

EDUARD RAPPOLD

Wissen, das hilft:

ALZHEIMER

vorbeugen bessern

Mitochondriale Dysfunktion bei Alzheimer-Erkrankung



ALZHEIMER
VORBEUGEN UND
VERBESSERN

Durchbrüche durch
Epigenetik

DR. EDUARD RAPPOLD

Youtube Eduard Rappold

IMPRESSUM

© 2022, Dr. med. Eduard Rappold, MSc

Autor: Dr. med. Eduard Rappold, MSc

Buchgestaltung: W. Ranseder, Buchschmiede

Druck und Vertrieb im Auftrag des Autors:

Buchschmiede von Dataform Media GmbH, Wien

www.buchschmiede.at - Folge deinem Buchgefühl!

ISBN: 978-3-99139-390-0 (Softcover)

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

ÜBER DEN AUTOR:

Eduard Rappold, Geriater aus Wien. 2003 ausgezeichnet mit dem GESUNDHEITSPREIS DER STADT WIEN für das Ernährungszustandsmonitoring von Alzheimer-Kranken.

MITARBEIT AM INSTITUT FÜR GEDÄCHTNIS- UND ALZHEIMERFORSCHUNG, Institut der Karl-Landsteiner Gesellschaft unter der Leitung von Dozent Dr. Michael Rainer.

MITARBEIT AN DEN CHIRURGISCHEN FORSCHUNGSLABORATORIEN, Medizinische Universität Wien (Maria Zellner und Erich Roth).

„Clinical proteomics studies for diagnosis of Alzheimer's disease in blood platelets” (Radox Laboratories und EU research).

Das Plättchen-Proteom von 130 Alzheimer Patienten, 75 mild cognitive impairment Patienten und 180 alters-, geschlechts- und kognitiv passende Kontrollen wurden untersucht. Diese Proteom-Untersuchungen bestätigen, dass es einige Plättchenproteine gibt, welche signifikant mit dem kognitiven Status der Patienten korrelieren. Dazu gehören die Monoaminoxidasen A und B an der äußeren Membran der Mitochondrien. (-)-S-Adenosyl-L-Methionin hemmt die Expression (Aktivität) der Monoaminoxidasen A und B und schützt so die Mitochondrien vor erhöhter ROS-Belastung und ATP-Mangel. Jänner 2014 DIPLOM FÜR DEN MASTERLEHRGANG GERIATRIE (Wien/Krems/Mainz).

August 2015 Gründung der NUGENIS – TOUCHPOINT EPIGENETICS.

NUGENIS wurde September 2015 auf der wichtigsten internationalen Fachmesse für „Ideen, Erfindungen, Neuheiten“, der iENA – für ihr Produkt, den EBP® - Epigenetic Brain Protector, mit einer GOLDMEDAILLE für hervorragende Leistungen zum Schutz der Gehirnzelle ausgezeichnet.

INHALT

Was ist Alzheimer?.....	7
Was ist der Unterschied zu anderen Demenzkrankheiten?.....	9
Wie groß ist das Thema?.....	10
Mehr Frauen als Männer?	12
Gibt es bis jetzt eine Heilung?	13
Was ist die Ursache?	15
Im Zentrum steht das Mitochondrium.....	17
Eine folgenschwere Erfindung	18
Das Mitochondrium als Ort für ROS-Stress	20
MAO B-Überexpression = MAO B-Überaktivität.....	22
Endoplasmatischer Retikulum (ER)-Stress	25
Globale Hypomethylierung der DNA	27
Was sind die bekannten Plaques?	31
Forscher unter Fälschungsverdacht	33
Was ist „neurofibrilläre Degeneration“ (Tauopathie)?	35
Welche Rolle spielt oxidativer Stress?	37
Inwiefern ist die ATP Produktion betroffen?	40

