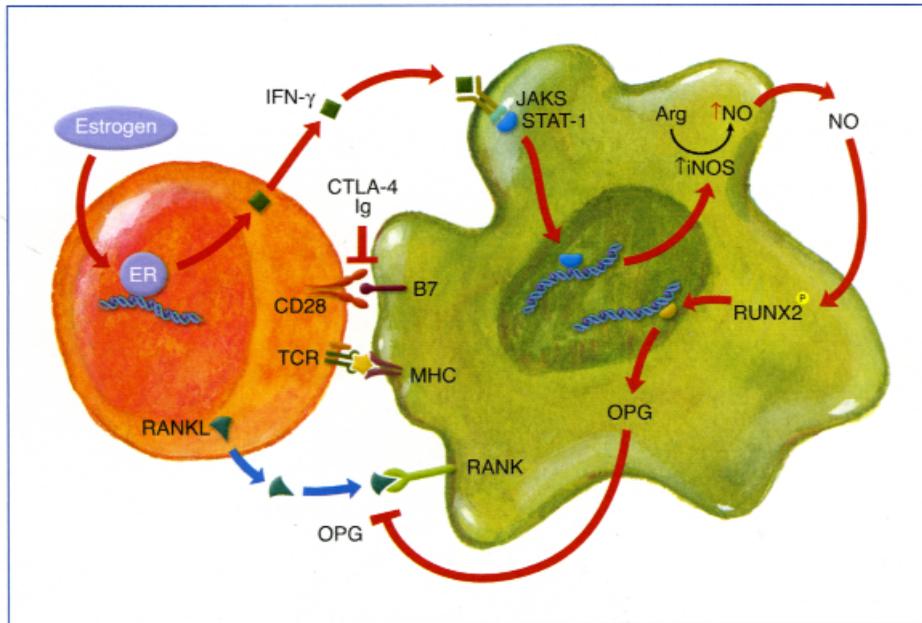
Ein DHEA/Cortisol-Verhältnis  $< 15$  ([ng/ml] / [ng/ml]) spricht für ein Missverhältnis der Hormone, wie z. B. altersbedingtem DHEA-Mangel oder insbesondere bei Stress.

### **Klinische Symptomatik Infektanfälligkeit z. B. Parodontitis.**

Ein hoher Stresslevel (bei DHEA/Cortisol  $< 15$ ) kann die Immunantwort auf mikrobielle Beläge (sog. sporenlöse Anaerobier) in der Mundhöhle beeinflussen und zu Parodontitis mit Zahnfleischrückgang und Zahnverlust führen.

Lit.: Anne Hild, Natürliches Anti-Aging, AURUM 2013, Seite 43



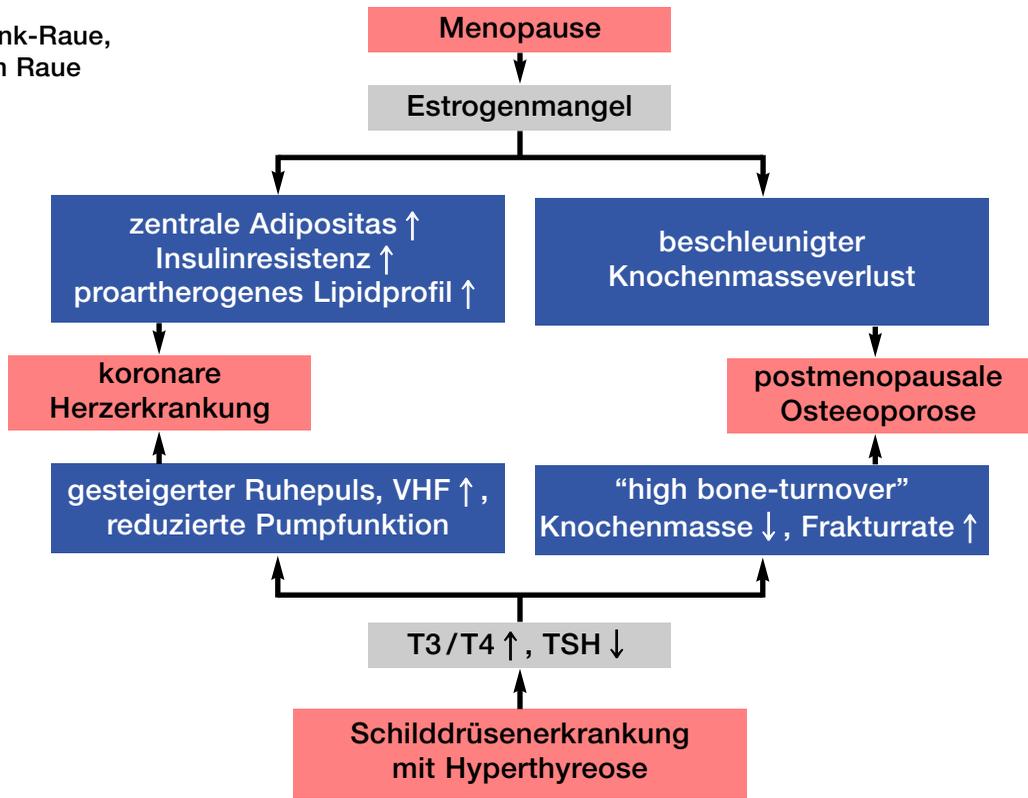


**Figure 1.** RANKL binding (shown in blue) promotes macrophage osteoclast differentiation. The pathway from estrogen through IFN-g, iNOS, and NO (shown in red) generates RANKL-blocking osteoprotegerin (OPG) and down-regulates osteoclast formation.

# Schilddrüsenfunktionsstörungen ab der Menopause: Akkumulation von Risiken

Karin Frank-Raue,  
Friedhelm Raue

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 120 | Heft 18 | 5. Mai 2023



Als Hyperthyreose-typische Beschwerden gelten Schwitzen, Herzrasen, Gewichtsabnahme, Nervosität und Schlafstörungen. Damit ist eine ausgeprägte Überlappung von Beschwerden und Symptomen einer Hyperthyreose mit Beschwerden in der Menopause zu erwarten. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die klinische Symptomatik der Hyperthyreose ab. Über 61-jährige Patientinnen und Patienten hatten am häufigsten keine oder nur wenige Beschwerden (12). Somit kann es klinisch differenzialdiagnostisch schwierig sein, eine Hyperthyreose in der Menopause zu diagnostizieren. Deshalb sollte, auch aufgrund der relativen Häufigkeit, die Indikation für eine Bestimmung des TSH-Spiegels großzügig gestellt werden.

## Niedriger TSH-Spiegel und kardiale Risiken

Eine populationsbasierte Studie ergab, dass ältere Patientinnen und Patienten (Median 69 Jahre, 510 Männer, 681 Frauen) bei einem niedrigen TSH-Spiegel von  $< 0,5$  mIU/L ein deutlich höheres Risiko hatten, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben

## Menopause und kardiovaskuläres Risiko

Die koronare Herzerkrankung ist die Haupttodesursache bei Frauen. Das KHK-Risiko steigt in der Menopause. Frauen entwickeln eine KHK 7–10 Jahre später als Männer.

Eine frühzeitige Menopause ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine KHK (HR: 1,5 [1,28; 1,76]), kardiale Mortalität (HR: 1,19 [1,03; 1,2]) und Gesamt-Mortalität (HR: 1,12 [1,03; 1,21]) (1, 22). Der perimenopausale Estrogenabfall trägt zu einer Zunahme

des kardialen Risikos durch einen überproportionalen Anstieg von Cholesterin, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B bei. Die Häufigkeit des metabolischen Syndroms nimmt überproportional zu, die Fettverteilung ändert sich zugunsten der zentralen Adipositas.

