

Morbus Alzheimer: Polyätiologie und multifaktorielle Schrittmacher

Kurt Mosetter

Sonderdruck für private Zwecke des Autors

Viele hundert Forschungs- und Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass ein gestörter Energiestoffwechsel, verminderte Glukoseverwertung sowie Insulinresistenzverhältnisse im Gehirn den neurodegenerativen Erkrankungen als zentrale Stoffwechselmechanismen vorgeschaltet und mit der Alzheimer-Demenz vergesellschaftet sind [47, 46, 44, 15, 18, 17, 19, 79, 76]. In der Tradition von Siegfried Hoyer, dem Pionier auf diesem Gebiet, konnte gezeigt werden, dass das insulinresistente Gehirn eine zentrale Rolle in der Ätiopathogenese der Demenz spielt [77, 7, 10]. Weitere pathophysiologische Mechanismen, die von essenzieller Bedeutung für den Energiestoffwechsel und die mitochondrialen Funktionen im Gehirn sind, leiten sich aus der PECM (Perineuronale Extrazelluläre Matrix) und der Rolle der Astrozyten ab [40]. Dysfunktionen des Energie- und Zuckerstoffwechsels im Gehirn, Insulinresistenz und Störungen der Insulin-Signaltransduktion sowie mitochondriale Dysfunktionen, Metalltoxizität, Belastungen der PECM und Astrozyten-Entgleisungen münden in eine gemeinsame Endstrecke: die toxische Hyperammonämie. Bereits seit über 15 Jahren werden die Effekte von Ammoniak auf das Gehirn, die Neurobiologie und die Bedeutung von Ammoniak für demenzielle Erkrankungen genauestens erforscht [12, 26, 11, 27, 13, 85].

Abb. 1 © freshidea/Fotolia

Entgleisungen des Energiehaushalts in der PECM

Störungen der Energieversorgung und Insulinresistenzverhältnisse führen auf mehreren Ebenen zu Neurotoxizität: über Ammoniak, Glutamat und oxidativen Stress.

Ammoniak führt zur pathologischen Schwellung der Astrozyten und zum Erliegen des Glutamatrecyclings. Über eine gesteigerte Glutaminsynthese entsteht schließlich ein Glutamatüberschuss mit Übererregung der Rezeptoren für N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Die Glutamattoxizität wird durch verschiedene Mecha-

ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Analyse zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten zu kausalen Ursachen der Alzheimer-Erkrankung geht hervor, dass das Risiko für die Neurodegeneration durch mehrere ätiologische Faktoren mit verschiedenen Belastungen aus Umwelt, Verhalten und Lebensstil erhöht wird. Dysregulationen des Mikrobioms und der Darm-Gehirn-Achse sowie der Stoffwechselachse um Leber und Gehirn stellen dabei wichtige Schrittmacher dar. Genauso wie Schwermetalle, Toxine oder ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren, B-Vitaminen und Vitamin D. Faktoren wie Schädel-Hirn-Traumata, Verletzungen der Halswirbelsäule, Postinfektionssyndrome und mitochondriale Dysfunktionen münden in Energiemangel, Insulinresistenz, oxidativen Stress, Entzündungen und entgleiste Signalkaskaden für Advanced Glycation Endproduct (AGE) und der zugehörigen Rezeptoren (RAGE).

Schlüsselwörter

Alzheimer-Demenz, Energiestoffwechselstörung, Insulinresistenz, Astrozyten-Entgleisung, Hyperammonämie.

ABSTRACT

The analysis of several scientific studies on the underlying causes of Alzheimer's disease shows, that the risk for a neurodegeneration is increased by several etiological factors with various influences from environment, behavior, and lifestyle. Dysregulations of the microbiome and the brain-intestine axis as well as the metabolic axis around liver and brain are important pacemakers. Just like heavy metals, toxins or a lack of omega-3 fatty acids, B vitamins, and vitamin D. Factors like traumatic brain injuries, cervical spine injuries, post-infectious syndromes, and mitochondrial dysfunctions result in lack of energy, insulin resistance, oxidative stress, inflammations, and derailed signaling cascades for Advanced Glycation Endproduct (AGE) and associated receptors (RAGE).

Keywords

Alzheimer's dementia, energy metabolism disorder, insulin resistance, astrocyte derailment, hyperammonemia.

sowie Cholin-Acetyl-Transferase [12, 26, 11, 27, 13].

Glukose und Pyruvat gehen vornehmlich in Laktat über. Der pH-Wert auf der Ebene der Mitochondrien und der extrazellulären Matrix (ECM) sinkt in Richtung metabolischer Azidose. Gleichzeitig steigen neben den neurotoxischen NMDA-Rezeptoraktivitäten die Monoaminoxidase B (MAO-B) und die Aktivierung der Benzodiazepinrezeptoren an.

