

## Antioxidantien als mögliche Intervention bei Neurodegeneration

Das höhere Alter ist mit Veränderungen der Glia, dem Stützgewebe des Nervensystems, verbunden. Dies kann den oxidativen Stress und die Neuroinflammation verstärken und zur Neurodegeneration führen. Verschiedene Mikronährstoffe könnten mit ihrem antioxidativen Potential diese Prozesse verringern.

Die Alterung führt zu erheblichen Veränderungen der Glia, einschließlich der Dichte, Morphologie, Zytokinexpression und Phagozytosekapazität. Es wurde über Veränderungen von Gliazellen, wie die Hypertrophie von Organellen eukaryotischer Zellen (Lysosome, Endosome, Peroxisome) und die fortschreitende Anhäufung von Lipofuszin, Lipidtröpfchen und anderen Trümmern, berichtet. Diese Anomalien wurden mit einem erheblichen Rückgang der mikroglialen Prozesse und einer verminderten Fähigkeit in Verbindung gebracht, das umgebende Gewebe zu überwachen, Synapsen zu erhalten und sich von Verletzungen zu erholen. In ähnlicher Weise zeigen gealterte Astrozyten (ZNS-Gliazellen) eine verringerte Fähigkeit, den Metaboliten-Transport zu Neuronen zu unterstützen. Bei verminderter Gliaaktivität können Stressfaktoren und/oder Verletzungssignale eine koordinierte Aktion von Mikroglia und Astrozyten auslösen, die Neuroinflammationen verstärken und zur Freisetzung neurotoxischer Faktoren beitragen. Ein Team polnischer Forscher prüfte in einem Review den Beitrag von Mikroglia und Astrozyten zum oxidativen Stress bei Neuroinflammation und Neurodegeneration. Es werden Wege aufgezeigt, die helfen können, Einblicke in molekulare Mechanismen zu gewinnen, und es werden die Vorteile von Strategien beschrieben, die auf der Einnahme von Antioxidantien basieren. Coenzym Q10, Glutathion, Melatonin, Vitamine, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Polyphenole und Mitochinon Q werden auf ihr neuroprotektives Potenzial geprüft. Wir stellen hier kurz die Informationen zu Coenzym Q10, Glutathion und einigen Vitaminen vor.

Es gibt Berichte, dass Coenzym Q10 neuroprotektive Wirkungen ausübt, indem es die Funktion der Mitochondrien erhöht, den Lipidabbau fördert und den Körper vor der Anhäufung von Fetten durch eine ungesunde Ernährung schützt. Coenzym Q10 hat auch antiinflammatorische Eigenschaften, durch Hemmung des Nuklearfaktors  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke. Coenzym Q10 senkt weiter die Expression von Genen, die mit dem Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER) und mit der veränderten Kommunikation zwischen ER und den Mitochondrien verbunden sind.

Glutathion (GSH) ist ein endogenes Antioxidans, das den Erhalt des zellulären Redoxzustands durch Entgiftungsreaktionen unterstützt. GSH ist in Mikroglia reichlich vorhanden und spielt eine Schlüsselrolle bei der Expression und Regulation vieler antioxidativer Enzyme. Eine geregelte GSH-Synthese in den Astrozyten ist sehr wichtig, um den

neuronalen GSH-Pool über den Astrozyten-Neuronen-Crosstalk wieder aufzufüllen. Studien zeigten, dass eine Senkung des GSH-Spiegels, der GSH-S-Transferase, der Superoxiddismutase-Aktivität und des Verhältnisses von GSH zu oxidiertem GSH für die Gehirne von Alzheimer-Patienten charakteristisch ist. Bei Patienten mit Morbus Parkinson wurden niedrigere GSH-Spiegel und ein erhöhter oxidativer Stress beobachtet.