## Symptomatik

In einer aktuellen retrospektiven Studie wurden Beschwerden durch die Menopause bei 202 Patientinnen einer gynäkologischen Abteilung genauer analysiert: Frauen in der Perimenopause beklagten

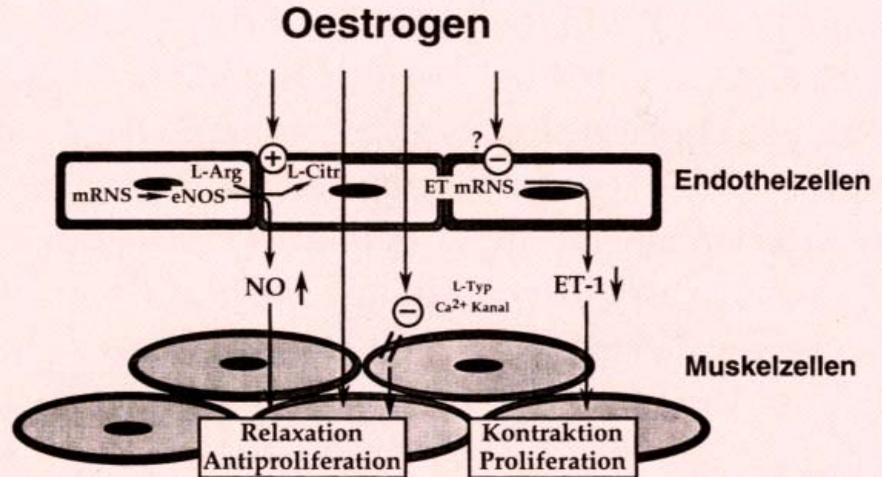
- anfallsartige Schweißneigung (78 %)
- ständig vermehrtes Schwitzen (84 %)
- Schlafstörungen (67 %)
- vermehrte Nervosität (79 %)
- negative Verstimmung (64 %)
- Gelenkbeschwerden (69 %) und
- Palpitationen (65 %) (8).

Insgesamt berichtet die Literatur, dass mehr als 75 % der Frauen menopausale Beschwerden haben (9, 10).

# Wirkungen natürlicher Östrogene auf die Gefäßwand: Molekulare Mechanismen und klinische Implikationen

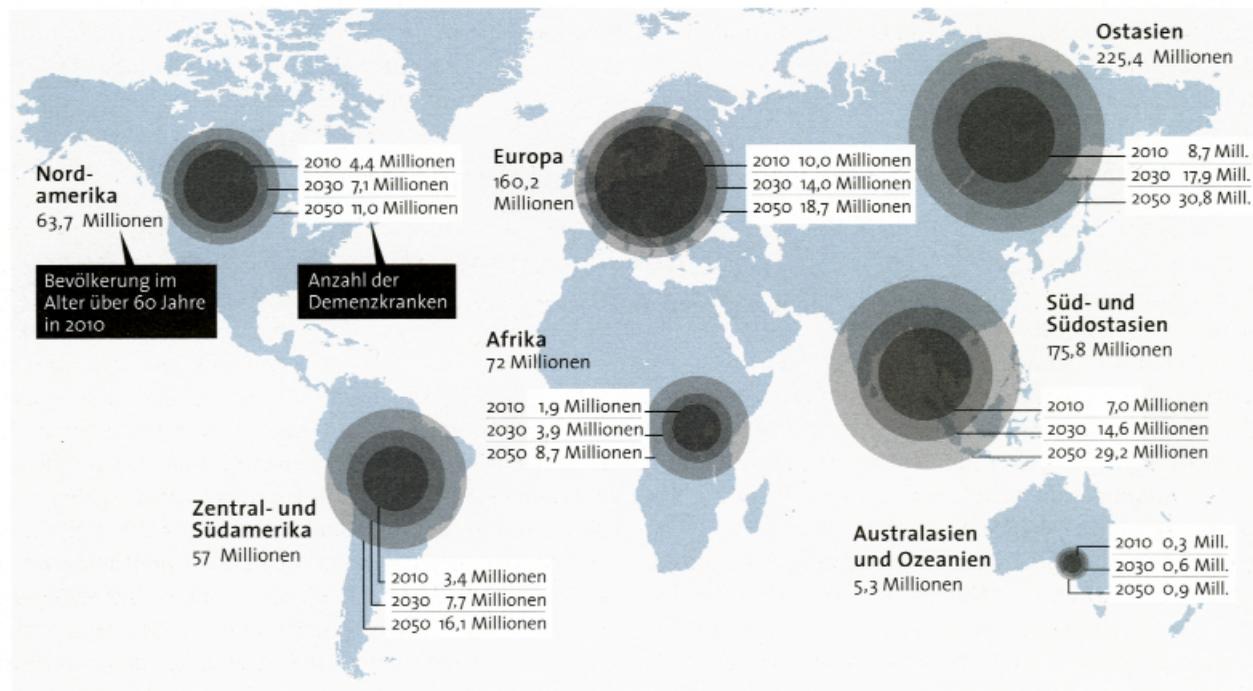
**Abbildung 2**

Wirkungen von  $17\beta$ -Östradiol in der Gefäßwand. In den Endothelzellen stimuliert  $17\beta$ -Östradiol die Expression der «nitric oxide synthase» (eNOS) und die NO-Freisetzung und hemmt möglicherweise die Endothelin (ET-1)-Produktion. In den Gefäßmuskeln hemmt  $17\beta$ -Östradiol die Kontraktion, Migration und Proliferation.



# Schätzungen zur Entwicklung der Fallzahlen von Demenzerkrankungen

Die Anzahl der Demenzerkrankten wird sich in den nächsten 20 Jahren in etwa verdoppeln, die stärkste Zunahme ist in den Schwellenländern zu erwarten.



## WIKIPEDIA

### **Perimenopause**

Die Perimenopause ist jene Zeit des Klimakteriums, die ein bis zwei Jahre vor und nach der eigentlichen Menopause liegt und als der eigentliche „Wechsel“ bezeichnet werden kann. Der Perimenopause folgt schließlich die Postmenopause, die mit dem Abfall der weiteren Östrogenproduktion die Zeitspanne vor dem Senium - ab dem 65. Lebensjahr - beschreibt. Da die Menopause selbst erst nachträglich mit Sicherheit angegeben werden kann - nach der „letzten“ Menstruation keine weitere Regelblutung für ein Jahr - ist auch die Perimenopause selbst im Wesentlichen nur durch die in dieser Zeit verstärkten körperlichen und psychischen Probleme der Frau zu bestimmen.

### **Krankheitswert**

Die Perimenopause ist keine Erkrankung, sondern ein physiologisches Altern. Treten dabei jedoch Symptome mit Krankheitswert auf („Sonstige näher bezeichnete klimakterische Störungen“), so können sie mit einem eigenen ICD-Code belegt werden.

**TIME Aug 20, 2018**

**Studie 2017**

**Blutdruck <120 mmHg MCI ↓ mild cognitive  
impairment**

**neuere Empfehlung <130 mmHg  
nach der Studie**

**Hoher RR kann die Wände von sehr fragilen  
Arterien, die Blut ins Hirn tragen, schädigen.**



**THE SPRINT MIND** study involved more than 9,300 elderly people who had had heart problems or were at higher risk of developing heart disease—some because they had high blood pressure, like Graham and Lane. They were randomly told to lower their blood pressure to either less than 120 mm Hg or 140 mm Hg systolic. (Current guidelines, revised in 2017 after the study began, now recommend that most people keep the upper number, or systolic pressure, under 130 mm Hg.) They were tested over an average of three years on various cognitive skills, including memory and processing of new information.

Biologically, it makes sense that blood pressure would affect dementia, says Dr. Jeff Williamson, chief of geriatric medicine at Wake Forest School of Medicine and the leader of the study. He compares having the right blood pressure to maintaining air pressure in a car's tires—not too high, not too low. “Over time, high blood pressure can damage the walls of very fragile arteries that deliver blood to the brain and other organs,” he says. “And that can produce

some of the things we see associated with dementia: inflammation and small strokes.”

After an average of three years, people who lowered their blood pressure to less than 120 mm Hg lowered their risk of developing MCI or probable dementia as measured by the tests by 15%, compared with people who lowered their blood pressure to 140 mm Hg.

**THE TRIAL'S RESULTS** come on the heels of other evidence that controlling blood pressure may be an important weapon against cognitive decline. Another recent study, published in *Neurology* by researchers at the Rush Alzheimer's Disease Center, found that people with higher blood pressure over a long period of time during their later years tended to have more brain lesions, or areas of dead brain tissue where nerve cells had lost their ability to communicate with one another. They also had more tangles of tau protein, another hallmark of Alzheimer's that tends to appear later in the disease, which the researchers found when they performed autopsies on the participants.