Während die Verfügbarkeit von Cholin und ATP weiter abnimmt, bricht die durch Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Serotonin vermittelte Hemmung weiter zusammen. Die Nervenzellen werden so von ihrer Energieversorgung abgeschnitten und leiden unter Hypoglykämie und ATP-Mangel (Abb. 2). Die letzten Meilensteine dieser Entgleisungsschritte sind durch aktivierte Mikroglia gezeichnet, die bei ihren Abräumarbeiten defekte Nervenzellen, Mitochondrien, Plaques, PG's und GAG's ebenso zu entsorgen versuchen, wie defekte Astrozyten innerhalb der Bluthirnschranke.

nismen in die Apoptose und den Nervenzelltod übersetzt. Dazu gehören die NMDA-receptor-coupled-NO-cGMP-Aktivierung, der Zusammenbruch der Neuron-Astrozyten-Stoffwechseltransportwege sowie der Glutamat- und Glycin-Transporter. Außerdem die Eskalation von oxidativem und nitrosativem Stress und pathologische Kalzium-Konzentrationen und deren Signale. Die Astrozyten produzieren als „Rescue Attempt“ zur Krisenintervention vermehrt Appican, Amyloid-Precursor-Protein (APP), Apolipoprotein E und Zytokine, die an Entzündungen beteiligt sind.

Die Zytokine TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ und freie Radikale heizen Defekten der Astrozyten-Strukturproteine (GFAP) ein. Dabei wirken sie zusammen mit den zunehmenden Glykierungsvorgängen durch toxisches AGE, der pathologischen Aggregation von Proteoglykanen (PG) und Glykosaminoglykanen (GAG) im PECM sowie der Bildung von β -Amyloid, hyperphosphoryliertem Tau-Protein und neurofibrillären Tangles. Im Rahmen dieser Entgleisung sind mitochondriale Dysfunktionen gleichgeschaltet. Zudem bricht

der ATP-Haushalt ein. Dies geschieht über Aktivitätseinbußen von Pyruvatdehydrogenase, α -Ketoglutarat-Dehydrogenase, Cytochrom-C-Oxidase, Glutathionperoxidase, Mn-Superoxid-Dismutase

Neurotoxizität von Ammoniak

Die neuropsychiatrischen Symptome von Ammoniak sind aus dem Krankheitsbild

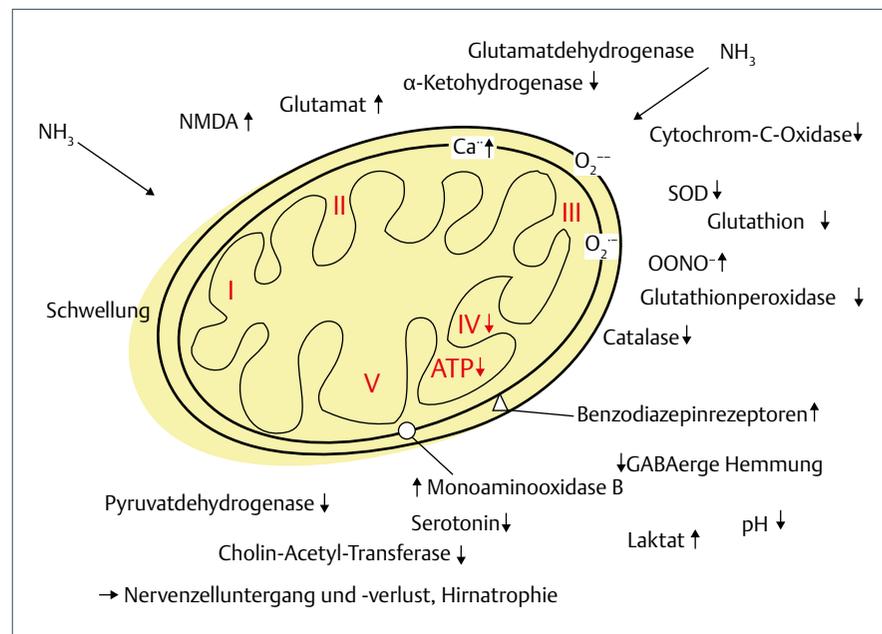


Abb. 2 Insulinresistenz und pathologische Insulin-Signalkaskade © Kurt Mosetter

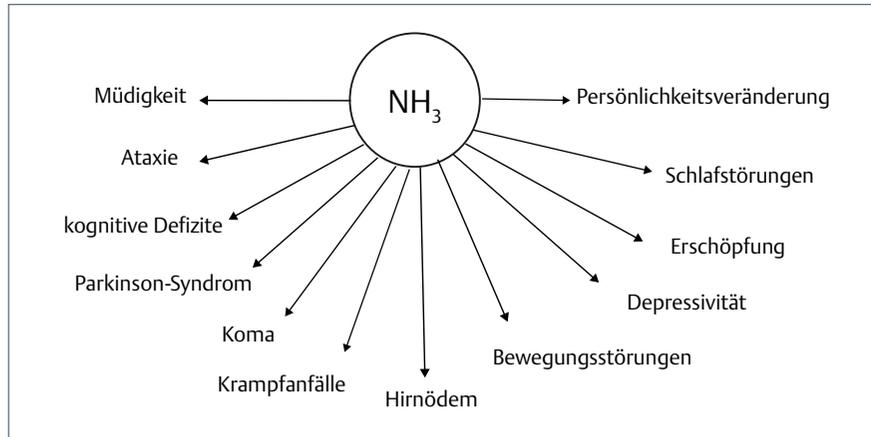


Abb. 3 Neuropsychiatrische Symptome von Ammoniak © Kurt Mosetter

der hepatischen Enzephalopathie genauso bekannt, wie aus der Forschung (**Abb. 3**).

