

Schweizerische Zeitschrift für

GanzheitsMedizin

Swiss Journal of Integrative Medicine

Kurt Mosetter, Werner Reutter

Insulin und Insulinresistenz im Gehirn

Sonderdruck aus Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin 2007;19(3):138–141



Kurt Mosetter
Werner Reutter

Insulin und Insulinresistenz im Gehirn

Diabetes, Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen nehmen in den industrialisierten Ländern epidemische Ausmasse an [1]. So leiden in den USA rund 25% der Bevölkerung an einem Metabolischen Syndrom mit erhöhten Blutzucker-, Blutdruck-, Harnsäure- (Gicht) und Blutfettwerten. Bis zu 20% der Menschen leiden unter diabetischen Stoffwechselbedingungen [2].

Neue Erkenntnisse aus der Neurobiochemie zeigen, dass eine Vielzahl dieser scheinbar unterschiedlichen Erkrankungen gemeinsame Ursachen haben. So spielen der Insulinstoffwechsel und die Insulinresistenz eine führende Rolle für das Verständnis von Pathogenese und Frühveränderungen in ganz verschiedenen Organen [3].

Diabetes mellitus Typ II, Gefäss- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lebererkrankungen und Hormontgleisungen wurden in diesem Zusammenhang bisher als klassische Erkrankungen des peripheren Insulinsystems betrachtet. Heute wissen wir, dass für das Verständnis von Erkrankungen des Gehirns, im Besonderen der Demenz vom Alzheimer Typ, der Insulinstoffwechsel des zentralen Nervensystems entscheidend ist [4,5,6]. Tatsächlich sind die Alzheimer-Demenz und Diabetes mellitus genauso miteinander vergesellschaftet wie das Metabolische Syndrom und die Demenz vom Alzheimer Typ [7,8].

Diese neuen Erkenntnisse sind nicht nur von theoretisch wissenschaftlichem Interesse, sondern eröffnen ganz neue Therapiemöglichkeiten und therapieunterstützende Strategien. Die diätetische Verwendung der insulin-unabhängigen D(+)-Galactose bietet dabei ein sehr einfaches und effektives Lösungspotential.

Beschreibung und Erklärung zentraler Begriffe

Insulin

Insulin wird von den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, aber – wie erst seit kurzem bekannt – auch im Gehirn produziert [6]. Es sorgt für einen ausgeglichenen Blutzuckerspiegel. Insulin fördert die Aufnahme von Glucose in die Zellen, so dass diese über genügend Bausubstanzen und Substrate für die Energiegewinnung verfügen. Insulin reguliert die Verstoffwechselung von Kohlenhydraten, Eiweissen und Fetten.

Insulinresistenz

Insulinresistenz liegt vor, wenn die Empfindlichkeit bzw. Feinjustierung der die Insulinwirkung vermittelnden Bindestellen (die Insulinrezeptoren) gestört und verändert sind. Dann kann Insulin seine biologische Wirkung nicht mehr entfalten [2].

In diesem Zustand sind die Glucoseverfügbarkeit und -verwertung, die durch das Insulin vermittelt werden, in ihrer zentralen Steuerung gestört. Im Blut sind die Zuckerwerte erhöht und schädigen den Organismus. Durch diesen intrazellulären Glucosemangel kann nicht mehr genügend Energie und zelluläre Bausubstanz gebildet werden. So können auch wichtige Neurobotenstoffe wie Acetylcholin (Gedächtnis), Serotonin (Beruhigung und Entspannung), GABA (Erregungshemmung) und Glutamat (Gehirn-Kommunikation und Aktivität) nur noch vermindert produziert werden, was vielgestaltige krankhafte Konsequenzen mit sich bringt [9].

Insulinresistenz führt zu Beeinträchtigungen von Gedächtnisleistungen, Merkfähigkeit, Konzentration und kognitiven Prozessen. Suchtverhalten,

Essstörungen, Müdigkeitssyndrom (*Chronic fatigue syndrome*), Depressionen und Demenz sind genauso mit Insulinresistenz des Gehirns verbunden wie der seit langem bekannte Diabetes mellitus Typ II [7].