Interdisziplinäres  
Zentrum für  
Riechen und  
Schmecken,  
Klinik für HNO-  
Heilkunde, Universi-  
tätsklinikum Carl  
Gustav Carus,  
TU Dresden:  
Prof. Dr. med.  
Thomas Hummel,  
Prof. Dr. med.  
Antje Hähner

Universitätsklinik  
für Hals-, Nasen- und  
Ohrenkrankheiten,  
Kopf- und Halschirur-  
gie, Medizinische  
Universität Wien,  
Allgemeines  
Krankenhaus Wien,  
Österreich: Assoz.  
Prof. Dr. med. David  
T. Liu, Prof. PD  
Dr. med. Christian  
A. Müller

Klinik für Hals-,  
Nasen- und Ohren-  
heilkunde, Kopf- und  
Hals-Chirurgie,  
Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg  
GmbH, Marburg:  
Prof. Dr. med. Boris  
A. Stuck

Hals-Nasen-Ohren-  
klinik, Universitäts-  
spital Basel, Schweiz:  
Prof. Dr. med. Antje  
Welge-Lüssen

# Riechstörungen: Ursachen, Diagnose und Therapie

Thomas Hummel, David T. Liu, Christian A. Müller, Boris A. Stuck,  
Antje Welge-Lüssen, Antje Hähner

---

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Riechstörungen haben wegen ihrer Häufigkeit als Symptom einer SARS-CoV-2-Infektion an Bedeutung gewonnen. Sie können zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen und viele verschiedene Ursachen haben.

**Methode:** Selektive Literaturrecherche und Berücksichtigung der aktuellen AWMF-Leitlinie

**Ergebnisse:** Eine gezielte Anamnese und die psychophysische Prüfung der Riechfunktion mittels standardisierter und validierter Testmethoden stellen Grundpfeiler der Diagnostik dar. Aktuelle Therapiekonzepte richten sich nach der Ursache der Riechstörung. Während bei sinunasalen Riechstörungen die Behandlung der zugrunde liegenden Entzündung im Vordergrund steht, ist bei anderen Formen der Riechstörung das Riechtraining die erste Behandlungsoption. Für die Prognose sind nicht nur die Ursache der Riechstörung und das Alter der Patientinnen und Patienten, sondern auch die initiale, gemessene Riechleistung von Bedeutung.

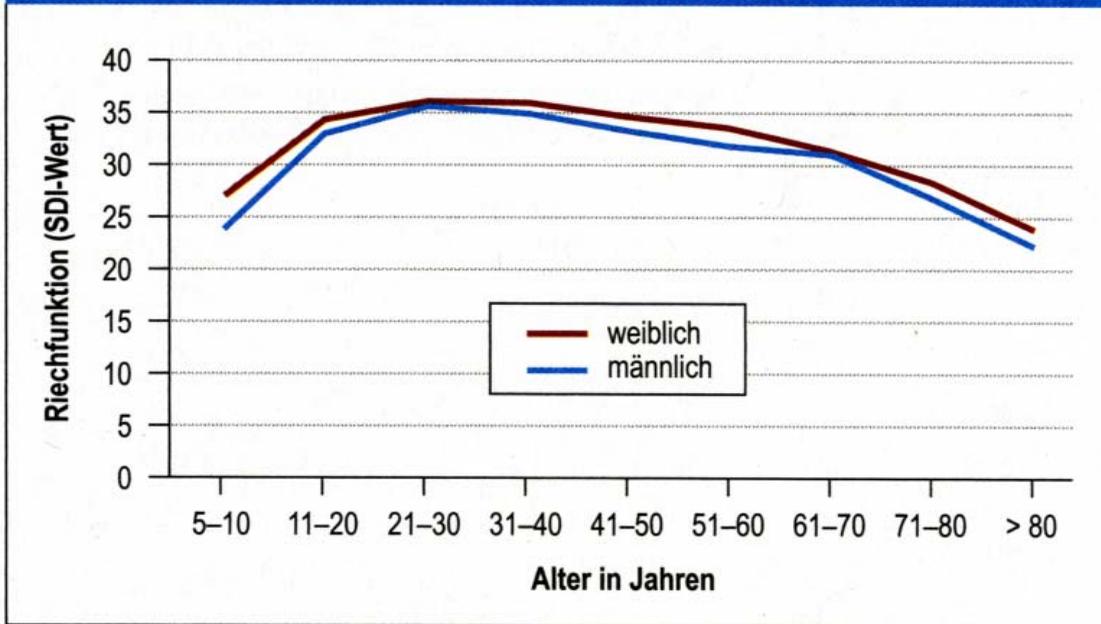
**Schlussfolgerung:** In Abhängigkeit von der Ursache der Riechstörung sind therapeutische Möglichkeiten vorhanden, aber begrenzt, sodass eine gründliche Diagnostik und eine entsprechende Information der Patientinnen und Patienten über Verlauf und Prognose einen hohen Stellenwert besitzen.

## Zitierweise

Hummel T, Lui DT, Müller CA, Stuck, BA, Welge-Lüssen A, Hähner A:

Olfactory dysfunction: etiology, diagnosis, and treatment.

## GRAFIK



**Altersabhängige Veränderung der Riechfunktion** bei subjektiv normosmischen Teilnehmern (n = 3 355), getrennt für männliche und weibliche Teilnehmende (modifiziert nach [23])  
SDI, Summe Ergebnisse RiechSchwelle+Diskriminationstest+Identifikationstest

Schwerwiegende Riechstörungen finden sich bei vielen demenziellen Erkrankungen (e24, e25). Die Riechstörung ist bei der Alzheimer-Demenz ebenfalls ein Frühsymptom der Erkrankung und bereits bei Patientinnen und Patienten mit leichten kognitiven Störungen nachzuweisen, wobei Einschränkungen in der Geruchsidentifikation einen Prädiktor für die Konversion zur Demenz darstellen (Konversionsrate 47 %, Odds Ratio [OR] 5,1) (e26). In der Prodromalphase neurodegenerativer Erkrankungen werden häufig idiopathische Riechstörungen diagnostiziert.

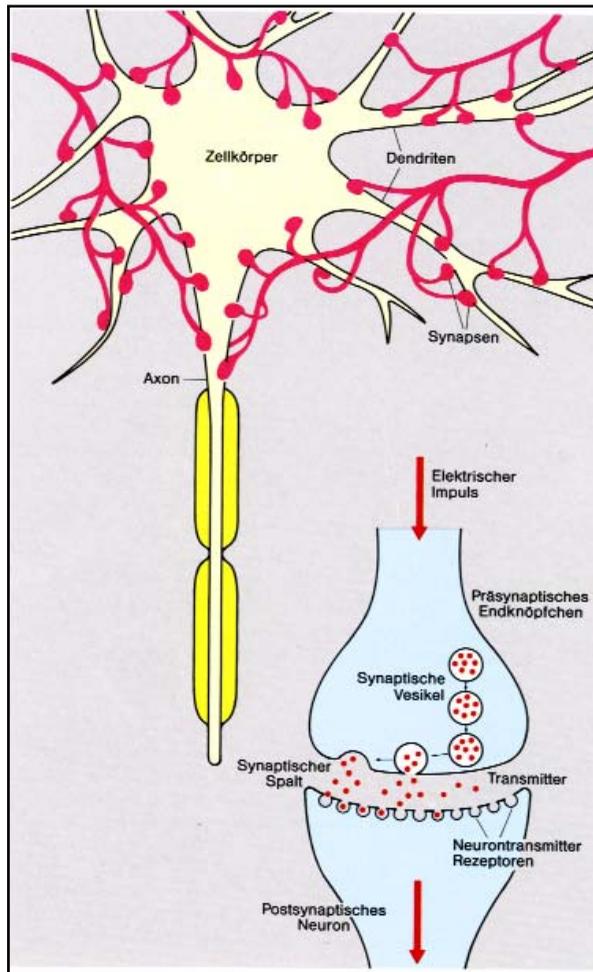
Bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen sind Riechstörungen ebenfalls bekannt; die Häufigkeit wird bei der Multiplen Sklerose mit 20–45 % angegeben (e27).

