



Darm-Mikrobiota, Ernährung und Mikronährstoffe bei Alzheimer

Spanische Forscher stellen in einem Review die Rolle der Darm-Mikrobiota bei der Regulierung der Darm-Hirn-Achse in Bezug auf die Alzheimer-Krankheit vor. Dazu gehören amyloidogene Eigenschaften von Darmbakterien und der Einfluss von Nährstoffen auf die Mikrobiota und die Bildung von Amyloiden.

Die Mikrobiota im Darm spielt eine grundlegende Rolle bei der Modulation der bidirektionalen Signalübertragung, die der Darm-Hirn-Achse zugrunde liegt. Dysbiose und Veränderungen in der Komposition der Darmmikroben tragen zur Entstehung verschiedener Krankheiten bei. Dazu gehören entzündliche Darmkrankheiten, Typ 2 Diabetes, das metabolische Syndrom, Adipositas, Allergien, Darmkrebs und Alzheimer. Letzterer ist als neurodegeneratives Syndrom mit der Anhäufung fehlgefalteter Amyloid-Fibrillen und Oligomere zusammen mit neurofibrillären Knäueln, die aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen bestehen, in der Großhirnrinde und anderen Hirnregionen verbunden. Es gibt Hinweise, dass Typ 2 Diabetes, das metabolische Syndrom und Alzheimer miteinander verbunden sein könnten. Ein verändertes Mikrobiom im Darm kann proinflammatorische Zytokine aktivieren und die intestinale Permeabilität erhöhen. Das kann zur Insulinresistenz führen, die ebenfalls mit Alzheimer in Verbindung gebracht wurde. Außerdem scheiden Darmbakterien Amyloide, Lipopolysaccharide und andere Exsudate an ihre Umgebung aus. Bakterielle Amyloide könnten Signalwege aktivieren, die bei Neurodegeneration und der Alzheimer-Pathogenese eine Rolle spielen, das Darm-Mikrobiom könnte entzündliche Reaktionen mit der zerebralen Akkumulation von Amyloid- β verstärken. Die Ernährung und spezifische Nährstoffe könnten die Darm-Mikrobiota und die Bildung oder Aggregation von Amyloid-Proteinen beeinflussen. Die Modulation des Darm-Mikrobioms durch spezifische Ernährungs-Interventionen und den Einsatz von Prä- und Probiotika könnten wirksam sein, um das Niveau von chronischen Entzündungen und Amyloid- β im Zusammenhang mit Alzheimer zu senken und möglicherweise auch dessen Symptome zu verhindern oder zu lindern.

Ernährungsweisen, die durch eine geringe Aufnahme pflanzlicher Nahrungsmittel gekennzeichnet sind, werden mit einem erhöhten Risiko für Typ 2 Diabetes, das metabolische Syndrom, einige Krebsarten und Alzheimer verbunden. Fruktose- und Purin-reiche Nahrungsmittel regen die Bildung von Harnsäure an und können Insulinresistenz und Fettansammlung verursachen. Pflanzliche Nahrungsmittel, Antioxidantien, Probiotika, Nüsse, Sojabohnen und Omega-3-Fettsäuren modulieren die mitochondriale Biogenese positiv. Das gilt besonders für die mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, die wichtige entzündungshemmende und immunmodulierende Eigenschaften haben. Sie werden u.a. bei chronischen Darmentzündungen (z.B. Reizdarmsyndrom, rheumatoide Arthritis) und Neurodegeneration (z.B. Alzheimer) zur Vorbeugung und Therapie eingesetzt. Dies alles beeinflusst auch die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota. Eine Ernäh-