Die molekularen und neurobiochemischen Mechanismen der Ammoniaktoxizität sind seit über 20 Jahren sehr gut erforscht. Ammoniak belastet in erster Linie den zentralen Energiestoffwechsel, die Homöostase der Neurotransmission, die Regulation von Entzündungs-Zytokinen und von oxidativem Stress. Und schließlich leitet Ammoniak strukturelle Schädigungen, Nervenzelluntergang und Apoptose ein.

Ammoniak schädigt sowohl die Astrozyten als auch die Funktion der Mitochondrien. Glutaminsynthese und Glutaminsynthese sind mit den NMDA-Rezeptoren, der Monoaminoxidase B (MAO-B), den NMDA-receptor-coupled-NO-cGMP und dem Benzodiazepinrezeptor-Aktivierungsmuster erhöht. Vermehrte Superoxidradikale ($O_2^{\cdot-}$) eskalieren unter Ammoniak in das zellschädigende Peroxynitrit ($OONO^-$). Die Nerven-Astrozyten-Transportsysteme sind mit den Glutamattransportern, den Glycin- und GABA-Transportern ebenso überlastet und reduziert aktiv, wie die Schlüsselenzyme des Energiestoffwechsels. Ammoniak schädigt vor allem die Pyruvatdehydrogenase und die α -Ketoglutarat-Dehydrogenase.

Innerhalb der mitochondrialen Strukturen leitet Ammoniak eine reduzierte Aktivierung von Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase, Katalase, Cytochrom-C-Oxidase und ATP-Synthase ein. Faktoren wie erhöhte Laktat Spiegel, metabolische Azidose, Hypoglykämien

der Nervenzellen, AGE's und ATP-Mangel leiten Apoptosesignale, Enthemmung der Entzündungs-Zytokine, Astrozytenschwellungen und die sogenannte Alzheimer-Typ-II-Astrozytose ein. Geschädigte Astrozyten sind durch Schwellung, ATP- und Glukosemangel, pathologische Metallkonzentrationen von Mangan und Eisen sowie unkontrollierte Bildung von Appican, APP, β -Amyloid und Apolipoprotein E geprägt [12, 26, 11, 27, 13]. Auf einer weiteren Ebene schädigt Ammoniak die Cl-Ionenkanälchen, die Schaffer-Kollaterale im Hippocampus und sehr wahrscheinlich die Körnerzellen um den Gyrus dentatus [22]. Vieles spricht dafür, dass Ammoniak neben den Transportern für Aminosäuren und Neurotransmitter auch die Transportsysteme für Glukose schädigt. Vor allem GLUT2 und GLUT3 könnten betroffen sein. Es sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um diese Zusammenhänge zu bestätigen.

Insulinresistenz im Gehirn

Störungen des Energiestoffwechsels, Insulinresistenzverhältnisse und Störungen der Insulin-Signaltransduktion können über mehrere Wege molekulare, neurobiochemische und strukturelle Veränderungen in Richtung Neurodegeneration einleiten.

Insulinresistenz und Hyperinsulinämie wirken sich direkt am Insulinrezeptor belastend aus (**Abb. 4**). Hyperglykämie und Hyperinsulinämie führen über oxi-

dativen Stress, nitrosativen Stress, AGE und das Entzündungsmilieu zum Anstieg von weiteren Entzündungs-Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) und damit zu erhöhten Ammoniakspiegeln – welche allesamt die Funktion und Struktur des Insulinrezeptors schädigen. Insulinresistenz und pathologische Phosphorylierung des Insulinrezeptors leiten pathologische Weichenstellungen innerhalb der Insulin-Signaltransduktion ein. Über eine entgleiste Phosphorylierung der Insulinrezeptor-Substrate IRS 1-6 gerät die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), die Akt-Protein-Kinase B, die Proteinkinase C (PKC) und die Schlüsselstelle der Glykogensynthase-Kinase-3 α/β (GSK-3 α und - β) aus dem Takt. Dadurch wird der insulinabhängige GLUT4 nicht mehr aus dem Zellinneren in die Zellmembran transloziert. Die Zelle gerät bereits an dieser Stelle in den Zustand der Glukopenie, der Hypoglykämie und in einen ATP-Mangel.

