



Mikronährstoffe bei neurologischen Krankheiten

Vitamine und Mineralien sind für grundlegende Prozesse im Stoffwechsel unerlässlich, ihr Mangel kann ebenso wie ein Überschuss zu ernsthaften Störungen führen. In den letzten Jahren zeigte sich, dass langfristig abnormale Mikronährstoff-Spiegel an der Entstehung neurologischer Krankheiten beteiligt sein können. Akute und chronische Veränderungen bei Vitaminen und Mineralien können auch Komplikationen bei diesen Erkrankungen verursachen. In einem Review werden dazu die aktuellen Kenntnisse und mögliche therapeutische Interventionen vorgestellt.

Mikronährstoffe, Vitamine und Mineralien, sind für die wesentlichen Funktionen des Organismus notwendig. Ihre Hauptfunktion ist die katalytische Wirkung in Enzymsystemen, als Cofaktoren oder Teil von Metalloenzymen. Zu den wichtigen Funktionen gehören auch die antioxidative Wirkung, die Modulation der zellulären Immunität und die Wundheilung. Bei der katalytischen Wirkung beeinflussen Mikronährstoffe die Enzymaktivitäten im intermediären Stoffwechsel (Verwendung von Aminosäuren, Lipiden, Kohlenhydraten) und regulieren die genomische Expression von Strukturproteinen. Aufgrund ihrer antioxidativen Aktivität können Mikronährstoffe freie radikalische reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS) neutralisieren. Die geschichtete Abwehr wird von passiven Fängern der Vitamine C und E, Albumin, Bilirubin und Harnsäure beeinflusst, gefolgt von Enzymen, die zur Umwandlung von Radikalen in H₂O beitragen, dazu gehören Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GSHPx) und ihre Kofaktoren Cu, Zn, Mn und Se. Mikronährstoffe sind an der Modulation der zellulären Immunität und der Gewebeheilung beteiligt, direkt (Vitamin C, 1,25-OH-Vitamin D, Se, Zn) oder über Substanzen, die durch Induktion entstehen (Cathelicidin LL-37). Die Dysregulation von Mikronährstoffen führt zu Störungen der genannten Funktionen, z. B. Schädigung der peripheren Nerven (Demyelinisierung oder axonale Schädigung), des Zentralen Nervensystems und zur speziellen Kategorie der Myeloneuropathie (Schädigung des peripheren und zentralen Nervensystems). Der Mangel an Mikronährstoffen trägt zu krankhaften Veränderungen in der Entwicklung des Nervensystems bei und kann zu „ernährungsbedingten“ Neuropathien führen. Bei den meisten neurodegenerativen Prozessen (Alzheimer, Parkinson etc.) wurde der Einfluss des Ungleichgewichts an Mikronährstoffen und ihrer Ergänzung auf das Ergebnis bei Patienten weniger untersucht.

Im Vergleich zu Gesunden sind die Werte einiger Mikronährstoffe bei allen neurodegenerativen Erkrankungen deutlich vermindert, so dass eine Substitution Vorteile hat. Sie können die kognitiven Funktionen verbessern, zur Prävention von Krankheiten dienen und als unterstützende Therapie empfohlen werden. Die Substitution von Mikronährstoffen sollte bei