rung mit reichlich Obst und Gemüse und einem geringen Fleischanteil wird häufig mit Prevotella (Bacteroides-Organismen) verbunden. Sie exprimieren Gene, die Zellulose und Xylan-Hydrolyse (Polysaccharid) kontrollieren, während Bacteroides-Bakterien mit Genen ausgestattet sind, die für den Abbau von Aminosäuren notwendig sind. Daher scheinen Bacteroides-Arten bei der westlichen Ernährungsweise, die reich an tierischen Proteinen und Fetten sowie arm an Ballaststoffen ist, stärker verbreitet zu sein. Dies unterstützt die Schlüsselrolle der Ernährung als Modulator für die Komposition der Darm-Mikrobiota. Veränderte Aufnahmen spezifischer Nährstoffe, z.B. von Fettsäuren, Kohlenhydraten, Mikronährstoffen, Prä und Probiotika, wirken sich nicht nur auf die Darm-Mikrobiota aus. Sie können auch die Expression von Genen und Proteinen modulieren, die in Leber-, Fettgewebe-, Darm- und Muskelzellen vorhanden sind. Das kann Adipositas, Typ 2 Diabetes, das metabolische Syndrom, die Hirnphysiologie und das Alzheimer-Risiko beeinflussen. Konkret können Pro- und Präbiotika (meist unverdauliche Faserverbindungen) durch Modulation der Darm-Mikrobiota systemische und Darm-Entzündungen lindern oder verhindern und dadurch auch die Immunität und Neurophysiologie modulieren. Interventions-Studien mit älteren Menschen zeigten, dass Pro- und Präbiotika das Wachstum von Bifidobakterien anregen und das von Enterobakterien vermindern können. Probiotika konnten die Spiegel proentzündlicher Zytokine wie IL-5, -6, -1 β , -8 und TNF- senken, die bei älteren Menschen hochreguliert waren. Sie könnten weiter die Spiegel von natürlichen Killerzellen, aktivierten Lymphozyten und die Phagozytose erhöhen, was auf eine verbesserte adaptive Immunantwort und verringerte Entzündungen hinweist. Pro- und Präbiotika und eine verbesserte Ernährung scheinen auch die Hirnfunktionen und die Neurochemie des Gehirns positiv zu beeinflussen.

Bestimmte Nährstoffe können die Amyloidbildung beeinflussen oder eine Quelle für Amyloide sein, was sich möglicherweise auf die Neuroinflammation und das Demenzrisiko auswirkt. Klinisch und kognitiv normale Personen mit und ohne Alzheimer-Risikofaktoren folgten z.B. einer Ernährung mit einer hohen Zufuhr an Vollkorngetreide, frischem Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten, Fisch und fettarmen Milchprodukten, mit höheren Aufnahmen der Vitamine B12 und D sowie der Omega-3-Fettsäuren. Sie aßen wenig raffinierten Zucker, Pommes frites, fettreiche Milchprodukte, Butter und verarbeitetes Fleisch. Dadurch sammelte sich weniger Amyloid- β im Gehirn an, und sie hatten einen höheren zerebralen Glukose-Stoffwechsel. Mehrere Studien zeigten positive Wirkungen von natürlichen Phenolen in pflanzlichen

Lebensmitteln (z.B. Grüntee, Beeren, Gewürze, Olivenöl, Rotwein, Kräuter). Sie senkten die Amyloid-Aggregation und die Vorkommen von mit Amyloiden verbundenen Krankheiten. Das galt besonders für Oleuropein-Aglykon und Oleocanthal, zwei Phenol-Komponenten des extra nativen Olivenöls, die die Amyloid- β -Clearance und Autophagie fördern sowie die Tau-Aggregation und Neuroinflammation hemmen können. Oleocanthal regt die Clearance von Amyloid- β an, indem es zwei Haupttransporter hochreguliert, die in der Blut-Hirn-Schranke exprimiert werden (P-Glykoprotein und Protein 1, das mit dem LDL-Rezeptor verwandt ist). Dadurch erhöht sich die Hirnabflusssrate, was in vitro und in vivo gezeigt wurde. Diese Wirkung müsste jedoch in Humanstudien bestätigt werden. Das Polyphenol Epigallocatechingallat, vor allem aus dem grünen Tee, und Theaflavine aus dem fermentierten, schwarzen Tee sind dafür bekannt, dass sie die Bildung von Amyloid-Fibrillen hemmen. Beide zeigten eine neuroprotektive Wirkung gegen die Toxizität von Amyloid- β . Sie konnten außerdem die Fibrillogene von Amyloid- β und α -Synuklein (kleines, lösliches Protein) sowie deren Reifung zu größeren toxischen Aggregaten in vitro hemmen. Daher könnten sie präventiv sowohl gegen Alzheimer als auch gegen Parkinson wirken.