## **Pathologie der Alzheimer-Erkrankung**

**Amyloidablagerungen  
und Neurofibrillen aus aggregiertem Tau-Protein**

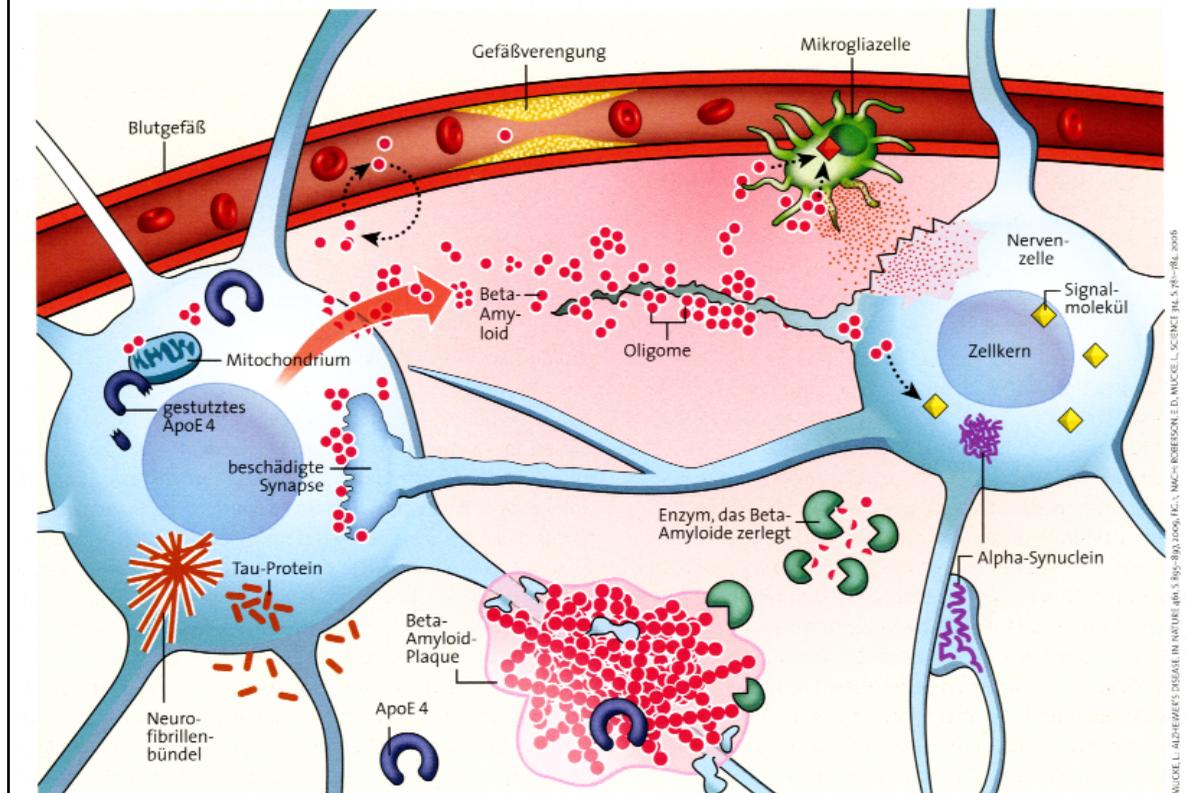
**Bis zu 30 Jahre vor Auftreten der Demenz:**

**Vorstadium: leichte kognitive Störung  
MCI mild (cognitive impairment)  
mittelschwere  
schwere Demenz mit vorzeitigem Tod**



# Schlüsselprozesse und wichtige molekulare Akteure

In allen Details verstehen Forscher den Krankheitsprozess noch nicht. Doch kennen sie schon wichtige Teile des Puzzels.



## Abb. Seite 9 Spektrum der Wissenschaft

### Schlüsselprozesse und wichtige molekulare Akteure

- Beta Amyloide → Zusammenschlüsse zu Oligomeren → zu Plaques, diese stören an den Synapsen, Neuronen sterben ab.
- Tau-Protein 4 überphosphoryliert zu Oligomeren „Tau-Klumpen“  
normal: Teil des Zellskeletts mit zu vielen Phosphatgruppen löst sich das Protein vom Zellgerüst ab und die neuronalen Fortsätze - Axone und Dendriten - degenerieren.
- Alpha- Synuclein → Oligomere
- APP Amyloid Precursor Protein in Zellmembranen (nicht nur im Gehirn sondern auch in anderen Organen).

Beta-Amyloid-Peptide entstehen durch Beta- und Gamma-Secretase durch Abtrennen Beta Amyloid wird normalerweise rasch entfernt durch körpereigene „Abräumkommandos“ (Glia-Zellen)

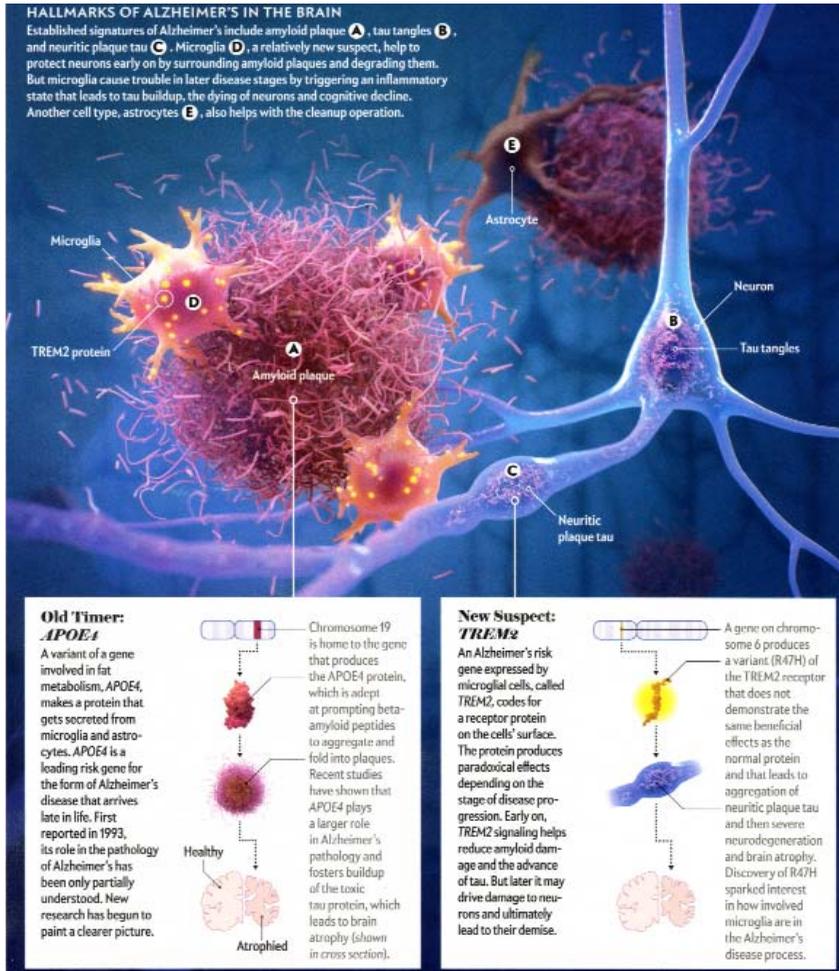
- Apolipoprotein E übt Transportfunktionen im Fettstoffwechsel aus. Eine Variante davon namens ApoE4 trägt aber auch zur Verklumpung von Beta-Amyloiden und Tau-Proteinen bei.

Zugleich dürfte es die Zellkraftwerke (Mitochondrien) und das Zellskelett schädigen.

- ApoE4 (Variante des Apolipoproteins)  
Normal Transportmolekül für bestimmte Fettverbindung  
Alzheimer: Fragmente beeinträchtigen Mitochondrien

## Abb. Genetic Trail to the Roots of Alzheimer

Microglia-Zellen mit TREM2-Gen zuerst Abbau von Amyloid dann später Angriff auf Neurone



J. Ulrich, D. M. Holtzman: A New Understanding of Alzheimer's. Scientific American 2021, Aug. 34-39

**Frühdiagnose nicht möglich**

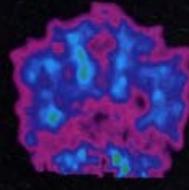
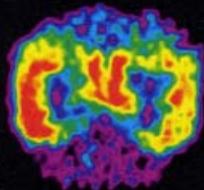
**Fortgeschrittene Alzheimer-Erkrankung, Forschung teuer:  
MRT-Aufnahmen: Schrumpfung des Schläfenlappens und Hippocampus**

**PET Amyloid-Plaques darstellbar**

**Amyloid-Plaques im Gehirn lassen sich mit dem Pittsburgh Compound B ( $^{11}\text{C}$ -PiB) als Kontrastmittel per Positronenemissionstomografie (PET) sichtbar machen.**

ALZHEIMERPATIENT

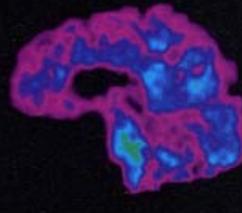
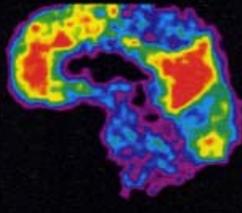
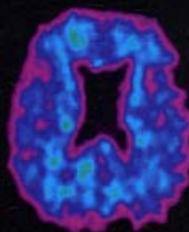
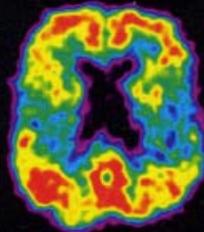
KONTROLLPERSON



maximal



minimal



MRT

$^{11}\text{C}$ -PiB PET

$^{11}\text{C}$ -PiB PET

MRT

MAY 2020

SCIENTIFICAMERICAN.COM

# SCIENTIFIC AMERICAN



UNDERSEA VOLCANOES ▸ RETHINKING CONSERVATION ▸ QUANTUM STEAMPUNK



SPECIAL  
REPORT  
THE FUTURE  
OF MEDICINE

## A NEW ERA FOR ALZHEIMER'S

Fresh approaches and  
hopeful clues in the search  
for novel therapies



**Jena Pincott** is a freelance science writer and author of several books, including *Do Chocolate Lovers Have Sweeter Babies?: The Surprising Science of Pregnancy* (Simon & Schuster, 2011).