Welche Rolle spielt die Apoptose?	42
Welche Rolle spielt die Autophagie?	43
Alzheimer und Diabetes = Diabetes Typ 3?.....	46
Was ist Ademetionin-Mangel?.....	48
Nahrungsergänzungsmittel (NEM) oder Medikament	54
Gibt es Frühwarnsysteme?	55
Kann die Ademetionin-Supplementierung Alzheimer aufhalten?	56
Zur Neuropathologie der Alzheimer Erkrankung.....	58
Was ist Epigenetik und das Exposom?.....	59
Welche anderen Lebensstilfaktoren spielen eine Rolle?	61
Freunde und Feinde des Lebens	62
Welche Rolle spielen chronische Entzündungen?.....	74
Welche Rolle spielt die Blut-Hirn-Schranke? – Leaky Brain?.....	76
Altern?.....	78
Wie alt und wie gesund sind wir wirklich?.....	89
Welche Lösungen bieten sich an?	95

Was ist „Alzheimer“?

„Bei Morbus Alzheimer handelt es sich um eine unheilbare Störung des Gehirns. Menschen, die an der Alzheimer-Krankheit leiden, werden zunehmend vergesslich, verwirrt und orientierungslos. Dies ist auf das Absterben von Nervenzellen im Gehirn zurückzuführen. Die Ursache ist nicht zur Gänze geklärt“ (zitiert nach „Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs“).

Als kortikale Neurodegeneration wird die Alzheimer-Krankheit durch die Ablagerung extrazellulären β -Amyloids und intrazellulärer Neurofibrillen (neurofibrilläre Tangles) definiert.

Daraus resultiert ein Synapsen- und Neuronenverlust.

β -Amyloid und neurofibrilläre Tangles treten nicht nur bei dementen Personen mit Alzheimer-Krankheit auf, sondern auch bei nicht dementen Personen.

Beta-Amyloid-Proteinplaques und hyperphosphoryliertes Tau-Protein (Neurofibrillen, Tangles) sind als pathognomonisch für die Alzheimer Krankheit definiert. Ob diese pathologischen Proteine ursächlich sind und am Anfang der Erkrankung stehen, ist bis heute nicht wissenschaftlich dokumentiert. Auch alternative Erklärungsansätze wie die Neuroinflammationshypothese oder der zerebrale Glukose- und Insulin- Stoffwechsel, unter der aktuellen Kurzformel „Alzheimer-Typ-3-Diabetes“, als mögliche Ursachen lösen die Frage nach dem Anfang der Alzheimer-Krank-

heit nicht, geben jedoch eine weitere therapeutische Möglichkeit: Metformin, ein orales Antidiabetikum, als mögliches Antidementivum, denn klinische Studien haben gezeigt, dass Proteinphosphatase-2A-Agonisten, wie Metformin, die Hyperphosphorylierung von Tau hemmen können.

Die typischen Alterskrankheiten beginnen Jahrzehnte zuvor und es gibt keinen diagnostischen Hinweis im Frühstadium der Erkrankung. Erst nach einem diagnostisch stummen, bis zu Jahrzehnte langem Intervall, kommt es zur klinischen Diagnose des Gehirnschadens, wobei zum diagnostischen Zeitpunkt nur mehr kurative Therapiemöglichkeiten und pflegerische Maßnahmen möglich sind.

Für Alois Alzheimer 1907 waren die Amyloid-Plaques nicht eindeutig für die Alzheimer-Krankheit kennzeichnend, da sie sich, zum Teil sehr zahlreich, auch in den Gehirnen von Menschen finden, die im Alter ohne Anzeichen einer Demenz verstorben sind. Umgekehrt fanden und finden sich zahlreiche Fälle von Dementen, die nach dem Tode nur wenige Amyloid-Ablagerungen aufweisen.

Alois Alzheimers Verdienst war die Entdeckung einer neuen, bis dahin nicht bekannten Form der Nervenzellschädigung, die sogenannte „neurofibrilläre Degeneration“ (Tauopathie), in den Gehirnen von später mit Alzheimerdemenz verstorbenen Menschen.