Die Regulation der Nervenwachstumsfaktoren NGF, BDNF, GDNF und IGF-1 geht innerhalb dieser Schritte verloren. Die Verfügbarkeit an reparativen Nervenwachstumsfaktoren sinkt. Enthemmte Aktivierungsmuster der GSK-3 α/β leiten einen reduzierten Abbau des APP ein. In der Folge steigt β -Amyloid an. Gleichzeitig führt der Taktverlust der GSK-3 α/β zur Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins. Diese Dysregulation attackiert darüber hinaus den regelrechten β -Catenin-Signalweg und die Struktur des Zytoskeletts. So wird die p53-Apoptosekaskade angegriffen [81, 78, 77].

Innerhalb der Stoffwechselberechnungen unter Insulinresistenz und der Hyperinsulinämie wird ein wichtiges regulatorisches Kontrollenzym dysfunktional: das Insulin-degrading Enzym (IDE) (**Abb. 5**). Es wird über den erhöhten Abbau von Insulin chronisch überlastet. Dadurch bricht die zweite Arbeitsfront – der Abbau von β -Amyloid und die Regulation des APP – zusammen. So kumuliert β -Amyloid und wirkt erst in der übermäßigen Anhäufung neurotoxisch.

Pathologische Insulin-Signalwege führen zu entscheidenden Zellkernaktivierungen und mitogenen Effekten des Zucker- und Insulinstoffwechsels – einerseits

über die RAS-mitogen-aktivierte Protein-kinase (RAS-MAPK), andererseits über Wege des IRS zur MAPK. Je nach Stoffwechselzustand werden darüber regenerative Prozesse oder Entzündungs- und Degenerationswege in Gang gesetzt. Im Rahmen dieser Mechanismen können Nervenwachstumsfaktoren und reparative Eiweißfamilien (B-cell lymphoma 2, BCL-2) ausgeschaltet oder aktiviert werden.

Insulinresistenz und Hyperinsulinämie werden von erhöhten Leptinspiegeln und Leptin-Resistenzverhältnissen begleitet. Diese werden über die leptininduzierte Gentranskription sowie die Januskinase-Signal-Transduktion und die Aktivierung der Transkription (JAK-STAT) vermittelt. In direkter Folge entkoppeln die SOCS-3-Familien (Supressor of cytokine signalling) mit dem Resultat vermehrter Entzündung und Verstärkung der Insulinresistenz.

Intrazellulärer Energiemangel führt zur Aktivierung des Notstromaggregats: der Adenosin-Monophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK). Die AMPK arbeitet als feiner Energiesensor und kann kurzfristige Energieengpässe abfangen und kompensieren. Essverhalten, Appetit, Schlaf-Wach-Rhythmus und Immunfunktionen können unter der Wirkung und der Überforderung der AMPK aus dem Lot geraten. In Phasen chronischer Überlastung sinkt nicht nur der ATP-Spiegel weiter ab, es entgleist auch die irreversible Umwandlung von AMP zu IMP und Ammoniak.

Störungen der Insulin-Signaltransduktion korrelieren an mehreren Schnittstellen mit vermehrten freien Radikalen und oxidativem Stress: $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , H_2O_2 . Die gleichzeitige Entgleisung der NO-Synthese führt zu überschießendem nitrosativem Stress. Das Peroxynitrit ($OONO^{\cdot-}$) wirkt auf mehreren Ebenen neurotoxisch. Zudem fehlt der übergreifende Retro-Messenger NO. Zusammenfassend führt die folgende entgleiste Gleichung (Abb. 6) für den Energiehaushalt in die Neurodegeneration mit Ammoniak und oxidativem Stress.

Ein zentraler Pathomechanismus aus Insulinresistenz und kognitiver Störungen mit neurodegenerativem Potenzial liegt in GLUT4-Dysfunktionen und den Aktivie-