**Perimenopause (Beginn 45–50 Lj. (Prämenopause))**

**Glukose-Metabolismus verringert sich um 10–15% oder mehr**

**(Nachweis mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie)  
in Postmenopause Glukose-Metabolismus 20–30%)**

**Östrogen ist der Hauptregulator im weiblichen Gehirn für Glukose-Transport und Aufnahme bis zu seinem Abbau für Energie**

**Bioenergetische Hirn-Krise in Perimenopause**

**„Milde kognitive Fehlleistungen“:**

**Verwirrungen, Ablenkungen und Vergeßlichkeit**

**F: Mit 65 – 20% Alzheimer (one-in-five-lifetime-chance)**

**M: ca. 9%**

**Menopause Hypothese: Östrogen-Abnahme macht das Gehirn verletzlich für Alzheimer**

## Östrogen wirkt im Hirn:

- ▶ reguliert Rezeptoren
- ▶ reguliert Mitochondrien (Energieförderer für Zellen) und Bildung neuronaler Verbindungen
- ▶ reguliert Synapsen-Funktion durch Enzym-Aktivierung
- ▶ fördert Glukose Transport durch Blut-Hirn-Schranke zu den Neuronen und Glia-Zellen, die die Neuronen unterstützen und schützen

Unabhängig davon können entstehen

**Beta-Amyloid-Protein:** stört die Signalübertragung der Synapsen  
**Tau-Protein,** das sich in den Zellen um den Zellkern wickelt und diesen tötet durch Behinderung von Substanz-Zufuhr

Ferner: Niedriger Östrogen-Spiegel erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für „Toxine oder Infektionen, die eine aggressive Immunantwort verursachen“

Männer in derselben Alterstufe (40-50) haben weniger Alzheimer weil Testosteron langsamer abnimmt (und damit Östradiol)  
Über Schwangerschaft und Konsum der Anti-Baby-Pille bislang keine Studienergebnisse

Statistik bei Frauen: Je kürzer die Zeit mit Monatszyklen (Reproduktive Zeit), desto höher ist das Risiko für Alzheimer

Problem längerer Östrogen-Mangel in der Postmenopause könnte Nervenschädigung verursachen. Darum HRT-Empfehlung im „critical window“ within five years.

Weitere Faktoren:

- ▶ Prädiabetes, Diabetes mellitus. Mehr als 80% der Alzheimer-Patienten sind Insulin-resistent, Hirnzellen mit Insulin Resistenz
- ▶ Östrogen und kardiovaskuläres System: Cholesterin-Haushalt: LDL ↓ , HDL ↑
- ▶ Schlaf (7 Std.) : Glia-Zellen entleeren Beta-Amyloid und Tau-Proten.
- ▶ Streß
- ▶ APOE4-Gen

H. B. Stählin

Geriatrische Universitätsklinik,  
Kantonsspital Basel

## Östrogen und die Alzheimer-Krankheit

Tabelle 1

### Wirkung von Östrogen auf zelluläre Vorgänge im Zentralnervensystem

---

stimuliert Nervenwachstum

---

verbessert neuronale Lebensdauer

---

schützt vor oxidativen Schädigungen

---

fördert die Glukoseaufnahme im Gehirn

---

fördert die Acetylcholinsynthese

---

stimuliert die Synthese von NGF und BDNF

---

beeinflusst den Abbau von Amyloid-Precursor-Protein (APP)

---

vermindert die Toxizität von A-Beta-142

---

vermindert das kardiovaskuläre Risiko

---

Die neurotrophe Wirkung von Östrogen ist auch daran erkennbar, dass in vitro das Nervenwachstum über eine Beeinflussung des «nerve growth factors» (NGF) und des «brain derived nerve growth factors» (BDNF) gefördert wird.

# **Erkrankungen von Menschen mit Trisomie 21 im mittleren und höheren Lebensalter**

Johannes Levin, Alkomiet Hasan, Irene Alba Alejandre, Irene Lorenzi, Volker Mall, Tilman R. Rohrer

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 120 | Heft 1-2 | 9. Januar 2023

## **Alzheimer-Demenz ist die häufigste Todesursache bei Down-Syndrom**

Amyloid-Vorläuferprotein (APP) ist auf Chromosom 21 codiert, Überexpression von APP führt zu vermehrtem Beta-Amyloidprotein (= Hauptbestandteil der Alzheimer-Plaques) (ab ca. 5. Dekade)

**Epilepsien sehr häufig (Prävalenz 8-26%)**

mit einem ersten Gipfel im Kindesalter und einem zweiten Gipfel im Alter von 40-60 Jahren.

**Menopause 6 Jahre früher  
(45 versus 51 Jahre)**

**Alzheimer Demenz ab 5. Dekade**

Bei Frauen mit Down-Syndrom beginnt die Menopause durchschnittlich sechs Jahre früher als in der Allgemeinbevölkerung (45 versus 51 Jahre) (37). Bei Frauen mit DS wurde ein früheres Alter bei der Menopause mit einem früheren Einsetzen der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht (40).

Ein niedriger Spiegel an endogenem bioverfügbarem Östradiol bei postmenopausalen Frauen mit DS ist mit einem früheren Alter beim Auftreten und einem höheren Gesamtrisiko für Demenz verbunden. **Ein höherer Body-Mass-Index steht in Verbindung mit erhöhtem Östradiol- und Östrogenspiegeln im Serum.** Bei postmenopausalen Frauen schnitten adipöse Personen bei Messungen des verbalen Gedächtnisses und bei einer allgemeinen Messung der neuropsychologischen Funktion deutlich besser ab als nicht adipöse Personen. Zudem erkrankten Männer mit einem DS früher an DS-AD als Frauen mit DS. Trotzdem wurden bisher keine klinischen Studien zur Östrogen- oder Hormonersatztherapie bei Frauen mit einem Down-Syndrom veröffentlicht.

**Daniela Kaufer** is a professor in the department of integrative biology, an investigator at the Helen Wills Neuroscience Institute and associate dean of biological sciences at the University of California, Berkeley.



**Alon Friedman** is a professor in the department of medical neuroscience and William Dennis Chair in Epilepsy Research at Dalhousie University in Nova Scotia. He is also a professor in the department of cognitive and brain sciences and Dr. Helena Rachmanska-Putzman Chair in Neurology at Ben-Gurion University of the Negev in Israel.



NEUROSCIENCE

# H<sup>⊗</sup>LES IN THE SHIELD

Leaks in a protective filter called the blood-brain barrier may lead to Alzheimer's and other dementias. Reversing the effects makes aging animal brains look young and healthy

*By Daniela Kaufer and Alon Friedman*



**Daniela Kaufer** is a professor in the department of integrative biology, an investigator at the Helen Wills Neuroscience Institute and associate dean of biological sciences at the University of California, Berkeley.



**Alon Friedman** is a professor in the department of medical neuroscience and William Dennis Chair in Epilepsy Research at Dalhousie University in Nova Scotia. He is also a professor in the department of cognitive and brain sciences and Dr. Helena Rachmanska-Putzman Chair in Neurology at Ben-Gurion University of the Negev in Israel.