Stress

Stress und seine chemischen Botenstoffe, die Catecholamine (Adrenalin und vor allem Noradrenalin), zusammen mit Cortisol, hemmen die Insulinausschüttung [10]. Akut und kurzfristig ist dieser Weg (über α -2 Adrenorezeptoren) sinnvoll – chronisch kann er zum Verhängnis werden.

Die Aktivierung der Stressachse Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere mit den ausführenden Mediatoren CRH (stimulierendes corticotropes Ausschüttungshormon), ACTH (adrenocorticotropes Hormon) und Cortisol führen zu einem Übergewicht von Hormonen, die dem Insulin entgegenwirken. Dies bei gleichzeitiger Aktivierung von Entzündungs- (TNF alpha, Interleukin-6) und Schmerzbotenstoffen (Substanz P, Neuropeptid Y) [7].

Stress und eine verstellte Stressachse bestimmen darüber hinaus die Feinabstimmung der ganzen Insulin-signalübersetzung. An mehreren wichtigen Schnittstellen dieses Stoffwechselweges können Fehlfunktionen zu den unterschiedlichsten Erkrankungen (Angstzuständen, Depression, Psychosen, Posttraumatischer Belastungsstörung, Manie, Schmerz und der Alzheimer-Demenz) führen [11,12].

Körperliche Aktivität und Bewegungsverhalten

Eine wichtige Rolle für die Regulation des Insulinstoffwechsels spielen kör-

perliche Aktivität und Bewegung. Diese senken zu hohe Insulinspiegel, verbessern die Empfindlichkeit der Insulinbindestellen und ökonomisieren die Insulinsignalübertragungswege. Selbst manifestierte Zustände von Insulinresistenz können durch körperliche Aktivität und Bewegung erheblich verbessert werden [13,14,15]. Ebenso können durch Bewegung gestörte Glucosetoleranz, Glucoseverwertungsstörungen und gestörter Glucosetransport sehr günstig beeinflusst werden [16]. Selbst die Genübersetzungs- und Signalwege an den Schlüsselpositionen (Insulinrezeptor-substrat IRS und Phosphatidylcholin 3-Kinase) werden für die optimale Regulation und damit Gesundheit aktiviert [17,18].

Gehirn: Zielgebiet der Insulinwirkung

Im Gehirn gibt es bezüglich der Bindestellen und Aktivitäten des Insulins sehr weit und fein verteilte Rezeptorsysteme [4].

Von besonderer Bedeutung ist Insulin für das Gedächtnis und für kognitive Leistungen. Insulin und Leptin stehen im Dialog miteinander und teilen gemeinsame Signal- und Informationswege im Hypothalamus – im Dienste der Koordination komplexer Verhaltensweisen [6].

Eine besondere Rolle spielen Insulin und seine Verwandten auch für die Entwicklung und das Verständnis der Alzheimer-Erkrankung [5].

Diabetes Typ III oder Alzheimer Demenz

Durch die experimentelle Ausschaltung des Insulin-Rezeptors mittels Streptozotocin konnte der Heidelberger Neuropathologe HOYER 1999 ein Alzheimer-Modell erzeugen, das die Alzheimer-typischen Amyloid-Plaques, die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins sowie die verminderte Versorgung der Zellen des Gehirns mit Glucose deutlich aufzeigte [19].