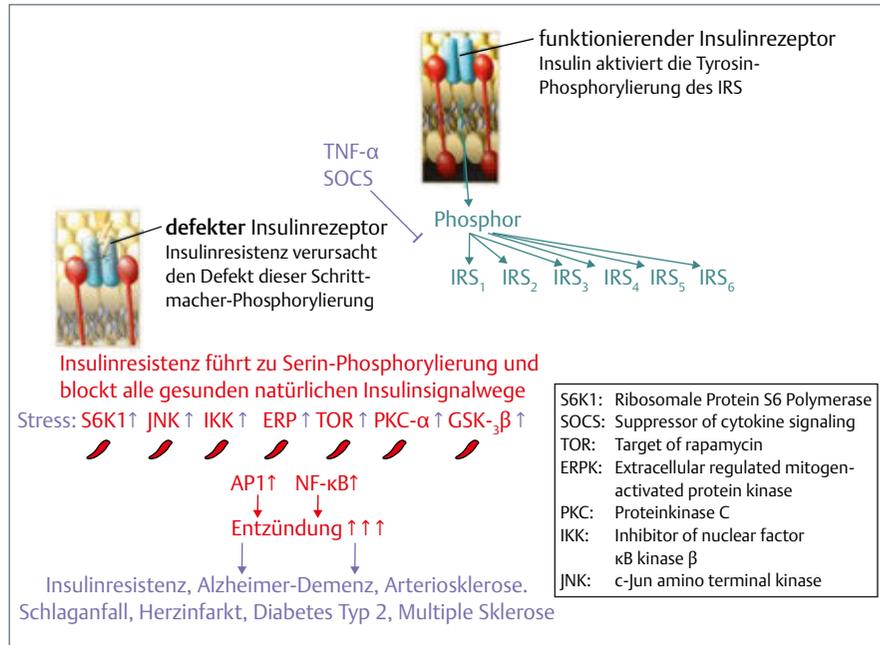


Abb. 4 Auswirkungen der Insulinresistenz im Gehirn © Kurt Mosetter

rungsmustern für GLUT3. GLUT3 sind im Gehirn für die Versorgung von Astrozyten und Nervenzellen verantwortlich. Nach dem Zusammenbruch der insulinabhängigen GLUT4 können GLUT3 kompensatorisch einsetzen [80]. Die Kolo-kalisation ihrer Expressionsmuster unterstützt diese Hypothese [4]. Tatsächlich sind Dichte, Anzahl und Empfindlichkeit von GLUT3 bei Alzheimerpatienten post mortem stark vermindert [36, 84]. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivitäten und Expressionsmuster der GLUT3 über die Wirkspektren von Galaktose regenerativ regulierbar sind [80].

Ausblick

Aus diesen Zusammenhängen leitet sich die Notwendigkeit tiefgreifender, gemeinsamer Forschung in Richtung Homöostase-Verhältnisse innerhalb der Neurotransmitter und innerhalb neurobiologischer Nervenzell-Netzwerkschleifen ab. Dies betrifft den Energiestoffwechsel ebenso wie die perineuralen ECM-Verhältnisse, den Ammoniakstoffwechsel und die Spielregeln von oxidativem Stress. Gleichgewichtssystem und stabile Homöostase-Bedingungen sind für die Regulation der Neurogenese, der

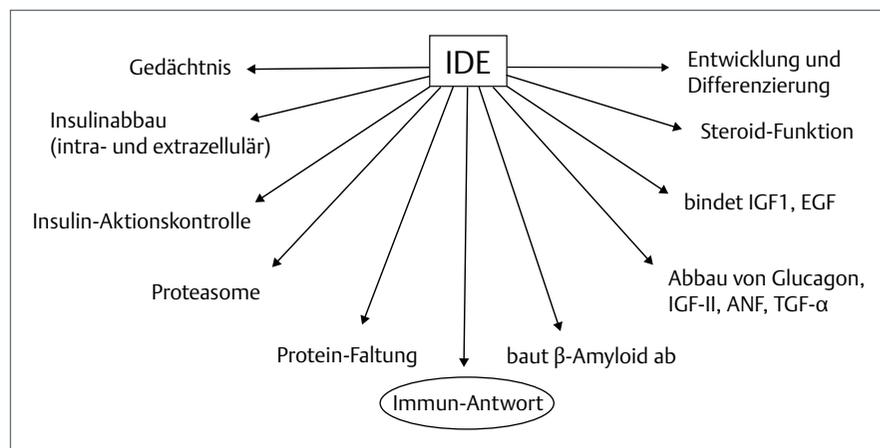


Abb. 5 Regulatorisches Kontrollenzym: das Insulin-degrading Enzym (IDE) © Kurt Mosetter

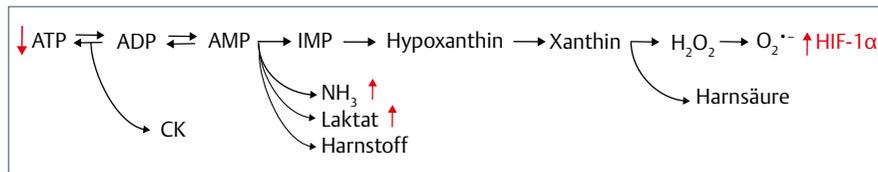


Abb. 6 Entgleister Energiehaushalt © Kurt Mosetter

Zellproliferation, der synaptischen Transmission sowie für die synaptische Integrität in ökonomischer Synchronisierung essenziell.

Erkenntnisse aus unterschiedlichen Fachrichtungen sind notwendig, um grundlegende Mechanismen neurodegenerativer Prozesse grundsätzlich besser zu verstehen. Das Wissen aus den Disziplinen Anatomie, Neuroanatomie, Neurobiochemie, Neurobiologie, Innere Medizin, Sportwissenschaft, Biochemie, Molekularbiologie und Neuropathologie mündet gemeinsam in den zentralen Regeln des Energiestoffwechsels.

Störungen der Glukoseverwertung, Insulinresistenzverhältnisse im Gehirn und die Toxizität von Ammoniak entpuppen sich als zentrale Muster in der Entwicklung hin zu demenziellen Erkrankungen. Asymmetrische Verhältnisse von β -Amyloid, hyperphosphoryliertem Tau-Protein und neurofibrillären Tangles sind vor diesem Hintergrund die letzten Ausläufer pathologischer Kaskaden – und im Prinzip neurophysiologische Komponenten, die unter Homöostase-Störungen aus dem Lot geraten sind.