Diese Entdeckung veranlasste den einflussreichen Psychiater Emil Kraepelin, Demenzen mit neurofibrillärer Degeneration nach Alois Alzheimer zu benennen.

Da die Erkrankung bis heute als unheilbar gilt, ist es für die Forschung in naher Zukunft eine große Herausforderung Strategien zur Prävention und effektive Therapien zu entwickeln.

Was ist der Unterschied zu anderen Demenzkrankheiten?

Es gibt bis zu 50 verschiedene Formen von Demenz, wobei es zwei Formen gibt, die zusammen den Großteil der Demenzerkrankungen ausmachen: Die Alzheimer-Demenz (AD) macht ca. 60–65 Prozent und die vaskuläre Demenz (VD) ca. 20 Prozent aller Demenzerkrankungen aus.

Die Neurohistopathologien von 1500 dementen älteren Probanden, davon 830 mit klinisch wahrscheinlicher Alzheimer Demenz (AD), zeigten 41,5 bis 52,0% „reine“ AD, 7% atypische AD, 16–20% AD plus zerebrovaskuläre Läsionen und 9% AD plus Lewy-Körper-Demenz.

Quelle: JELLINGER KA, Attems J (2007). Neuropathological evaluation of mixed dementia. J Neurol Sci 257(1–2):80–87.

Wie groß ist das Thema (Häufigkeit)?

WELT

Laut dem jährlich erscheinenden Welt-Alzheimer-Bericht von Alzheimer's Disease International leben derzeit weltweit *46,8 Millionen* Menschen mit einer Demenz. Für 2030 werden ohne Fortschritte in Behandlung und Prävention 74,7 Millionen Erkrankte erwartet, 2050 könnten es bereits 131,5 Millionen sein.

Bis 2030 dürften rund 40 Prozent mehr Menschen weltweit mit Demenz leben als heute - das ist in etwa acht Jahren.

EUROPA

Insgesamt leben den Berechnungen nach heute rund 7,9 Millionen Demenz-Patienten in der Europäischen Union. Die zehn weiteren europäischen Mitgliedsstaaten von „Alzheimer Europe“ miteingerechnet – darunter Norwegen, Island und Großbritannien – ergibt eine Zahl von 9,8 Millionen Betroffenen.

DEUTSCHLAND

In Deutschland leben nach jüngsten epidemiologischen Schätzungen rund 1,6 Millionen Menschen mit Demenz. Die meisten von ihnen sind von der Alzheimer-Krankheit betroffen. Durchschnittlich treten täglich etwa 900 Neuerkrankungen auf. Sie summieren sich im Lauf eines Jahres auf mehr als 300.000.

ÖSTERREICH

In Österreich leiden derzeit ca. 130.000 Personen an Demenz. 2050 werden doppelt so viele dement sein.

SCHWEIZ

Den aktuellsten Berechnungen zufolge lebten 2020 in der Schweiz rund 128 200 Personen mit einer Form von Demenz. Die wissenschaftliche Literatur geht außerdem von rund 30 400 Neuerkrankungen pro Jahr aus. 73 Prozent der Erkrankten sind Frauen. Von allen Menschen mit Demenz erkrankten sechs Prozent vor dem 65. Lebensjahr. Das sind über 7 400 Jungerkrankte in der Schweiz.

Mehr Frauen als Männer?

In der Altersgruppe der 65-69-Jährigen erkranken 0,7 Prozent der Frauen und 0,6 Prozent der Männer an Alzheimer. Die Zahlen steigen mit zunehmendem Alter an und erreichen bei männlichen 85-89-Jährigen 8,8 Prozent und 14,2 Prozent bei Frauen.

Alzheimer-spezifische Proteinveränderungen sind sehr individuell vom Geschlecht der Patienten abhängig.

Quelle: REUMILLER, CHRISTINA MARIA, et al. „Gender-related increase of tropomyosin-1 abundance in platelets of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients.“ Journal of Proteomics 178 (2018): 73-81.