Patienten mit einem sich entwickelnden oder bestehenden Risiko für einen Mangel gemäß den aktuellen ESPEN-Leitlinien (2022) durchgeführt werden. Die Indikation für eine Ergänzung von Mikronährstoffen in der Neurologie kann aus mehreren Perspektiven betrachtet werden. Zum einen kann sie als Prävention gegen die Entstehung eines Mangels angesehen werden. Mängel können zur Entwicklung einer sogenannten Ernährungs-Neuropathie führen oder Symptome von neurodegenerativen Erkrankungen begünstigen. Die Indikation richtet sich nach der Pathophysiologie der Mikronährstoff-Wirkungen und nach der Ätiopathogenese der Erkrankung. Vor allem bei entzündlichen Erkrankungen (Infektionen, aber auch bei systemischen nicht-infektiösen Entzündungs-Reaktionen) sollten erschöpfte Vorräte wegen des erhöhten Verbrauchs, zur Verringerung des oxidativen Stresses usw. aufgefüllt werden. Ein verzögerter Ausbruch oder eine verzögerte Entwicklung von Demenz-Erkrankungen wurde wiederholt bei der präventiven Ergänzung von Vitamin D berichtet. Häufig wird der Gehalt der einzelnen Mikronährstoffen jedoch nicht überprüft: Die Dosierung erfolgt häufig nach den Tagesrichtwerten, höhere Dosen werden meist verabreicht, um ein Defizit frühzeitig zu senken. Zu beachten ist die Überdosierung von Vitamin C: Sie kann die Darm-Resorption einschränken, es besteht die Gefahr der Oxalat-Lithiasis und des oxidativen Stresses. Ein weiterer Aspekt ist der Versuch, entwickelte Krankheiten mit klinischen Symptomen durch höhere Dosen fehlender Mikronährstoffe zu beeinflussen. Entweder wissen wir, dass die Symptome mit fatal verringerten Mikronährstoffen zusammenhängen oder direkt verursacht werden (Wernicke-Enzephalopathie, B1), oder wir erwarten von bestimmten Mikronährstoffen eine positive Wirkung auf den Verlauf einer Krankheit (Alzheimer, Vitamin D). Die Abklärung möglicher klinischer Wirkungen von Mikronährstoffen ist meist schwierig und selten eindeutig, wie z.B. die Korrektur der Laktatazidose durch wiederholte Gabe von 500 mg B1 bei der Wernicke-Enzephalopathie. Auch die Wirkung der Vitamin-B12-Substitution bei perniziöser Anämie ist nachgewiesen. Die positive Wirkung der Gabe von Vitamin-B-Gruppen ist eher bei Hauterkrankungen zu finden, weniger jedoch bei Nervenentzündungen, wo sie in der Regel Teil der kausalen Therapie sind. Die Verabrei-

chung von Mikronährstoffen wird bei den meisten Indikationen als notwendiger Bestandteil einer komplexen Therapie angesehen und ist durch die Pathophysiologie der einzelnen Mikronährstoffe gerechtfertigt. Die Quantifizierung gespeicherter Mikronährstoffe anhand des Plasmaspiegels ist nicht eindeutig, besonders bei laufenden Entzündungs-Reaktionen. Die Forscher stellen die Kenntnisse zur Ergänzung von Mikronährstoffen bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten vor. Wir greifen als Beispiel die Anwendung bei Alzheimer und der Multiplen Sklerose heraus.

Die Demenz älterer Menschen wird am häufigsten durch die Alzheimer-Krankheit verursacht. Der Krankheitsprozess äußert sich in Form neuritischer Plaques, extrazellulärer Ablagerungen von Amyloid- β und neurofibrillärer Knäuel. Weiter stehen Veränderungen auch in Zusammenhang mit Tau, einem Mikrotubuli assoziierten Protein, das an der Mikrotubuli-Assemblierung beteiligt ist. Bei der Alzheimer-Krankheit ist die Form der Tau-Proteine verändert, so dass sie sich zu neurofibrillären Knäueln zusammenballen. Es wird berichtet, dass neuroinflammatorische Prozesse (inkl. Amyloid- β -Plaques in der Nähe von Gliazellen und erhöhter Konzentration entzündlicher Zytokine) am Fortschreiten von Alzheimer beteiligt sind. Bei den Patienten wird auch ein verminderter Spiegel des Neurotransmitters Acetylcholin beobachtet. Mangan wirkt in cholinergen Neuronen regionalspezifisch als chemischer Stressor, der einen Zusammenbruch der zellulären homöostatischen Mechanismen verursacht. Tatsächlich sind eine Reihe von cholinergen synaptischen Mechanismen mutmaßliche Angriffspunkte für die Mangan-Aktivität: präsynaptische Cholinaufnahme, quantitative Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt, postsynaptische Bindung von Acetylcholin an Rezeptoren und dessen synaptischer Abbau durch Acetylcholinesterase. Darüber hinaus beeinflusst Mangan die astrozytären Cholin-Transportsysteme und Acetylcholin-bindenden Proteine.

Der oxidative Stress ist einer der Hauptakteure in der Pathogenese der Neurodegeneration und beeinträchtigt die kognitiven Funktionen. Die Rolle einer gestörten Homöostase verschiedener Mikronährstoffe bei der Progression von Alzheimer ist bekannt. Besonders bedeutsam sind niedrigere Plasmaspiegel der Vitamine A, B, C, D und E sowie von Se, Cu und Zn und erhöhtes Homocystein. Letzteres wird mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht. Da die Vitamine Folsäure, B12 und B6 am Homocystein-Stoffwechsel beteiligt sind, führt ihre Hypovitaminose zur Hyperhomocysteinämie. Ihre Substitution trägt zur Senkung des Homocystein-Spiegels bei. Es wurde jedoch berichtet, dass hohe Dosen der Vitamine Folsäure, B12 und B6 keinen Einfluss auf die Kognition von Patienten mit leichter Alzheimer-Krankheit haben. Auch andere Vitamine werden mit der Entstehung von Alzheimer in Verbindung gebracht: Ein Mangel an B1 wurde bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung beobachtet, eine Ergänzung verbesserte die Symptome. Vitamin B12 wirkt direkt auf die Tau-Proteine, es hemmt deren Fibrillierung. Niacin hat mögli-