Andere pflanzliche Nährstoffe, z.B. Extrakte aus Knoblauch und Walnüssen, Resveratrol, Kurkuma, Salvia miltiorrhiza, Ginseng, Rosmarin, Zimt, Ingwer, Salbei etc., zeigten, dass sie die Aggregation von Amyloid-Proteinen und die Plaquebildung hemmen. Wichtig ist, dass Phytosubstanzen und ihre Stoffwechselprodukte die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota modulieren können, indem sie präbiotisch-ähnliche Wirkungen ausüben, pathogene Bakterien hemmen und das Wachstum nützlicher Bakterien anregen. Es wurde z.B. berichtet, dass Tee-Phenole und ihre aromatischen Metaboliten bakteriostatische und antimikrobielle Aktivitäten in der Darm-Mikrobiota auslösen können, indem sie spezifisch das Wachstum einiger pathogener Bakterien (*C. perfringens*, *C. difficile*, Bacteroides-Arten) hemmen. Dies könnte für den Grad der Freisetzung von mikrobiell abgeleiteten Lipopolysacchariden und Amyloiden wichtig sein.

Tierische Lebensmittel, wie rotes und verarbeitetes Fleisch, das große Mengen an dreiwertigem Eisen enthält, können zur Bildung von eisen-abhängigen Fibrinfasern beitragen. Sie beeinträchtigen die Erythrozyten, hemmen so die Sauerstoffzufuhr zum ZNS und interagieren mit Amyloid- β , was möglicherweise zur Alzheimer-Pathogenese beiträgt. Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass von Chlorophyll abgeleitetes Magnesium ebenso wie pflanzliche Polyphenole Erythrozyten-assoziiertes Fibrin zersetzen kann. Ein weiterer Aspekt ist die mögliche Übertragung von Amyloid-ähnlichen Molekülen durch Pflanzenviren. So enthalten z.B. das Kartoffelvirus Y sowie das Tabak- und Rübenvirus RNS, die die Nukleotid-Sequenzen menschlicher micro-RNS imitieren können. Pflanzliche virale RNS können durch den Darm aufgenommen und an das Gehirn transferiert werden und daher eine mögliche Quelle für die Amyloidgenese sein.