Vitamin E schützt biologische Membranen vor Oxidation und moduliert Enzyme, die Ansammlungen von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoff-Spezies reduzieren. Eine neuere Studie deutet darauf hin, dass  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Tocopherol,  $\alpha$ -Tocotrienol sowie die gesamten Tocopherole, Tocotrienole und Vitamin E an der Pathogenese von Alzheimer beteiligt sein könnten. Allerdings sollte der richtige Zeitpunkt der Vitamin-E-Ergänzung in Bezug auf den Verlauf der Alzheimer-Pathologie berücksichtigt werden. Im menschlichen Kortex zeigte sich ein Zusammenhang zwischen höheren Spiegeln von  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Tocopherol und einer geringeren Gesamt- und aktivierten Mikroglia-Dichte. Das deutet auf eine durch Mikroglia vermittelte positive Wirkung auf die sich langsam entwickelnde Alzheimer-Neuropathologie hin. Eine verbesserte Aktivierung der Mikroglia sollte möglichst in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit erzielt werden, da sie für die Beseitigung von löslichem A $\beta$  und die Bildung von Schutzbarrieren um die A $\beta$ -Plaques entscheidend ist. In späteren Stadien kann eine anhaltende Mikroglia-Aktivierung die Tau-Pathologie verstärken und negative Wirkungen auf Neuronen und Synapsen haben. Niedrige  $\beta$ -Carotin-Konzentrationen im Plasma stellte man bei Menschen mit Alzheimer und Parkinson im Vergleich zu Gesunden fest.

Diese Ergebnisse bestätigten sich in einer In-vitro-Studie, die zeigte, dass  $\beta$ -Carotin den oxidativen Stress und proinflammatorische Zytokine in mononukleären Zellen von Menschen mit Alzheimer reduziert. Vitamin C wirkt als Fänger für freie Radikale und reguliert die Aktivität der Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH)-Oxidase, wodurch reaktive Sauerstoffspezies verringert werden. Vitamin C trägt auch zur Aufrechterhaltung der Integrität und Funktion der Mitochondrien bei, indem es ihre abnorme Morphologie verhindert. Es gibt Berichte, dass die Ergänzung von Vitamin C die Degeneration dopaminergischer Neuronen und Defizite in der Fortbewegung in einem Tiermodell der Parkinson-Krankheit abschwächt.

Obwohl präklinische Studien vielversprechende Wirkungen antioxidativer Ergänzungen gegen Neurodegeneration zeigten, ergaben kli-

nische Studien mit den Vitaminen C und E sowie Coenzym Q10 bei Menschen mit Parkinson oder Alzheimer widersprüchliche Ergebnisse. Der klinische Nutzen könnte gering sein und eher bei Menschen mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung zum Tragen kommen. Weitere Studien sind nötig, um zu prüfen, ob spezifische Kombinationen von Nahrungsergänzungen, die zu einem frühen Krankheits-Zeitpunkt verabreicht werden, einen bedeutenden klinischen Nutzen bringen, indem sie auf mehrere Prozesse (z. B. das Zusammenspiel zwischen Mikroglia und Astrozyten) und nicht auf einen einzelnen Signalweg abzielen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Kenntnisse der pathophysiologischen Mechanismen, die mit der Neurodegeneration einhergehen, können dazu beitragen, pharmakologische und nutraceuticals Interventionen zu entwickeln, um dem kognitiven Abbau entgegenzuwirken. Der Rückgang von Prozessen, die an der Erhaltung der Zellqualität betei-

ligt sind, ist ein kritisches Ereignis, das der Anhäufung von oxidativen Schäden und proteotoxischen Aggregaten vorausgeht. Sie lösen die von den Astrozyten vermittelte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen aus und können zur Neuroinflammation führen. In diesem Zusammenhang ist die Analyse der mitochondrialen Dysfunktion und des MDV-Transports (von Mitochondrien stammende Vesikel) weitere Untersuchungen wert. Die gezielte Beeinflussung der Wechselwirkung zwischen Mikroglia und Astrozyten hat sich als neues, vielversprechendes Instrument zur Senkung oxidativer Schäden erwiesen, einem pathophysiologischen Mechanismus, der an der Neurodegeneration beteiligt ist.