Neben den gängigen Theorien zur Alzheimer-Erkrankung wird dieses

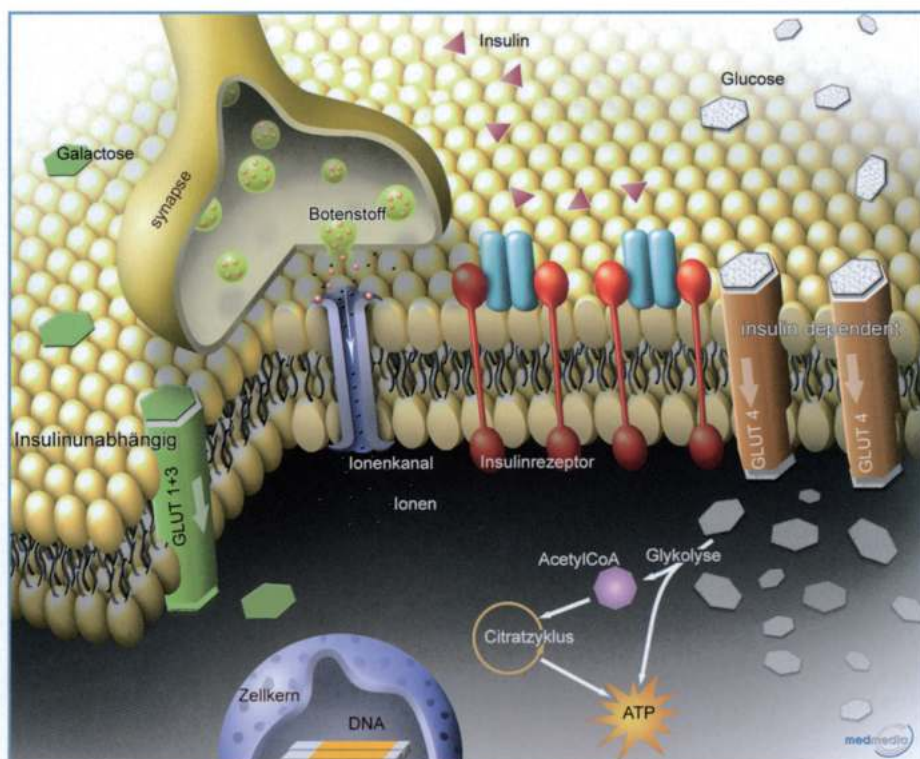


Abb. 1. Für die Aufrechterhaltung der Struktur und Funktion von Nervenzellen ist ausschliesslich das Monosaccharid Glucose (Traubenzucker) notwendig. Ohne Glucose stirbt eine Nervenzelle ab. Die Aufnahme der Glucose erfolgt jedoch unter der Kontrolle von Insulin. Insulin kann seine Wirkung nur durch die Vermittlung des Insulin-Rezeptors entfalten. Wenn Insulin vom Insulin-Rezeptor erkannt und dadurch aktiviert wird, sendet er sofort Signale ins Zellinnere mit dem Befehl, die in Vesikeln gespeicherten Glucosetransporter an die Nervenzellmembran heranzubringen, wo sie sofort integriert werden. Dadurch kann die extrazelluläre Glucose in die Zelle transportiert werden. Dort wird sie in die Glykolyse und in den Citratzyklus eingeschleust. Während dieser Metabolisierung wird Energie („ATP“) gewonnen. Ausserdem liefert sie Substrate für den Zellaufbau. Signalmoleküle oder Botenstoffe werden an Synapsen, die der Zelle angelagert sind, abgegeben und von spezifischen Rezeptoren erkannt.

Krankheitsbild in neueren Publikationen als „Diabetes mellitus Typ III“ [4] beschrieben. Danach gründet das Auftreten von Morbus Alzheimer und MCI auf einer Insulinfunktionsstörung des Gehirns [19].

Wenn es also gelingt, den Anfang dieser Kaskade zu verstehen und dort einzugreifen, werden neue Möglichkeiten der Prävention und Therapie möglich. Eine Möglichkeit, am Anfang, nämlich bei dem gestörten Insulinhaushalt (Insulinresistenz) einzuwirken, bietet D(+)-Galactose. Galactose ist ein einfacher, natürlicher Zucker, der in der Muttermilch vorkommt und auch vom menschlichen Organismus selbst produziert wird. Galactose spielt für die Entwicklung des ZNS im axonalen Transport eine herausragende Rolle. Für den schnellen axonalen Transport im Dienste des Nervenzell-

wachstums ist Galactose der entscheidende Precursor für alle Glykoproteine und Glykolipide. Dynamische Struktur, Ausrichtung und Funktion des Zytoskelettes im Dienste einer optimalen Entwicklung und Reifung wird dabei vor allem über Galactose mitbestimmt [20,21].