Ein neuer und kausaler Ansatz

Weitreichende, physiologische Regulationskonzepte sollten möglichst an mehreren Stellen der gestörten Energieversorgung, innerhalb der asymmetrischen Signalkaskaden sowie innerhalb des Ammoniakstoffwechsels ansetzen.

Tatsächlich ist das insulinunabhängige Monosaccharid Galaktose für die Funktion und Struktur von Nervenzellen, Gliazellen, die PECM und die mitochondriellen Abläufe des Zitratzyklus genauso essenziell, wie für alle Zellmembranen, das Kommunikationsverhalten zwischen den Zellen und den Signalaustausch zwischen Zellen und Intrazellulärsubstanz. Für den axonalen Transport von Glykoli-

piden und Glykoproteinen spielt Galaktose als Transportsystem die Hauptrolle [66]. Der Galaktosestoffwechsel entpuppt sich innerhalb des Energiehaushalts als zentral hinsichtlich regulatoriver Stoffwechselschritte unter Insulinresistenzverhältnissen. Die positive Wirkung von Galaktosegaben wurden schon 1923 [97] für Patienten mit Diabetes publiziert. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Glukosurie und die Ketose durch Galaktose reduziert werden konnten [21, 9].

Innerhalb einer größeren Studie mit fortgeschrittenem Diabetes Typ 2 wurden neben den Regulationen des pathologischen Zuckerstoffwechsels anabole, proteinsparende Wirkungen der Galaktose entdeckt [51]. Diese Wirkspektren entfalten sich innerhalb des Zitratzyklus an mehreren möglichen Zwischenschritten [75]. Speziell das intermediate Oxalacetat und das α -Ketoglutarat eröffnen Schlüsselschritte in Richtung glukoplastischer Aminosäuren – und ausgehend von diesen in die Synthese von Proteinen und Neurotransmittern wie Glutamat, GABA und Aspartat [75]. Diese Schnittstelle ist entscheidend für die Abpufferung, die Entsorgung bzw. die ökonomische Verstoffwechslung von Ammoniak. Innerhalb dieser Prozesse kann über Galaktose Ammoniak reduziert und reguliert werden. Ammoniak wirkt über mehrere Ebenen neurotoxisch und neurodegenerativ [12, 26, 13].

Die Belastungen von Ammoniak im Leistungsstoffwechsel [83] können auch beim Einsatz von Galaktose im Profisport anhand von α -Ketoglutarat gemessen werden. Das Saluto-Institut von Prof. Dr. Elmar Wienecke in Halle/Westfalen kann diese Messungen sehr genau durchführen. Über Galaktose und die Verstoffwechslung von Ammoniak kann unter physiologischen Aktivitäten der α -Keto-

glutarat-Dehydrogenase eine Leistungsregulation mit einer Ausbalancierung der gemessenen Parameter des Zitratzyklus erreicht werden. So kann selbst die kritische Stoffwechselerkrankung der hepatischen Enzephalopathie erfolgreich mit Galaktose behandelt werden [23].

Die Stoffwechselwege in die Zelle und die speziellen Transportsysteme von Galaktose konnten über Details der insulinabhängigen Wirkungen über GLUT1 und GLUT3 näher geklärt werden [67]. Interessanterweise kann Galaktose unter speziellen Bedingungen der Insulinresistenz sogar die Insulinsekretion bei Diabetikern steigern [32, 33, 24]. In jedem Falle erhöht und verbessert Galaktose die Energiespeicherung über die Glykogensynthese [28]. Über seine mehrdimensionale Wirkung im Energiehaushalt, bietet Galaktose den zentralen Mechanismus für das insulinresistente Gehirn, um die „Hungersnot im Gehirn“ zu überwinden.

Heute ist sehr genau bekannt, wie Stress und Stresshormone die Glukoseaufnahme und -verwertung, den Glukosetransport, die Insulin-Signalkaskade und die ATP-Konzentrationen im Hippocampus, in Nervenzellen und in Gliazellen beeinträchtigen [54, 93, 55, 8]. Insulinresistenzverhältnisse und Glukoseverwertungsstörungen sind heute ebenfalls sehr detailliert belegt [45, 68, 48, 46, 34, 57, 15, 18, 17, 19]. Auch die bedeutende Rolle des primären Schrittes innerhalb des Energiestoffwechsels hin zur Pathogenese, konnte genau dargestellt werden [77, 7, 10, 19].

Als das am besten geeignete Tiermodell in der Forschung der Alzheimer-Erkrankung und der Energiestoffwechselstörung kann die intracerebro-ventrikuläre Injektion von Streptozotocin zum Knock-out der Insulinrezeptoren angesehen werden [48, 74, 86, 79, 57, 2]. Der Begriff **Diabetes Typ 3** für die Energiehaushaltsstörung der Alzheimer-Demenz subsummiert diese Zusammenhänge sehr schön. Die zentralen diabetischen Veränderungen unter Streptozotocin verursachen kognitive Störungen [87], Acetylcholin- und cholinerge Defizite [41] sowie oxidativen Stress [86]. Außerdem morphologische Astrogliose und Nervenzelluntergang [88, 14], Amyloid-Angiopathien [79, 78] und mehrere an Alzheimer gekoppelte Veränderungen im

Gehirn [76, 14]. Stark verminderte Konzentrationen von Glukose und ATP im Gehirn wurden vor diesem Hintergrund durch eine Vielzahl von Studien bestätigt [68, 69, 20]. Im Detail ist die Bedeutung stark reduzierter Aktivitäten von Schlüsselenzymen des Energiestoffwechsels heute einwandfrei bewiesen [44, 68].