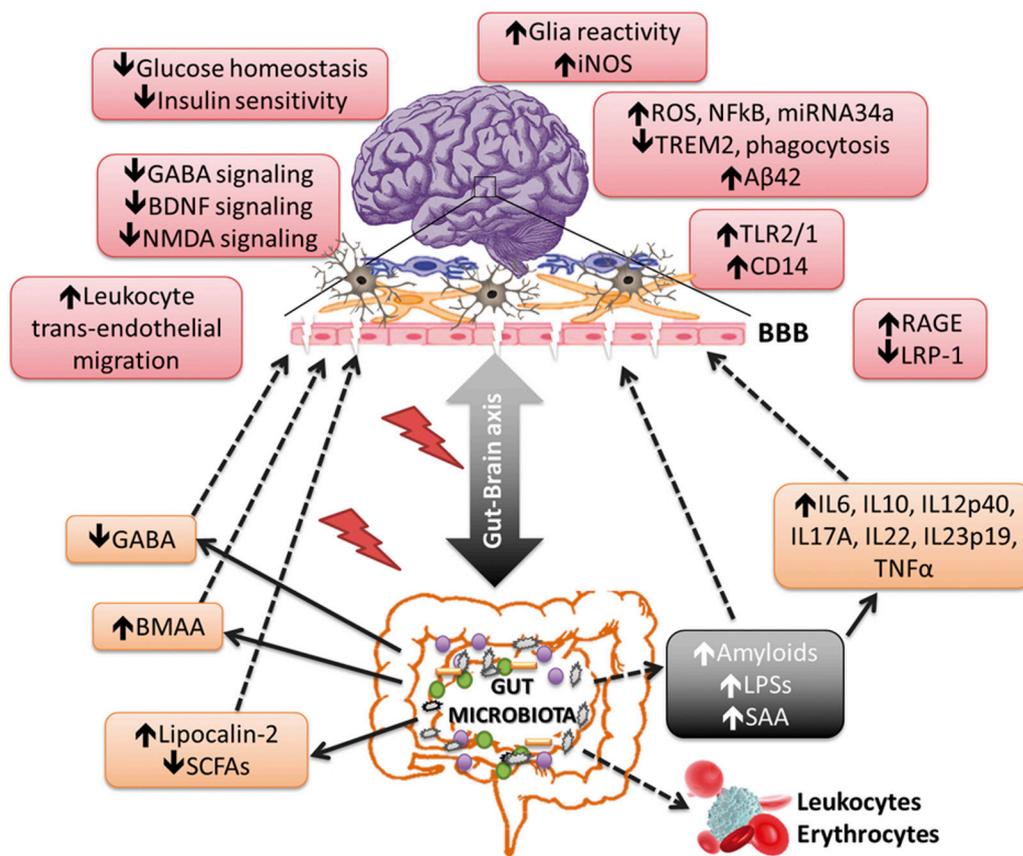
Generell spielt die Darm-Hirn-Achse eine Schlüsselrolle bei der Regulierung der Physiologie des Darms und des Gehirns. Metabolisch bedingte Syndrome und Alzheimer weisen gemeinsame Merkmale wie Insulinresistenz und chronische Entzündungen auf und korrelieren

mit ähnlichen Beeinträchtigungen der Anatomie und Gehirnfunktionen. Dies bestätigt die wichtige Rolle der Darm-Hirn-Achse bei der Regulierung des Stoffwechsels, der Immunantwort und der Gehirnphysiologie. Die bidirektionale Kommunikation der Darm-Hirn-Achse wird durch das Darm-Mikrobiom moduliert. Bei einer Dysbiose wird die Darm-Mikrobiota gestört. Als Folge tritt eine chronische Entzündung auf, zusammen mit einer Fülle an Stoffwechsel- und Immun-Reaktionen, die zur Entstehung von Adipositas, Typ 2 Diabetes, dem metabolischen Syndrom und Alzheimer beitragen können. Bakterien, die das Mikrobiom besiedeln, bilden Amyloide, Lipopolysaccharide und andere Verbindungen, die zur Regulation der Signalwege beitragen können, die an der Neuroinflammation, der Ablagerung von Amyloid- β im Gehirn und an der Alzheimer-Entstehung beteiligt sind. Die Kenntnisse der zellulären und molekularen Mechanismen, die der Darm-Dysbiose und Entzündungen zugrunde liegen, könnte die Entdeckung von Biomarkern ermöglichen, die sich für eine frühe Diagnose von Alzheimer und die Entwicklung neuer Therapien und präventiver Strategien eignen. Dies könnte auch Einblicke in die komplexe, multifaktorielle Pathologie der spät einsetzenden Alzheimer-Krankheit geben, der häufigsten Form (fast 95 % der Fälle), die mit genetischen Allelen (z.B. Apolipoprotein E4) und vor allem mit mehreren umweltbedingten Risikofaktoren zusammenhängt.