Biochemisches Aktivitätsspektrum der D+Galactose

D+Galactose stimuliert neuronales Wachstum, durch Synapsinaktivierung die Synaptogenese, sowie in ihren Glykolipid- und Glykoproteinverbindungen die Entwicklung und Morphogenese von Nervenzellverbänden [22].

Der entscheidende Punkt: Galactose kann vom Organismus insulin-unabhängig aufgenommen werden; sie kann den zellulären Versorgungsempfang und die Insulinresistenz über

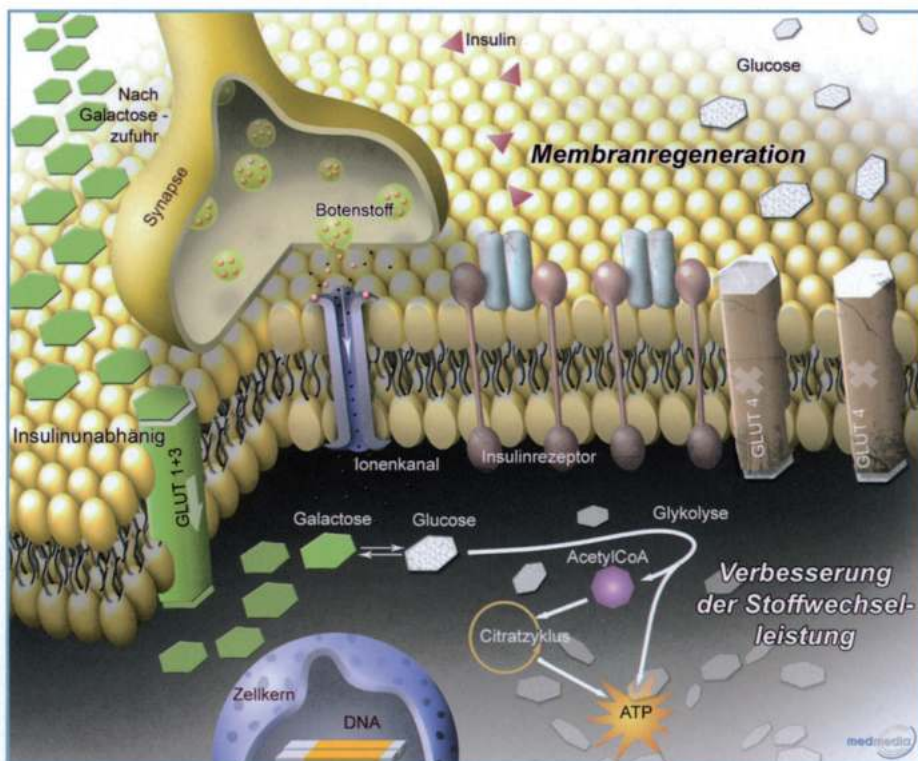


Abb. 2. Bei Morbus Alzheimer ist der für die Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der Nervenzelle alles entscheidende Insulin-Rezeptor defekt. Die Insulin-abhängige Glucose-aufnahme ist nicht mehr oder nur noch eingeschränkt möglich. Im Unterschied zur Glucose wird Galactose Insulin-unabhängig von Zellen aufgenommen. Einmal in der Zelle, kann Galactose über spezifische Enzymsysteme leicht in Glucose umgewandelt werden. Die intrazelluläre Glucosekonzentration wird normalisiert. Dadurch wird die Zelle wieder in die Lage versetzt, Energie aus der Glykolyse und dem Citratzyklus zu gewinnen. Das dort gebildete Wasserstoff-übertragende Coenzym NADH wird in die Atmungskette der Mitochondrien transportiert, wo es für die ATP-Synthese verwendet wird. Nun kann die Zelle ihren normalen Funktionen wieder nachkommen. Die Aufrechterhaltung der Struktur und Funktion der Zelle ist wieder gewährleistet.

einen Umgehungsweg (quasi einen molekularen Bypass) ausgleichen [23, 24]. Galaktose fördert so Aufmerksamkeitsprozesse und Kognitionsleistungen. Galactose gelangt in die Zellen und wird in Glucose umgewandelt. Dadurch wird sowohl die Energiebilanz ausgeglichen wie auch der Baustoffwechsel der Zellen aufrechterhalten oder repariert [9]. Die Abbildungen 1/2 veranschaulichen diese Zusammenhänge (siehe auch www.galactose.de).