Streptozotocin und Insulinresistenz-Dysfunktionen konnten darüber hinaus detailgenau im System der Glukosetransporter aufgeschlüsselt werden. So werden die Homöostase, die Empfindlichkeit, die Dichte und die Expression von GLUT2 pathologisch verändert [5, 6, 31]. Dichte und Sensitivität von GLUT1 und GLUT3 sind in diesem Kontext ebenfalls stark reduziert [49, 39, 89, 70, 60, 52, 43, 91, 56]. Je nach Erkrankung und dem Stadium der Stoffwechselstörung können **Rescue-Attempt**-Maßnahmen des Stoffwechsels über eine gewisse Zeit die Expressionsaktivitäten der einzelnen Glukosetransporter kompensatorisch hochfahren, bevor diese schließlich unter chronischer Belastung zusammenbrechen. Dies kann vor allem die GLUT4 betreffen [92, 4, 63, 37, 56]. Bei allen diesen Veränderungen werden kognitive Defizite, Orientierungsschwierigkeiten und Gedächtnisverluste beobachtet [44, 79, 88, 38, 61, 69, 96, 64]. In einem parallelen, kompensatorischen Stoffwechselweg sind die Konzentrationen von In-

sulin im Gehirn unter Insulinresistenzverhältnissen erhöht. Die Hyperinsulinämie ist für entzündliche Prozesse, pathologische Insulin-Signaltransduktion und vor allem für kognitive Defizite mitverantwortlich [29].

Ein gemeinsamer Lösungsweg

Um pathologische Insulinsekretionen zu vermeiden und das weite Spektrum von insulinresistenz-assoziierten Dysfunktionen zu umgehen, bietet das insulinunabhängige Monosaccharid Galaktose für das Gehirn und seine Leistungen vielfältige Lösungen.

Nur bei sehr selten auftretenden Enzymdefekten, kann Galaktose toxisch wirken. Die Galaktosämie betrifft jedoch lediglich 1 von 55 000 Menschen. Bestimmte Mäusefamilien weisen Schwachstellen im Zitratzyklus sowie verminderte Aktivitäten der Galaktokinase und der UDP-4-Epimerase auf. Hohe Dosen regelmäßiger intravenöser Galaktosegaben überfrachten die Enzymsysteme dieser Tiere und führen so zu kognitiven Defiziten und verminderter Lernleistung [95, 59, 25, 53]. Die Wirkspiegel über orale Galaktoseverordnungen liegen im sicheren Bereich. So verordnete Hans Kosterlitz bis zu 60 g Galaktose pro Tag [51]. Patienten, die unter fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGN) litten, erhielten 30 g Galaktose pro Tag [82].

Beim Menschen können auch intravenöse Galaktosegaben weitreichende positive Wirkungen zeigen. Damit lassen sich beispielsweise hypoglykämische Zustände bei Neugeborenen sehr effektiv regulieren [90]. Die dekompensierte hepatische Enzephalopathie verbessert sich unter parenteraler Gabe von Galaktose in hoher Dosierung [23]. Ebenso zeigten intravenöse Galaktosegaben auch im Erkrankungsbild der Fabry Disease nur positive Wirkungen [36]. In der Onkologie konnten mit intravenösen Verordnungen ebenfalls sehr positive Effekte erzielt werden [50]. Hierbei wurden die Ergebnisse von Otto Warburg aus dem Jahr 1924 weiterverfolgt, in denen er erstmals zeigte, dass Galaktose das Wachstum von Tumorzellen hemmen kann. Die aktuellen Arbeiten konnten nun den Beweis erbringen, dass selbst die Absiedlung von Metastasen über Galaktose verhindert werden kann. Selbst bei hohen intravenösen Wirkspiegeln wurden dabei keine kognitiven Defizite hervorgerufen [90, 94].

Nicht zuletzt belegen toxikologische Forschungen der Firma Schering und der Charité-Universitätsmedizin, dass intravenöse Galaktosegaben keine toxische Wirkung beim Menschen besitzen. Dies führte zur Zulassung und breiten Verwendung des Galaktose-Kontrastmittels Echovist in der Radiologie.