Ernährungs-Interventionen, die mit Gaben von Pro und Präbiotika sowie pflanzlichen Nährstoffen und Phytoverbindungen verbunden sind, können durch die Linderung von Darmentzündungen und Dysbiose eine positive Modulation der Darm-Hirn-Achse anregen, die Neuroinflammation senken und die mit Alzheimer verbundenen kognitiven Beeinträchtigungen verzögern oder gar rückgängig machen. Ernährungsweisen, die mit einer hohen Aufnahme von pflanzlichen Nahrungsmitteln und spezifischen pflanzlichen Verbindungen einhergehen, können die Aggregation von Amyloid- β senken und daher als geeignet für die Prävention von Alzheimer betrachtet werden. Die Kenntnis der Wirkungen und Funktionen spezifischer Phytoverbindungen, Prä- und Probiotika könnte bei der Entwicklung neuer oraler Therapien für Alzheimer und andere Krankheiten des zentralen Nervensystems hilfreich sein. Die Forscher sind jedoch vorsichtig in Bezug auf Empfehlungen von Nahrungsergänzungsmitteln oder isolierten Nährstoffen, da sie, bedingt durch oxidativen Stress aufgrund von möglichen Wechselwirkungen zwischen Ergänzungen und Metallionen, auch unerwünschte Folgen haben könnten. Eine vorteilhafte Strategie wäre daher aus ihrer Sicht die Förderung einer höheren Zufuhr fetter, pflanzlicher Nahrungsmittel und ein geringerer Verzehr oder der völlige Verzicht auf Fleischprodukte als allgemeine Strategie zur Prävention von Alzheimer, Typ 2 Diabetes und dem metabolischen Syndrom. Das Verständnis über die frühen Ursachen einer Darm-Mikrobiota-Dysbiose und die Zusammenhänge mit der Hirnphysiologie könnte künftig verstärkt dazu beitragen, Folgekrankheiten im Zusammenhang mit chronischen Darm- und Hirnentzündungen zu verhindern oder zu senken.

Quelle

Francesca Pistollato et al., Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. In: Nutrition Reviews, online 15.9.2020, doi: 10.1093/nutrit/nuw023.

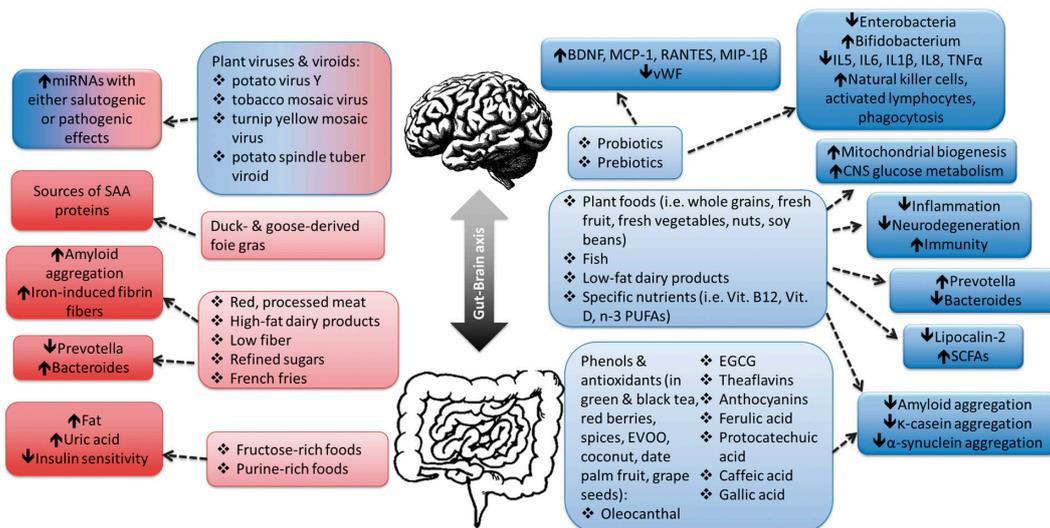


Darm-Hirn-Achsen-Störungen und bakteriell bedingte Amyloidogenese bei der Alzheimer-Krankheit.