Gibt es bis jetzt eine Heilung? Nein, aber:

Es erkrankten in Frankreich, den Niederlanden und Großbritannien heute tendenziell weniger Menschen an Alzheimer & Co als noch eine Generation zuvor. Den Forschern zufolge belegt dies, dass *PRÄVENTION* tatsächlich möglich ist.

Die positive Botschaft: Viele Menschen könnten ihr Risiko, an Demenz zu erkranken, deutlich reduzieren, etwa durch einen *GESÜNDEREN LEBENSSTIL*, gute Schulbildung und intakte Sozialkontakte.

Unsere Gehirnreserve basiert auf Neuroprotektion, Neurogenese und Neuroplastizität.

Der Medizin-Nobelpreisträger Eric Kandel hat nachgewiesen, dass Nervenzellen im Gehirn, durch die Signale geschickt werden, schnell wachsen. Werden Neurone in einem Nervenbündel immer wieder stimuliert, kann sich die Anzahl der synaptischen Verbindungen in gerade einmal einer Stunde verdoppeln.

MELATONIN ist ein Hormon, das in der Zirbeldrüse, einer kleinen Drüse im Hirn, bei Dunkelheit ausgeschüttet wird. In der Zirbeldrüse bildet Serotonin den Ausgangsstoff für Melatonin.

Melatonin fördert die Neurogenese durch die Blockierung der A β -Produktion, A β -Oligomerisierung und -Fibrillation, Tau-Hyperphosphorylierung, synaptische Dysfunktion, oxidativen Stress und neuronalen Tod während der Alzheimer-Krankheit-Progression.

Melatonin-Mangel entsteht durch MAO A-Überexpression:
MAO A baut vorwiegend Serotonin und die neuronalen Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und auch Melatonin ab.

Was ist die Ursache?

Die Ursache ist eine mitochondriale Dysfunktion, als eine erworbene epigenetisch verursachte Mitochondriopathie.

- Mitochondriale Dysfunktion ist ein frühes Ereignis bei der Alzheimer-Krankheit
- Die Mitochondrien-Kaskade-Hypothese für LOAD (Late-Onset Alzheimer's Disease)

Es konnte gezeigt werden, dass oxidative Schäden vor der Bildung von A β -Plaques auftreten. Kurz gesagt beschreibt diese Hypothese, dass bei der sporadischen Alzheimer-Krankheit die mitochondriale Dysfunktion das Hauptereignis ist, welches die Ablagerung von A β , die synaptische Degeneration als Amyloidopathie, und die Bildung von neurofibrillary Tangles (NFTs) als Tauopathie verursacht.

- Mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress und Autophagie hängen eng mit der Alzheimer Demenz-Pathogenese zusammen
- DNA-Untermethylierung bei (-)-S-Adenosyl-L-Methionin (Ademetionin) -Mangel spielt eine wichtige Rolle bei der Alzheimer-Krankheit
- Ein Auftreten der Alzheimer Krankheit vor der Pubertät oder im frühen jungen Erwachsenenalter ist möglich

Eine *MITOCHONDRIALE DYSFUNKTION* findet sich bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie Chorea Huntington (HD = Huntington's disease), Parkinson (PD = Parkinson's disease), Alzheimer Demenz (AD = Alzheimer's disease), Amyotrophe Lateralsklerose (ALS = amyotrophic lateral sclerosis), Schlaganfall und Epilepsie. Zudem liefern Untersuchungen in den letzten Jahren auch Hinweise für eine Fehlfunktion der Mitochondrien bei psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Bipolarer Depression (BD) und Major Depression, eine schwere Depression, die als „Unipolare Depression“ auftritt, und bei metabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus.

Im Zentrum steht das Mitochondrium

Die entscheidende Funktion des Mitochondriums ist die Herstellung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) aus Wasserstoff und Sauerstoff. OXPHOS – oxidatives Phosphorylierungssystem – ist als „Atmungskette“ bekannt.