*Quelle*

*Anna Picca et al., Age-Associated Glia Remodeling and Mitochondrial Dysfunction in Neurodegeneration: Antioxidant Supplementation as a Possible Intervention: In: Nutrients, online 9.6.2022, doi: 10.3390/nu14122406.*

## Neuroprotektive Wirkungen von Mikronährstoffen

Die Neuroinflammation führt zur Bildung proentzündlicher Zytokine und Mediatoren, die einen zunehmenden neuronalen Zelltod auslösen. Zur Prävention könnten Mikronährstoffe mit schützenden und präventiven Wirkungen auf neurodegenerative Prozesse beitragen. In einem Special stellt die Zeitschrift „Nutrients“ Studien dazu vor. Eine davon, zu Vitamin K2 und Alzheimer, stellen wir nach diesem Auszug aus dem Editorial näher vor.

Mit dem steigenden Lebensalter nehmen neurodegenerative Krankheiten, einschließlich der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit zu. Ein höheres Alter ist der wichtigste Risikofaktor für diese bisher unheilbaren Krankheiten, deren Prävention und Therapie begrenzt ist. Die Neuroinflammation spielt bei neurodegenerativen Krankheiten eine wichtige Rolle. Sie ist durch die Aktivierung der Mikroglia (Immuneffektorzellen des ZNS) charakterisiert, darauf folgt die Bildung einer hohen Anzahl proentzündlicher Zytokine und Mediatoren, die zum verstärkten neuronalen Zelltod führen. Zur geringeren Neuroinflammation könnten natürliche Stoffe aus der Ernährung, einschließlich von Flavonoiden, beitragen, die Entzündungsreaktionen und den oxidativen Stress modulieren können. Eine Reihe dieser Mikronährstoffe wurden in den letzten zwei Jahrzehnten in Bezug auf die Neurodegeneration und neurologische Krankheiten untersucht, vorwiegend in experimentellen Studien und Tier-Modellen, Studien an Menschen sind begrenzt. Dabei zeigten sich einige charakteristische Abläufe, in denen Mikronährstoffe wirksam sein können.

Neuroinflammatorische Veränderungen spielen eine Schlüsselrolle beim Fortschreiten der postischämischen Neurodegeneration. Das Absterben der Pyramidenzellen im Hippocampus mit fortschreitender Hirnatrophie sind typische Veränderungen nach einer Ischämie und bei Alzheimer. Eine direkte Folge ist in Tiermodellen und auch beim Menschen die Ansammlung von Amyloid in Form von Amyloid-Plaques und Alzheimer-Fibrillen. Einige pflanzliche Stoffe könnten dazu beitragen, neurodegenerative Prozesse zu verringern, darunter Quercetin. Zu seinen vielfältigen pharmakologischen Anwendungen gehören entzündungshemmende, antitumorale und antiapoptische Wirkungen. Hinzu kommen neuroprotektive Fähigkeiten, da Quercetin mit verschiedenen Mechanismen auf funktionelle Reaktionen der Mikrogliazellen einwirkt und die Integrität der Blut-Hirn-Schranke

bewahrt. Die Fähigkeit von Quercetin, die Expression von MicroRNA zu beeinflussen, ist ein interessanter Aspekt bei der Regulierung von Entzündungen und Immunreaktionen. Dies kann auch den Verlauf der Alzheimer-Krankheit beeinflussen. Quercetin normalisierte die Expression von Genen und MicroRNAs im Hippocampus von diabetischen Ratten, deren Lernverhalten beeinträchtigt war.

Es ist bekannt, dass das neurotoxische Amyloid eine grundlegende Rolle in der Alzheimer-Pathogenese spielt als Beta-Sekretase (BACE1). Dieses Enzym ist an der Produktion und Ablagerung von Amyloid beteiligt und ein Ziel für die Prävention. In diesem Zusammenhang ist Sulforaphan, eine schwefelhaltige Verbindung, die in Kreuzblütlern wie Brokkoli und Kohl vorkommt, eine bekannte chemoprotektive Verbindung. Sulforaphan hat viele biologische Aktivitäten, darunter antioxidative, antidiabetische, entzündungshemmende und neuroprotektive Wirkungen. In einer neueren Analyse zeigte sich, dass Sulforaphan eine sechsmal stärkere selektive Hemmaktivität gegen BACE1 zeigte als andere Verbindungen, wie Resveratrol und Quercetin. Dies macht Sulforaphan zu einem vielversprechenden Kandidaten mit potenten, selektiven Hemmeigenschaften von BACE1, das eine wichtige Rolle bei der Prävention von Alzheimer spielt.