## **Forschung**

**D. Kaufer Doktorantin auf dem Gebiet Molekulare Neurobiologie**

**A. Friedman Arzt bei den israelischen Streitkräften**

**U. Heinemann Charité Berlin: Neurophysiologie**

## **Golf-Krieg-Syndrom 1991:**

**US-Soldaten mit Chron. Erschöpfung, Muskelschmerzen, Schlaf-Problemen und kognitiver Abnahme wurden hospitalisiert**

**Frage. Z. n. Pyrodostigmin-Einnahme zum Schutz vor chemischen Waffen: Wie kommt P. durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn?  
z. B. bei physischem oder mentalem Streß im Kampfgeschehen?**

## **Tierversuch im Labor der Hebrew Universität:**

**Stress bei Mäusen durch Schwimmen in kaltem Wasser. Anschließend Gabe von blauem Farbstoff in ihre Venen; geht Farbstoff ins Gehirn?**

Stress macht Blut-Hirn-Schranke undicht – Alterungsprozeß ebenso.

Cortisol ↑ , DHEAS ↓

Blut-Protein Albumin verursacht im Gehirn Entzündung:

Astrozyten werden stimuliert

Albumin aktiviert den Rezeptor für das Molekül TGF $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ )

TGF $\beta$  aktiviert Astrozyten und Microglia („Wachposten-Zellen“, sentinel cells)

Zytokine (Abwehrstoffe bei Entzündung, damaging chemicals) werden ausgeschüttet, normal lokal begrenzt.

Bei Überstimulierung wird der Entzündungsprozeß ausgeweitet.

Frage: Wer bildet normalerweise TGF $\beta$  ?

Forschung: Anti-Krebs-Mittel IPW.

Im Mäuseversuch: Es repariert Löcher in der Blut-Hirn-Schranke und senkt – TGF $\beta$  – Aktivität

+ Entzündungsparameter + Epilepsie-Bereitschaft

## Bislang Medikamente gegen Beta-Amyloid ohne Erfolg.

But right now the long-standing dominant theory for Alzheimer's—that it is triggered by a buildup of a protein called beta-amyloid in the brain—is looking less convincing than ever. Numerous experiments have reduced levels of this protein in the brain, yet the disease and associated mental decline in people remained unaffected. Drugs that target beta-amyloid have failed to help. Given that there are now 50 million people worldwide with dementia and another 10 million diagnosed every year, according to the World Health Organization, many scientists say it is high time to consider alternative explanations. If flaws in the brain's protective shield start a chain of events that leads to disease—a chain that experiments suggest can be blocked to restore brain health—it is a path of investigation worth pursuing.

## **Blut-Hirn-Schranke:**

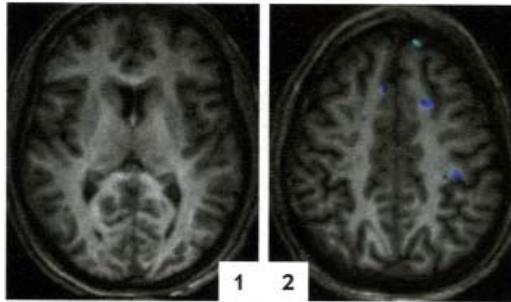
**Spezielle Blutgefäße mit Filterfunktion (semipermeabel)  
(keine „Schranke“) für Glukose und Sauerstoff und Hormone z. B.  
Östradiol, DHEA**

**Jedoch keine Proteine, bestimmte Ionen (welche?),  
Immunsystemzellen und Mikroorganismen**

**Wo?**

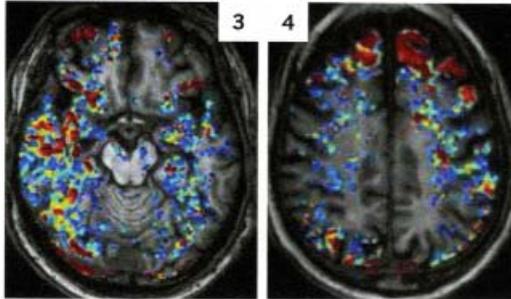
**Insbesondere Schicht des Cortex (wo Wahrnehmung stattfindet)  
und Hippocampus (wo Erinnerung stattfindet)**

30. Lebensjahr



42. Lebensjahr

65. Lebensjahr



76. Lebensjahr

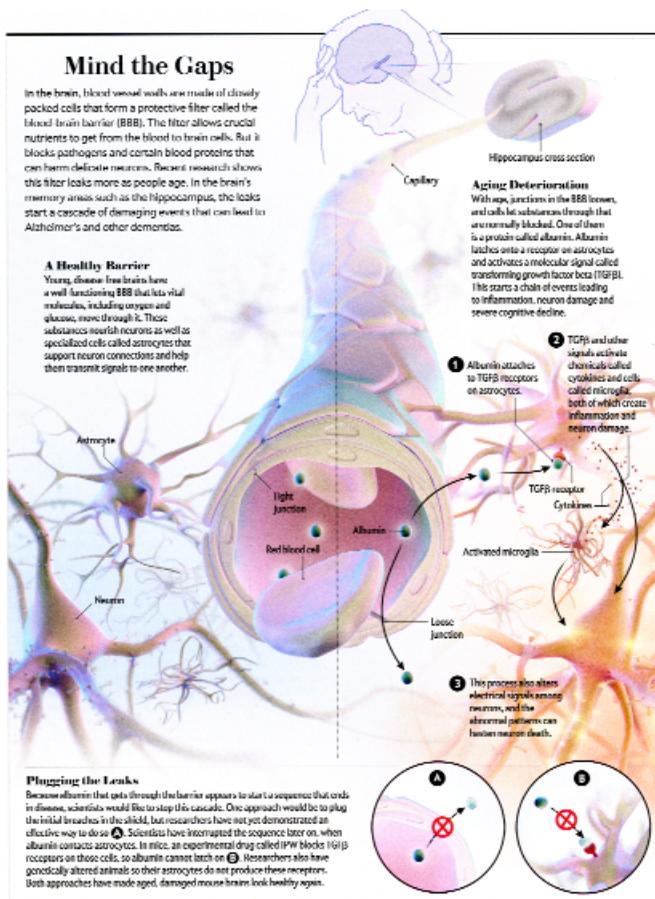
AGING BARRICADE: Brain scans, highlighting a colored tracer molecule in the blood, show more leaks in the blood-brain barrier as people age. A 30-year-old looks clear (1). At age 42, blue spots indicate small seeps (2). By age 65, red and yellow spots show bigger flows (3). At age 76, the pattern continues (4).

## Mind the Gaps

In the brain, blood vessel walls are made of closely packed cells that form a protective filter called the blood-brain barrier (BBB). The filter allows crucial nutrients to get from the blood to brain cells. But it blocks pathogens and certain blood proteins that can harm delicate neurons. Recent research shows this filter leaks more as people age. In the brain's memory areas such as the hippocampus, the leaks start a cascade of damaging events that can lead to Alzheimer's and other dementias.

### A Healthy Barrier

Young, disease-free brains have a well-functioning BBB that lets vital molecules, including oxygen and glucose, move through it. These substances nourish neurons as well as specialized cells called astrocytes that support neuron connections and help them transmit signals to one another.



### Age-Related Deterioration

With age, junctions in the BBB loosen, and cells let substances through that are normally blocked. One of them is a protein called albumin. Albumin latches onto a receptor on astrocytes and activates a molecular signal called transforming growth factor beta 1 (TGFβ1). This starts a chain of events leading to inflammation, neuron damage and severe cognitive decline.

- 1 Albumin attaches to TGFβ receptors on astrocytes.
- 2 TGFβ and other signals activate chemicals called cytokines and cells called microglia, both of which create inflammation and neuron damage.

- 3 This process also alters electrical signals among neurons, and the abnormal patterns can further neuron death.

### Plugging the Leaks

Because albumin that gets through the barrier appears to start a sequence that ends in disease, scientists would like to stop this cascade. One approach would be to plug the initial breaches in the shield, but researchers have not yet demonstrated an effective way to do so. **A** Scientists have interrupted the sequence later on, when albumin contacts astrocytes. In mice, an experimental drug called IPW blocks TGFβ receptors on those cells, so albumin cannot latch on. **B** Researchers also have genetically altered animals so their astrocytes do not produce these receptors. Both approaches have made aged, damaged mouse brains look healthy again.

MEDIKAMENTENENTWICKLUNG

# Ein Wirrwarr von Angriffspunkten

Neu entwickelte Medikamente zur Behandlung des Morbus Alzheimer setzen an unterschiedlichen neuronalen Mechanismen an. Doch trotz der breiten Palette sind die Erfolge bisher bescheiden.

Von Lauren Gravitz

Spektrum der Wissenschaft 3/12, 32-36

# Alzheimer-Krankheit bislang unheilbar

Medikamente, z. B.

**LECANEMAB**, ein Amyloid-Ak für Alzheimer-Frühstadium möglicherweise bei milder kognitiver Beeinträchtigung oder leichter Demenz wirksam, ab Ende 2023?