cherweise schützende Eigenschaften gegen Alzheimer und andere Formen des kognitiven Verfalls. Eine längere Ergänzung von Vitamin E wird als vorteilhaft für die Therapie der Alzheimer-Krankheit angesehen, doch die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Vitamin A hemmt die Bildung von Amyloid- β -Plaques. Eine Vitamin-D-Hypovitaminose ist als Risikofaktor für Alzheimer anerkannt. Die pathogenen und therapeutischen Wirkungen von Vitamin D sind nicht vollständig geklärt, aber seine neuroprotektiven und antientzündlichen Funktionen sind entscheidend. Vitamin D wurde als potenzielle therapeutische Option für Menschen mit Alzheimer vorgeschlagen. Der Nachweis von Kupfer kann bei der Diagnose und Prävention von Alzheimer hilfreich sein. Im Hirngewebe von Alzheimer-Patienten wurden signifikant höhere Kupferwerte festgestellt. Kupfer fördert den oxidativen Stress und induziert die Bildung neurofibrillärer Knäuel durch Tau-Hyperphosphorylierung. Auch Zink ist an der Alzheimer-Pathogenese beteiligt. Niedrige Zink-Plasmaspiegel wurden wiederholt mit Abnahmen der Lernfähigkeit und des Gedächtnisses verbunden. Der Zinkstatus beeinflusst das Fortschreiten von Alzheimer. Die Neurotoxizität von Mangan wird ebenfalls mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht: Es beeinflusst die Funktion der Astrozyten sowie die Synthese und den Abbau von Glutamat. Die Überwachung von Mangan kann eine der Strategien zur Prävention von Alzheimer sein. Es wurde berichtet, dass höhere Selenpiegel mit verbesserten kognitiven Fähigkeiten bei älteren Menschen korrelieren. Weiter vermutet man, dass der Selen-Mangel mit der Entstehung von Alzheimer in Verbindung steht. Ein Ungleichgewicht im Eisenstoffwechsel und dessen Akkumulation sind an der Alzheimer-Entstehung beteiligt. Eine der vorgeschlagenen neuen Strategien zur Prävention ist eine Ernährung, die reich an Antioxidantien ist.

Die Multiple Sklerose sowie NMOSD (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung) und MOG-Enzephalomyelitis (MOGAD, Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-Krankheit) sind Erkrankungen, bei denen die Sehnerven, das Gehirn und das Rückenmark betroffen sind und die zu diversen klinischen Symptomen führen. Hauptmerkmale sind eine immunvermittelte Demyelinisierung und Degeneration von Neuronen. Bei MS gibt es entzündungsbedingte Plaques, die aus CD8+ und CD4+ T-Zellen bestehen. Zu den neueren therapeutischen Strategien gehören die Immunmodulation, Erhaltung der Quantität und Integrität der Neuronen, ein verringerter oxidativer Stress und die Unterstützung der Blut-Hirn-Schranke. Es gibt Berichte, dass das Auftreten von MS von der Anzahl der Sonnenstunden abhängt. Der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel kann mit der Krankheitsaktivität verbunden werden. Darüber hinaus sind ausreichende 25-OH-Vitamin-D-Plasmaspiegel mit einem geringeren Risiko für MS und Rückfälle verbunden, daher ist es wichtig, 25-OH-Vitamin D zu überwachen. Ein Mangel sollte vermieden und ein Spiegel von 100 nmol/L (50 ng/ml) aufrechterhalten werden. Es gibt keine klare Richtlinie für die beste Dosierung, doch die Vitamin-D3-Ergänzung von 1000 bis 2000 IE/Tag bis zu 10.400 IE/Tag gilt als gut verträglich und kann empfohlen werden. Die Dosierung sollte sich nach dem

Wohnort der Patienten richten (höhere Dosen im Norden, niedrigere im Süden). Auswirkungen einer Vitamin-D-Ergänzung auf MS-Schübe sind bisher nicht geklärt. Erhöhte Homocystein-Werte und niedrige Vitamin-E-Spiegel wurden bei MS-Patienten beobachtet. Die Verabreichung der Vitamine A und E könnte aufgrund ihrer anti-entzündlichen und antioxidativen Wirkungen vorteilhaft sein, Vitamin A trägt auch zur Remyelinisierung bei.