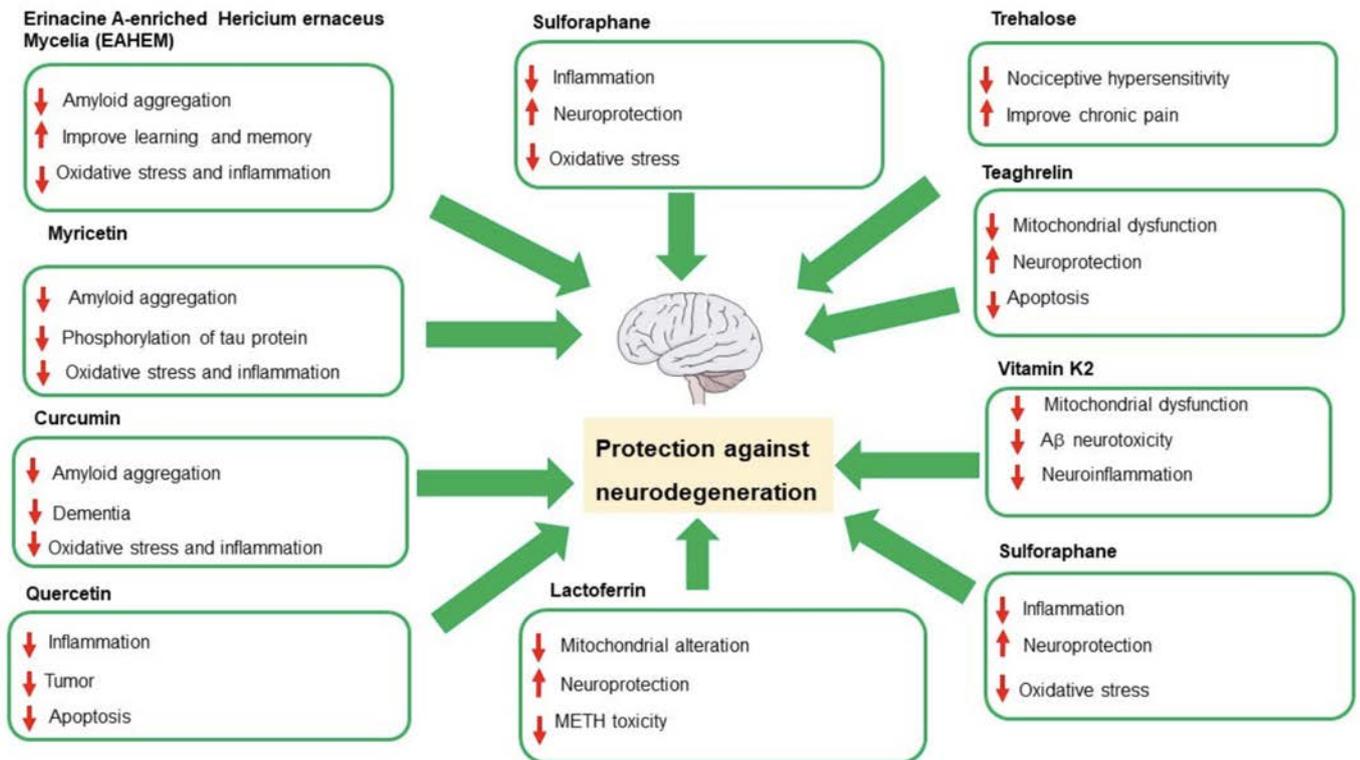
Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine unheilbare, chronische neurodegenerative Krankheit mit fortschreitender Muskellähmung. Sie ist auf die Degeneration von Motoneuronen im primären motorischen Kortex, den kortikospinalen Bahnen, dem Hirnstamm und dem Rückenmark zurückzuführen. In einem Review wird nach der Analyse von 39 Studien, einschließlich Metaanalysen, berichtet, dass die Einnahme von Vitaminen und eine ketogene Diät ein wichtiger Schutz vor der ALS-Entwicklung ist, da sie den Prozess der Degeneration von Motoneuronen verringern und die Entwicklung der Krankheit ver-

langsamen. Allerdings gibt es Einschränkungen, z. B. unterschiedliche Wirkungen auf die ALS-Entwicklung und verschiedene Reaktionen auf Nährstoffe bei Frauen und Männern. Weitere Studien sind nötig, um geschlechtsspezifische Wirkungen von Nährstoffen in Mono- und Polytherapien, die Rolle der Mikrobiota bei der Nährstoffsynthese und die Rolle der Nährstoffgenetik bei der Nährstoffaufnahme, dem