Erste Beta-Amyloid-Ablagerungen sind bei Alzheimer-Patienten früh nachweisbar.

Verlaufskontrolle Liquordiagnostik des Amyloid-Fragments 1-42  
Ergänzend zu Tau- und phosphoryliertem Tau-Protein.

**Problem:** Nur 1% Lecanemab gelangt durch die Blut-Hirn-Schranke.

Ferner Tau-Fibrillen in den Zellen und Axomen sind für Antikörper unerreichbar.

Andere Ak:

Aducanumab (Aduhelm (R))

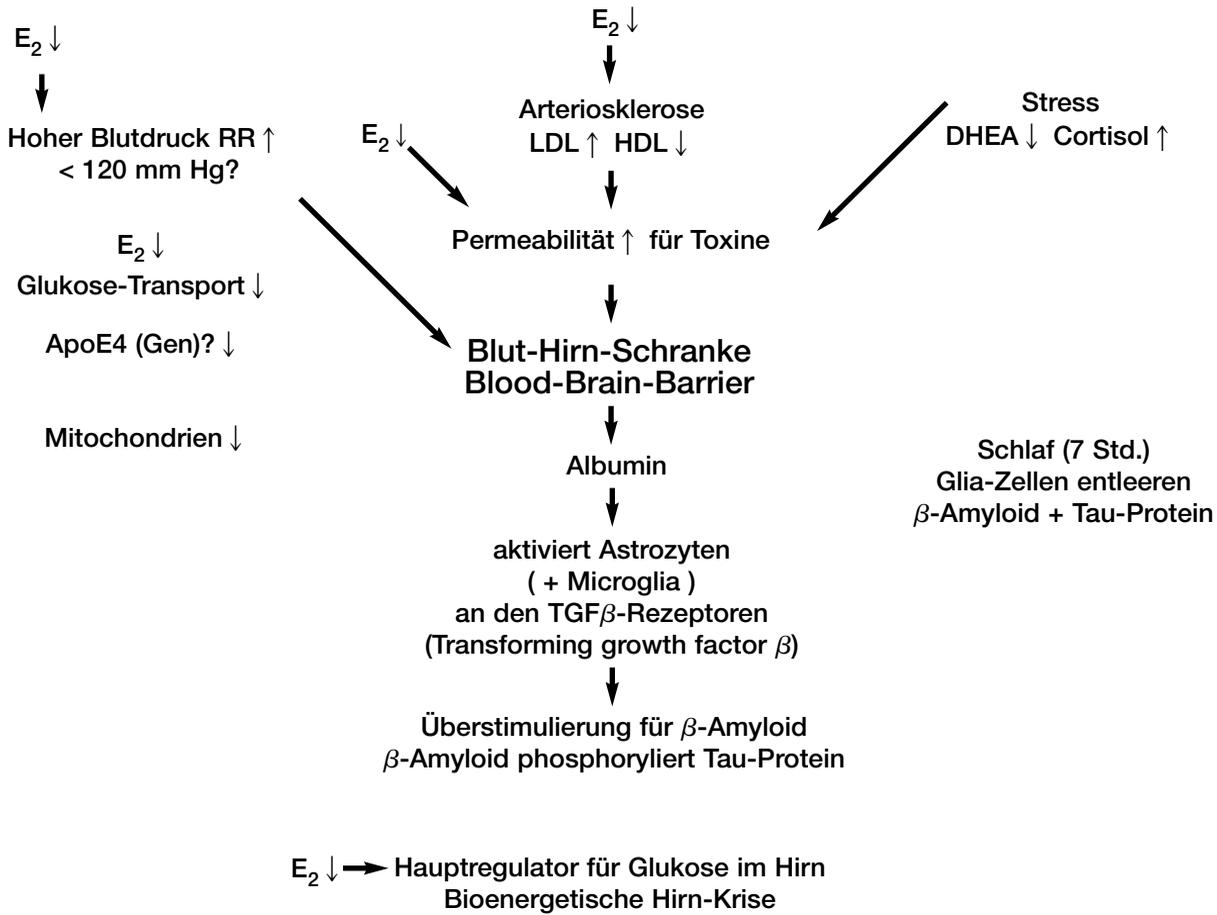
Donanemab

Deutsches Ärzteblatt 120 (2023), Heft 5 A194-196



Alzheimer-Krankheit

Früherkennung  
könnte endlich  
sinnvoll sein



**Frühdiagnose  
Isoprostane i. U.**

**Diese Fettsäuren bilden sich beim Zerfall von Hirnzellen und sind angeblich bereits nachweisbar, bevor Symptome auf Alzheimer hindeuten**

**Philadelphia, Archives of Neurology (2002)**

**Diagnose einer präklinischen Alzheimer-Demenz**

**Universität Greifswald, Prof. Agnes Flöel, 2.11.2022**

**Erhöhte Spermidin- Blutspiegel sind Indikator für fortgeschrittene Hirnalterung**

**Forschung; (DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen)**

**Prof. Dr. med. Anja Schneider, Suche nach Blutbiomarkern anstelle**

**Liquoruntersuchung.**

**Amyloid B42 und B40 und phosphoryliertes Tau**

**Deutsch. Ärzteblatt 119 (2022), Heft 46, A2032**



*nutrients*



[Nutrients](#). 2021 Jul; 13(7): 2206.

Published online 2021 Jun 27. doi: [10.3390/nu13072206](https://doi.org/10.3390/nu13072206)

PMCID: PMC8308377

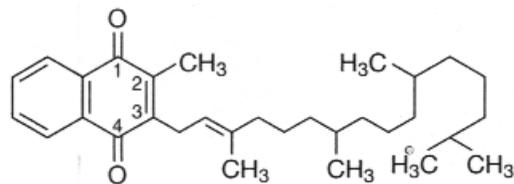
PMID: [34199021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199021/)

## Vitamin K2 Holds Promise for Alzheimer's Prevention and Treatment

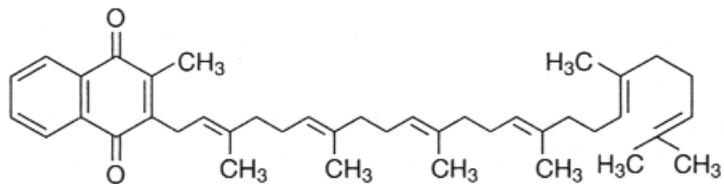
[Alexander Popescu](#)<sup>1</sup> and [Monica German](#)<sup>2,\*</sup>

Maria Antonietta Panaro, Academic Editor

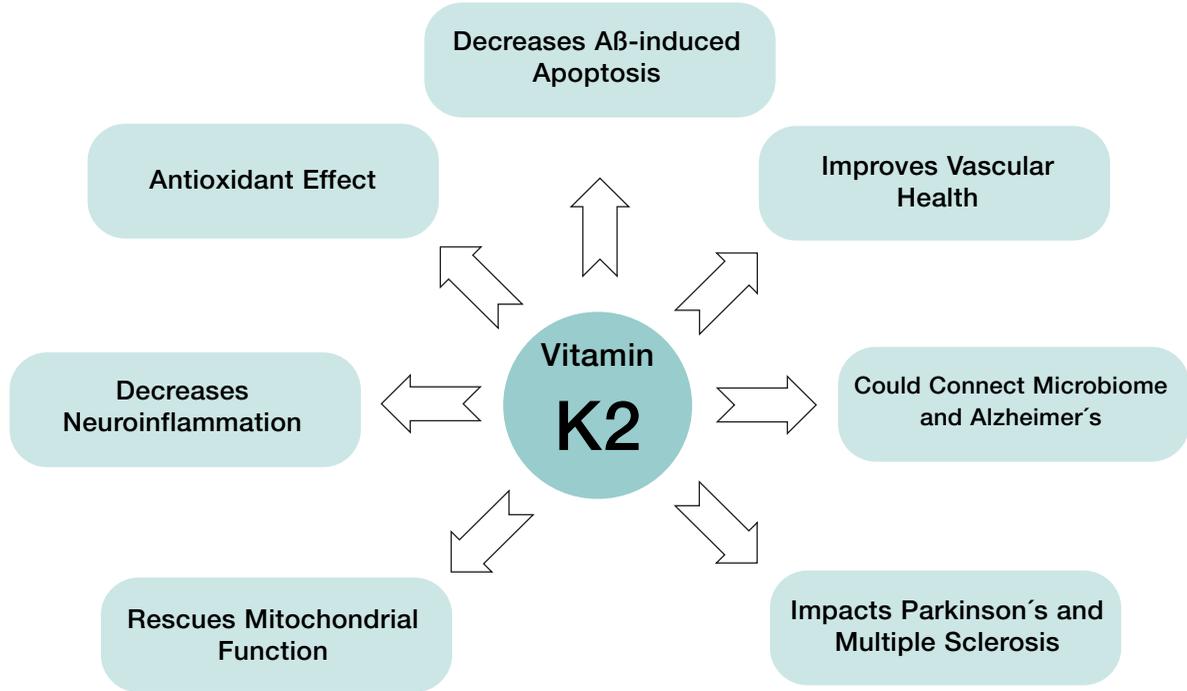
Rechteckiges Ausschneiden



Vitamin K<sub>1</sub> (Phyllochinon)



Vitamin K<sub>2</sub> (Menachinon-6)



The roles of vitamin K2 in Alzheimer's disease.