Literatur

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation Technical Report Series. WHO, Geneva 2000.
2. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.
3. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance.

Review Article, Monash Medical Centre, Clayton VIC 3168, Australia.

4. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006 Mar;9(1):13-33.
5. Salkovic-Petrisic M. Brain insulin resistance. *Period Biol* 2005;107(2): 139.
6. Gerozissis Kyriaki. Brain Insulin: Regulation, Mechanisms of Action and Functions. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2003;23(1).
7. George Razay, Anthea Vreugdenhil, Gordon Wilcock: The Metabolic Syndrome and Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2007; Vol 64; www.archneurol.com
8. Geert Jan Biessels, Lars P. van der Heide, Amer Kamal, Ronald L. A. W. Bley, Willem Hendrik Gispen: Ageing and diabetes: implications for brain function. *European Journal of Pharmacology* 2002;441:1-14.
9. McKenna et al. Energy Metabolism in the Brain. In: *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects.* Edited by George J. Siegel, R. Wayne Albers, Scott T. Brady, Donald L. Price. Elsevier Academic Press. Burlington, San Diego, London 2006, S. 531 ff.
10. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest.* 2004;114:1187-95.

11. Kitt Falk Petersen and Gerald I. Shulman: Etiology of Insulin Resistance. *American Journal of Medicine* 2006;119 (5A):105-165.
12. Mann et al. Neurobiology in Severe Mood and Anxiety Disorders. In: *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects.* Edited by George J. Siegel, R. Wayne Albers, Scott T. Brady, Donald L. Price. Elsevier Academic Press. Burlington, San Diego, London 2006, S. 887 ff.
13. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA.* 1992;268:63-7.
14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
16. Dohm GL. Regulation of skeletal muscle GLUT-4 expression by exercise. *J Appl Physiol.* 2002;93:782-7.
17. Henriksen EJ. Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol.* 2002;93:788-96.
18. Juleen R. Zierath. Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2002;93:773-81.
19. Hoyer, S., Frölich, L., Sandbrink, R. Molekulare Medizin der Alzheimer-Krankheit. In: *Handbuch der molekularen Medizin, Band 5, Ganten/Ruckpaul (Hrsg.). Springer Verlag Berlin, 1999, S. 195-225.*
20. Morfini et al. Axonal Transport. In: *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects.* Edited by George J. Siegel, R. Wayne Albers, Scott T. Brady, Donald L. Price. Elsevier Academic Press. Burlington, San Diego, London 2006, S. 485 ff.
21. Hilfiker S. et al. Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol Sci.* 1999;354:269-289.
22. Kalovidouris S., Gama C., Hsieh-Wilson L.: Carbohydrate modifiers of neuronal growth. Patentschrift, Publikationsnummer US2006177413 (2006)
23. Dykman, Kathryn and Dykman, Roscoe: Effect of Nutritional Supplements on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Integrative Physiological and Behavioral Science* 1998; 33(1):49-60.
24. Crowe SF, Zhao WQ, Sedman GL, Ng KT: 2-Deoxygalactose interferes with an intermediate processing stage of memory. *Behav Neural Biol* 1994;61(3):206-213.

Anschrift der Autoren:

Dr. med. Kurt Mosetter
ZIT Zentrum für interdisziplinäre Therapien
Obere Laube 44, DE-78462 Konstanz
Prof. Dr. med. Werner Reutter
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Arnimallee 22, DE-14195 Berlin-Dahlem