Chloroplasten-ATP-Synthasen und Mitochondrium-ATP-Synthasen sind zentrale Bestandteile aller membranbasierten biologischen Energieumwandlungssysteme und die einzigen bekannten makromolekularen Maschinen, die einen elektrochemischen Transmembrangradienten direkt in die chemische Energie einer kovalenten Bindung umwandeln. ATP-Synthasen von Chloroplasten, Mitochondrien und Bakterien stimmen mit demselben Bauplan annähernd überein.

Das Mitochondrium ist der Ort der lebenserhaltenden Energieproduktion (ATP) für unseren Körper, aber zugleich auch, durch die vom Mitochondrium ausgehende ROS-Produktion, die primäre Ursache für Mitochondrien-, Zell- und Organschäden.

Die Mitochondrien-Gesundheit entscheidet über Gesundheit, Krankheit und Tod. „Sind unsere Mitochondrien gesund, so sind auch wir gesund!“, wäre somit das zentrale Dogma der Gesundheit.

Eine folgenschwere Erfindung

Vor mehr als 2,5 Milliarden Jahren vollzog das Leben auf der Erde einen entscheidenden Schritt: Bisher bezogen die Einzeller ihre Lebensenergie aus einer Vielzahl chemischer, lichtunabhängiger Prozesse, wie auch heute noch. Nun entwickeln sie zusätzlich die Photosynthese, durch die sie, wie später die Pflanzen, mithilfe der Lichtenergie aus Kohlendioxid und Wasser Zucker bilden. So wird das in Chloroplasten durch Photosynthese erzeugte ATP die primäre Quelle für biologisch nutzbare Energie auf unserer Erde.

Der zweite alles entscheidende Schritt war der Transfer dieser neuen Erfindung der ATP-Erzeugung durch Endobiose, einer Gemeinschaft aus Organismen unterschiedlicher Art, bei der ein Organismus in einem anderen lebt (Endosymbiose), ohne diesen zu schädigen, hier aus einem Alpha-Proteobakterium, das einen eukaryotischen Zellvorläufer inkorporierte.

*Diese Zufallsinnovation fand vor 1,5 Milliarden Jahren statt.
Die Natur hatte das Mitochondrium erfunden.*

Etwa 2 Milliarden Mitochondrien werden jede Sekunde im Leben eines Menschen hergestellt.

Mitochondrien werden nicht de novo synthetisiert. Vielmehr

vermehren sie sich in Abhängigkeit von den Wachstumsbedingungen durch Abschnürungen aus bereits existierenden Organellen.

Das Mitochondrium als Ort für ROS-Stress

Mitochondrien produzieren an der inneren Mitochondrienmembran über die Elektronentransportphosphorylierung (Atmungskette), dem Oxidativen Phosphorylierungssystem (OXPHOS), Adenosintriphosphat (*ATP*) und ROS (Reactive oxygen species, Reaktive Sauerstoffspezies).

ROS können eine Vielzahl von Molekülen im Mitochondrium und in der Zelle schädigen, z.B. die mitochondriale und nukleäre DNA, mehrfach-ungesättigte Fettsäuren und Proteine. Als Hauptquelle von ROS sind Mitochondrien gleichzeitig hohen Konzentrationen dieser ausgesetzt und reagieren überdies darauf sehr empfindlich.

Die äußere Membran grenzt das Mitochondrium gegenüber dem Zytosol der Zelle ab und ist von der inneren Membran durch den Intermembranraum getrennt.

An der äußeren Mitochondrienmembran haften auf der Seite zum intermembranösen Raum *Monoaminoxidasen* (*MAO B* und *MAO A*).

Monoaminoxidasen produzieren über oxidative Desaminierung von monoaminergen Neurotransmittern, z.B. Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, das *hochreaktive und aggressive Hydroxyl-Radikal* $\bullet\text{OH}$.