Transport, der Akkumulation, dem Stoffwechsel und der Ausscheidung zu untersuchen.

Quelle

Maria Antonietta Panaro und Chiara Porro, *Bioactive Natural Compounds for Therapeutic and Nutraceutical Applications in Neurodegeneration*. In: *Nutrients*, online 26.5.2022, doi: 10.3390/nu14112216.



Die neuroprotektiven Wirkungen der untersuchten bioaktiven Substanzen. Neue Perspektiven und Einblicke in die therapeutischen und nutraceuticalen Anwendungen bioaktiver Naturstoffe verbesserten die Prävention und Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen. Die Entzündung des Zentralen Nervensystems, die so genannte Neuroinflammation, ist ein wichtiges Merkmal bei der Entstehung und dem Fortschreiten neurodegenerativer Erkrankungen.

## Vitamin K2 kann Alzheimer beeinflussen

Neuere Studien unterstreichen die Bedeutung von Vitamin K2 für die Gesundheit. Es gibt Nachweise, dass K2 auch das Fortschreiten von Alzheimer verlangsamen und zur Prävention beitragen kann. In einem Review werden seine Wirkungen auf die Neuroinflammation, mitochondriale Dysfunktion, Kognition, kardiovaskuläre Gesundheit und Komorbiditäten bei Alzheimer vorgestellt.

Die Alzheimer-Krankheit nahm in den letzten Jahren erheblich zu und ist eine der Hauptursachen für chronische Behinderungen und Tod. Im Jahr 2018 lebten weltweit 50 Millionen Menschen mit einer Demenz. Zu den typischen Kennzeichen gehören die extrazellulären Ablagerungen von neurotoxischem  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) im Gehirn und die Anhäufung von Tau-Protein-Fibrillen in den Neuronen. Darüber hinaus wurde eine Vielzahl genetischer und nicht-genetischer Faktoren in die Pathogenese einbezogen. Ein Beispiel dafür sind die Allele des Apolipoprotein-E-Gens (APOE). Das Vorhandensein des e4-Allels (und besonders von zwei Kopien) erhöht das Alzheimer-Ri-

siko, während das e2-Allel teilweise vor der Krankheit schützt. Die wichtigsten nicht-genetischen Risikofaktoren für Alzheimer sind Alter, Typ-II-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, traumatische Hirnverletzungen, Schlafstörungen, schlechte Ernährung und Bewegungsmangel. Zu den Faktoren, die mit der Entstehung verbunden werden, gehören Neuroinflammation, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, Gefäßerkrankungen und Veränderungen des Mikrobioms. Die Forscher prüften, ob Vitamin K2 die Wirkungen dieser Faktoren abschwächen und so das Risiko für die Alzheimer-Entwicklung verringern könnten.

Eine wachsende Zahl von Studien zeigt, dass Vitamin K2 und davon abhängige Proteine eine wichtige Rolle bei der Verlangsamung und sogar Verhinderung des Fortschreitens von Alzheimer spielen können. Vitamin K2 verbessert die neuronale Gesundheit durch viele Mechanismen: Senkung der durch  $\beta$ -Amyloid induzierten Apoptose, Senkung von oxidativem Stress, Umkehrung der mikroglialen Aktivierung, Unterdrückung der Neuroinflammation und Verbesserung der vaskulären Gesundheit. Doch bisher fehlt es an klinischen Studien, die den Zusammenhang mit Alzheimer untersuchen.