Bei einer chronischen Darmentzündung kann das Darm-Mikrobiom hohe Mengen an Amyloid-erhöhenden Faktoren (Amyloide, LPS und SAA) freisetzen, die aus dem Magen-Darm-Trakt austreten und die Spiegel proinflammatorischer Zytokine (IL6, IL10, IL12p40, IL17A, IL22, IL23p19, TNF) erhöhen können. Leukozyten und Amyloid-Proteine können durch die veränderte Expression von RAGE, LRP-1-Rezeptoren und Tight junctions leichter durch die Blut-Hirn-Schranke wandern und zur Neuroinflammation beitragen. Weiter können Zytokine sowohl durch den Gastrointestinaltrakt als auch durch die Blut-Hirn-Schranke (beide mit zunehmendem Alter durchlässiger) in das ZNS gelangen und dort TLR2/1, CD14, Gliareaktivität und iNOS weiter erhöhen. Es kann zu einem Anstieg reaktiver Sauerstoffspezies und Aktivierung des NF- κ B-Signals kommen. Als Folge wird miRNA34a hochreguliert, was zu einer Herunterregulierung von TREM2 und zur Akkumulation von A β 42 Peptiden sowie zu einer geringeren Phagozytose führt. Störungen der Darm-Mikrobiota können auch die GABA-Bildung beeinträchtigen, zur Akkumulation des Neurotoxins BMAA (stört die NMDA-Signalübertragung und akkumuliert sich im Alzheimer-Hirn) beitragen sowie zur Erhöhung von Lipocalin-2 (intestinales Adipokin, mit Entzündung und Insulinresistenz verbunden) und zur Senkung der SCFAs (die die Glukosehomöostase und Insulinsensitivität modulieren) führen. Dadurch wird die Signalübertragung von GABA, BDNF und NMDA gestört, die Glukosehomöostase beeinträchtigt und die Insulinsensitivität verringert. Darüber hinaus wurden in Blutproben von Alzheimer-Patienten kokkenförmige Bakterien in der Nähe oder innerhalb von Erythrozyten und in der Nähe von Leukozyten gefunden.

Abkürzungen: AD Alzheimer-Krankheit; BBB Blut-Hirn-Schranke; BDNF Wachstumsfaktor; BMAA - N-Methylamino-L-Alanin;

CD14 Differenzierungscluster 14; ZNS Zentralnervensystem; GABA -Aminobuttersäure; IL Interleukin; iNOS, induzierbare NO-Synthase; LPS Lipopolysaccharide; LRP-1 mit dem Lipoproteinrezeptor verwandtes Protein 1 niedriger Dichte; miRNA Mikro-RNA; NF- κ B spezifischer Transkriptionsfaktor aktivierter B-Zellen; NMDA N-Methyl-D-Aspartat; RAGE Rezeptor für advanced Glycation Endproducts; ROS reaktive Sauerstoffspezies; SAA Serum-Amyloid A; SCFAs kurzkettige Fettsäuren; TLR2/1 Toll-like-Rezeptor 2/1; TNF Tumor-Nekrose-Faktor ; TREM2 Triggering Receptor expressed on myeloid cells 2.



Wirkungen der Ernährung und Nährstoffe und auf die Darm-Mikrobiota oder Amyloidbildung.

Schützende, antiamyloidogene Lebensmittel und Nährstoffe und ihre salutogenen Wirkungen sind auf der rechten Seite der Abbildung dargestellt; proamyloidogene Lebensmittel und Nährstoffe und ihre pathogenen Wirkungen sind auf der linken Seite angegeben. Pflanzenviren und Viroide können den Gehalt an miRNAs mit entweder salutogener oder pathogener Wirkung erhöhen.

Abkürzungen: ZNS Zentralnervensystem; BDNF Wachstumsfaktor; EGCG Epi-Gallocatechingallat; EVOO natives Olivenöl extra; IL Interleukin; MCP-1 Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1; MIP-1 entzündliches Makrophagenprotein-1; miRNA, Mikro-RNA; PUFAs, mehrfach ungesättigte Fettsäuren; RANTES Regulated and normal T Cell expressed and secreted; SAA Serum-Amyloid A; SCFAs kurzkettige Fettsäuren; TNF, Tumor-Nekrose-Faktor; vWF, Von-Willebrand-Faktor.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. EnteroMend, Flora Mend Prime Probiotic, Super EPA und Super EPA Pro, Green Tee und Poly-Resveratrol, Olive Leave Extract, Vitamin D Liquid und Methylcobalamin u.a. von Thorne Research).