VK1 and VK2 are cofactors of the  $\gamma$ -glutamylcarboxylase which catalyses a carboxylation that is essential for the activation of vitamin K-dependent proteins (VK DP)

Liver:                      coagulation factors (II, VII, IX and X)\*  
                                  coagulation proteins (C, S and Z)

---

Brain:                      VK1 and VK2 regulate sphingolipid metabolism important biological functions in the development and survival of neurons such as AD, Parkinson`s disease and Huntington`s disease

---

Extrahepatic VKDP`s: MGP, Osteocalcin, Gas6  
                                  (Growth arrest-specific protein 6)

\*vgl. Anticoagulantientherapie vom Kumarintyp (Marcumar)

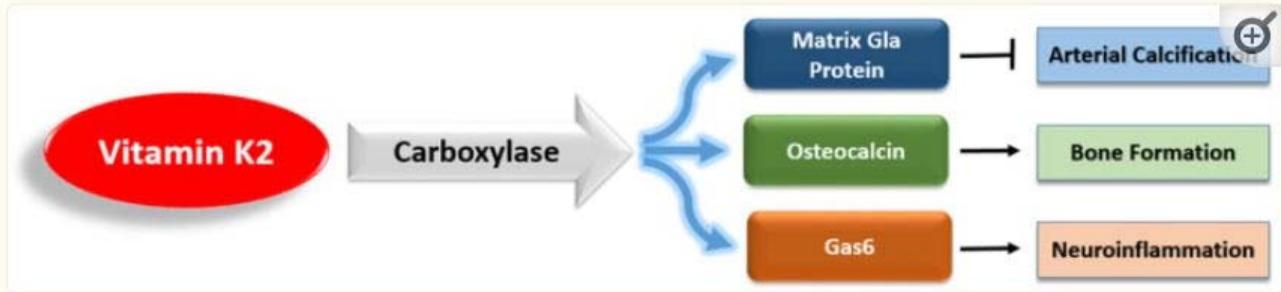


Figure 3

The main vitamin K-dependent proteins that are activated by vitamin K2.

Vitamin K2 + MGP: Vitamin K2 kann die Verkalkung der Arterien nicht nur verhindern, sondern sogar umkehren.

---

WIKIPEDIA

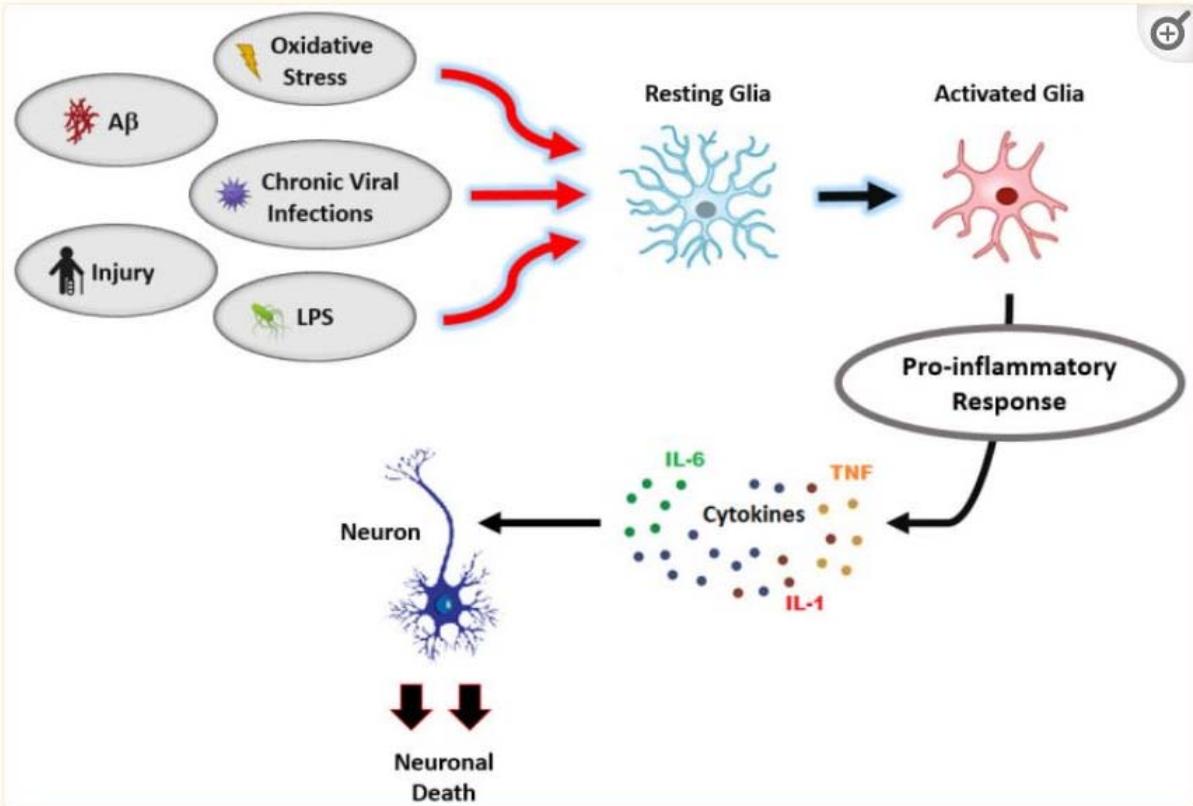
### **Growth-arrest-specific gene-6**

Growth-arrest-specific gene-6 (kurz: Gas6) ist ein Vitamin K-abhängiges Protein, welches in c-carboxylierter Form an verschiedene Rezeptoren bindet, zum Beispiel an Rezeptor-Tyrosinkinasen. Es beeinflusst so Zellwachstum und Replikation. Die exacte Funktion von Gas6 ist noch nicht definiert, man denkt aber, dass es ein physiologisches antientzündliches Protein ist.

**Gas6** widely expressed in the nervous system and it **regulates neuroinflammation** and cancer cell signaling (anticancerogenic effects of VK2) ..... VK2 intake was inversely associated with the incidence of advanced prostate cancer.

**VK2** prevents neuronal death resulting from  $A\beta$  (1-42), the most neurotoxic form of  $A\beta$ .

It has become increasingly clear that neuroinflammation and chronic glial hyperactivation are important in neurodegeneration and the pathogenesis of AD. **While astrocytes and microglia can play a neuroprotective role via the clearing of  $A\beta$** , excessive chronic activation can accelerate, or even cause, neurodegeneration.



[Figure 4](#)

Glial activation leads to neurodegeneration.

## **Pregnenolon**

Wichtiges Neurosteroidhormon: Im Nervensystem (Gehirn, Peripherie) ist Pregnenolon und sein Sulfat ein wichtiges Neurosteroidhormon. Es aktiviert die Neurogenese. Dazu gehören Neubildung, Reparatur und Schutz der Neurone, Ihre Myelinisierung (Gliazellen, Schwann'sche Zellen, Oligodendrozyten) sowie die Dendriten- und Synapsenbildung.

Lit.: A. Römmler: Hormone, Thieme Verlag 2014, S. 144–149

Besten Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit

Das Bildmaterial zum Vortrag ist für eine Woche über meine Internetseite abrufbar.

**[www. Laborarzt-vdL.de](http://www.Laborarzt-vdL.de)**

- ▶ Leistungen
- ▶ Aktuelles Rundschreiben

**Bitte beachten Sie: Das Material ist ausschließlich zum persönlichen, privaten Gebrauch bestimmt. Jede weitere Vervielfältigung und Verbreitung bedarf der ausdrücklichen Genehmigung des Urhebers bzw. des Referenten.**

Vortrag für eine private Veranstaltung