Galaktose wird von Leber und Gehirn gleichermaßen gut aufgenommen [75]. Nach der Aufnahme über GLUT1 und GLUT3 [36, 67, 16] wird Galaktose über den berühmten Leloir-Stoffwechselweg intrazellulär zu Glukose und schließlich zu ATP metabolisiert. Zudem induziert Galaktose die intestinale Ausschüttung des Glycagon-like Peptide-1 (GLP-1) und des glukoseabhängigen insulinotropen Polypeptides (GIP), welche beide die Insulinsekretion regulieren können [71]. GLP-1 verbessert dabei über zentrale Wege Gedächtnis und Lernleistung [58, 62, 42]. Über die regulative Wirkung der Galaktose kann auch das in die Alzheimer-Pathologie verwobene Acetylcholin-Neurotransmitter-System im Nucleus Basalis Meynert regenerativ beeinflusst werden [72]. Als ein Wirkprinzip entpuppte sich die Verbesserung der aeroben oxidativen Phosphorylierung und der mitochondrialen Funktionen unter Galaktose [3].

Innerhalb des breitgefächerten Wirkungsspektrums der Galaktose fallen die parallelen Effekte im peripheren und zentralen Energiestoffwechsel auf. So verbessert Galaktose die Fettverbrennung in den Mitochondrien und kann die Gewichtsregulation unterstützen [65].

In klinischen Studien konnten über orale Galaktosegaben sowohl die kognitive Leistung als auch die Verhaltensweisen deutlich verbessert werden. In mehr als sieben Jahren bestätigten ausgedehnte Untersuchungen, dass sich Streptozotocin und Insulinresistenzverhältnisse über Galaktose regulieren und wiederherstellen lassen. So verbessern sich Orientungsverhalten, kognitive Leistungen, Stresstoleranz und balancierte Verhaltensmuster [80].

Die positiven Effekte der oral verabreichten Galaktose konnten über die Induktion der Expression, insbesondere von GLUT3 [80] gezeigt werden, welche die Überwindung des intrazellulären Energiemangels ermöglichen. Über diesen

Weg kann nun die überschüssige extrazelluläre Glukose im Bypass-System der neuen GLUT3 insulinunabhängig in die Zelle gelangen. Die gleichzeitige Reduktion von Ammoniak mit der Biosynthese von Aminosäuren über den Zitratzyklus, [75] macht die Überwindung der Alzheimer-induzierten Ammoniakwirkung möglich [12, 26, 11, 27, 13, 85]. Des Weiteren können über orale Galaktosegaben die O-glykosidischen Acetylierungen (O-Glc-N-acylation) von regulatorischen Proteinen für die Verstoffwechslung von APP, β -Amyloid und Tau-Protein ausbalanciert und wiederhergestellt werden [35, 59, 60].

Bei der praktischen Umsetzung der Galaktoseverordnungen sollten flankierende Co-Aktivatoren des Energiestoffwechsels unbedingt integriert werden. So kann die zusätzliche Gabe von Acetyl-L-Carnitin den Energiehaushalt ebenso stabilisieren [73] wie die Mikronährstoffe innerhalb des Zitratzyklus. Vitamin B3, Vitamin B1, Vitamin B2, Biotin, Vitamin B12, Vitamin D, Coenzym Q10, Eisen, Magnesium und Mangan sollten in physiologischen Mengen genauso verfügbar sein, wie essenzielle Aminosäuren. Die gemeinsame Verordnung mit Omega-3-Fettsäuren und mittelkettigen Triglyceriden (MCTs) wirkt über mehrere Schnittstellen neuroprotektiv. Jede Form von Mangel sollte supplementiert werden, um optimale Homöostase-Verhältnisse im Stoffwechsel zu ermöglichen und die Effizienz der Wirkungsspektren von Galaktose in Richtung verbesserter kognitiver Leistungen zu erhöhen. Die ausreichende Verfügbarkeit von Eisen, Zink, Kupfer und Mangan ist zudem für die Funktion des antioxidativen Schutzsystems der SOD essenziell. Zur Stabilisierung des Energiehaushalts und als unterstützende Maßnahme in Richtung antioxidativem Schutzsystem, können das Monosaccharid Ribose und der Energieträger Kreatin die Wirkungsspektren von Galaktose effektiv flankieren [1].

Online zu finden unter:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-103000>

Interessenkonflikte: Der Autor ist Mitinhaber der falcento GmbH, die u. a. Spezialzucker klinisch erforscht sowie Nahrungsergänzungsmittel erforscht, herstellt und vertreibt.

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online unter:

www.thieme-connect.de/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000014

ÜBER DEN AUTOR



Dr. med. Kurt Mosetter ist Begründer der Myoreflextherapie mit einem Ausbildungs-Curriculum. Er ist Leiter des ZIT – Zentrum für interdisziplinäre Therapien in Konstanz. Seine Arbeitsschwerpunkte sind Schmerz, Neuro-Stoffwechsel-Erkrankungen und Ernährungsmedizin. Es besteht eine enge Kooperation u. a. mit Prof. Dr. Dieter Felsenberg vom Institut für Muskel- und Knochenforschung, Charité-Universitätsmedizin Berlin.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Kurt Mosetter
Zentrum für interdisziplinäre Therapien
Praxis für Myoreflextherapie
Obere Laube 44
78462 Konstanz

kurt@myoreflex.de