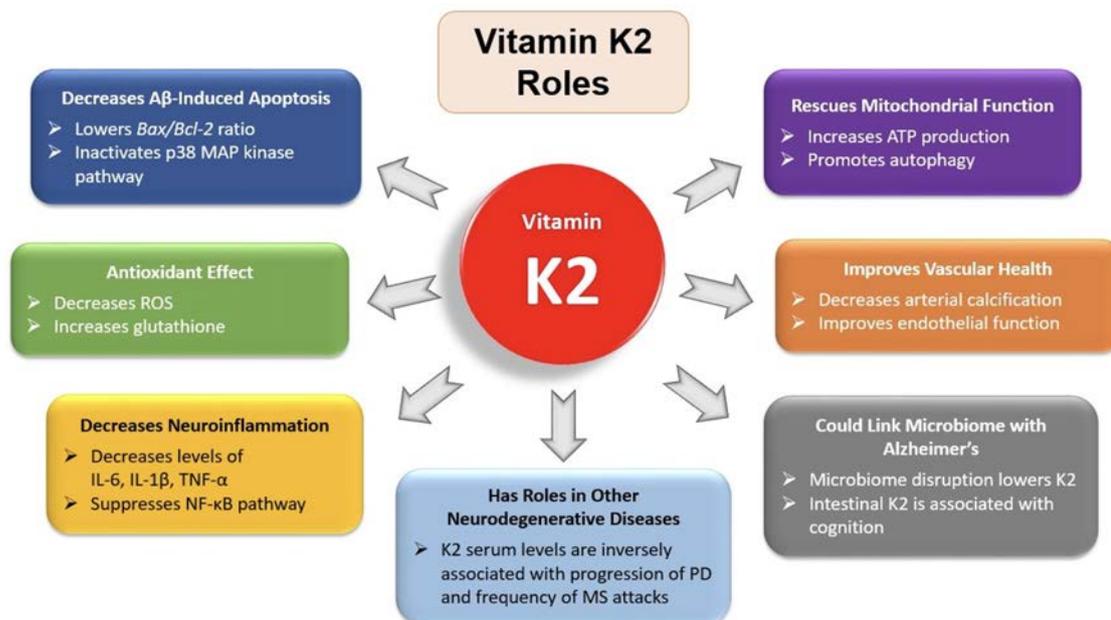
Das erscheint rätselhaft, wenn man bedenkt, dass Vitamin K2 mit dem Fortschreiten der Multiplen Sklerose und der Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht wird, die beide neurodegenerative Erkrankungen sind. Eine Beobachtungsstudie mit 45 MS-Patienten und 29 gesunden Kontrollpersonen zeigte, dass die Serumkonzentration von Vitamin K2 bei MS-Patienten um mehr als das Dreifache abnahm und niedrigere Werte mit häufigeren Schüben verbunden waren. Eine ähnliche Studie mit 93 Morbus-Parkinson-Patienten und 95 gesunden Kontrollpersonen zeigte, dass die Serumspiegel von Vitamin K2

bei den Patienten reduziert und die K2-Spiegel im Spätstadium am niedrigsten waren.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Beziehungen zwischen Vitamin K2 und  $A\beta$ -Neurotoxizität, Neuroinflammation, mitochondrialer Dysfunktion, Kognition, kardiovaskulärer Gesundheit, Dysbiose und Alzheimer-Komorbiditäten deutet stark darauf hin, dass Vitamin K2 eine wichtige Rolle bei der Prävention und Therapie von Alzheimer spielen könnte. Daher überrascht es, dass es bisher keine Humanstudien gibt, die diesen Zusammenhang untersuchten. Vor dem Hintergrund des Paradigmenwechsels in der Alzheimer-Forschung hin zu nicht-pharmakologischen Interventionen sollte diese Lücke in der klinischen Forschung geschlossen werden.

Quelle

Alexander Popescu und Monica German, Vitamin K2 Holds Promis für Alzheimer's Prevention and Treatment. In: Nutrients, online 27.6.2021, doi: 10.3390/nu13072206



... 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. Crucera-SGS mit Sulforaphan aus Brokkoli, Glutathion-SR, PolyResveratrol-SR mit Trans-Resveratrol und Quercetin, Q-Best 100 mit Coenzym Q10, Vitamin C with Flavonoids, Ultimate-E mit natürlichem Vitamin E u.a. von Thorne Research).