Die Forscher ziehen das Fazit: Oxidativer Stress, Neuroinflammation, Alter, der Anstieg von Homocystein und die dauerhafte Abnahme der Plasmaspiegel einiger Mikronährstoffe sind die wichtigsten gemeinsamen Faktoren, die die Entstehung und das Fortschreiten neurodegenerativer Erkrankungen beeinflussen. Niedrige Mikronährstoff-Spiegel vermindern die Aktivität antioxidativer Enzyme, was zu DNA-, Protein- und Fettsäure-Oxidation sowie zu mitochondrialem ATP-Entzug führen kann und zu neurodegenerativen Störungen beiträgt. Mängel an Mikronährstoffen werden auch mit veränderten Bakterienarten in der Darm-Mikrobiota verbunden, was sich auf die Regulierung der Immunreaktionen auswirkt. Die Aktivität der Darm-Mikrobiota trägt erheblich zur Immungesundheit bei und wird bei Störungen mit der Entstehung vieler Krankheiten verbunden. Es zeigte sich, dass Vitamin-D-Ergänzungen die mikrobielle Vielfalt im Darm deutlich erhöhten. In Anbetracht des gemeinsamen Mangels bei einigen Mikronährstoffen und des oxidativen Stresses bei allen neurodegenerativen Erkrankungen stellt sich die Frage nach der Höhe und Häufigkeit der Dosis für Mikronährstoffe. Es wurde wiederholt berichtet (manchmal mit kontroversen Ergebnissen), dass die Verabreichung bestimmter Mikronährstoffe von Vorteil sein kann. Aufgrund der großen Vielfalt der Mikronährstoffe ist es sehr schwierig, die für einzelne Mikronährstoffe geeignete Menge und Häufigkeit der Verabreichung zu bestimmen. Daher sollte man sich an die universellen Leitlinien halten und die Ergebnisse weiterer Forschungen auf diesem speziellen Gebiet abwarten. Die Ergänzung mit Multivitaminen zeigt ein

solides therapeutisches Potenzial für neurodegenerative Erkrankungen im Vergleich zu Optionen, die nur auf einem Vitamin basieren. Am Multivitamin-Ansatz sind mehrere Signalwege beteiligt, die antioxidative Reaktionen verstärken können. Es ist jedoch auch möglich, dass solche Hilfsstoffe eher zur Prävention als zur Therapie geeignet sind.

Die Forscher heben in ihrer Zusammenfassung außerdem hervor: Mikronährstoffe spielen eine entscheidende, unersetzliche Rolle im intermediären Stoffwechsel. Aufgrund ihrer neuroprotektiven, antioxidativen und entzündungshemmenden Wirkungen sind sie ein fester Bestandteil der Therapie neurologischer Erkrankungen. Der häufig schwer nachweisbare klinische Effekt der Mikronährstoff-Gaben bedeutet nicht, dass sie entbehrlich sind. Eindeutige pathophysiologische Folgen sind ein Beleg für die gefährlichen Folgen eines Mangels. Der Mechanismus, durch den systemische Entzündungsreaktionen des Organismus auf die infektiöse oder nichtinfektiöse Noxe beeinflusst wird, ist bei den meisten Mikronährstoffen nicht völlig geklärt. Der Zusammenhang zwischen einem Mangel an Mikronährstoffen und der verringerten Vielfalt des Mikrobioms ist erwiesen. Eine frühe Diagnose von Dysregulationen und adäquaten Ersatztherapien mit Mikronährstoffen sind für den verringerten oxidativen Stress, verbesserten energetischen Substrat-Stoffwechsel und angemessene Enzym-Aktivitäten notwendig. Daher sind Ergänzungen eine entscheidende Therapie zur Prävention von ZNS-Schäden, ernährungsbedingten Neuropathien und neurodegenerativen Erkrankungen. Pharmakologische Mikronährstoff-Superdosen sind nur bei der Verabreichung von B1 bei einem Defizit wirksam.

Quelle

Helena Lajoda Brodska et al., *The Role of Micronutrients in Neurological Disorder*. In: *Nutrients*, online 11.09.2023, doi: 10.3390/nu15194129.

... 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 als Darmformel u.a. mit Glutamin, Curcumin, Präbiotika, kurzkettige Fettsäuren, Flora Mend Prime Probiotic, Super EPA und Pro-Resolving Mediators mit EPA/DHA, Neurochondria mit B-Vitaminen, Glutathion, Alpha-Liponsäure u.a. von Thorne Research).