

Evolutionsbiologische Erklärung der Alzheimerentstehung – Mikronährstoffe in Prävention und Therapie

Michael Nehls

Schlüsselwörter

Alzheimerdemenz, β -Amyloidstoffwechsel, adulte Neurogenese, Hippocampus, Stress, Minimumgesetz, Mikronährstoffe

Zusammenfassung

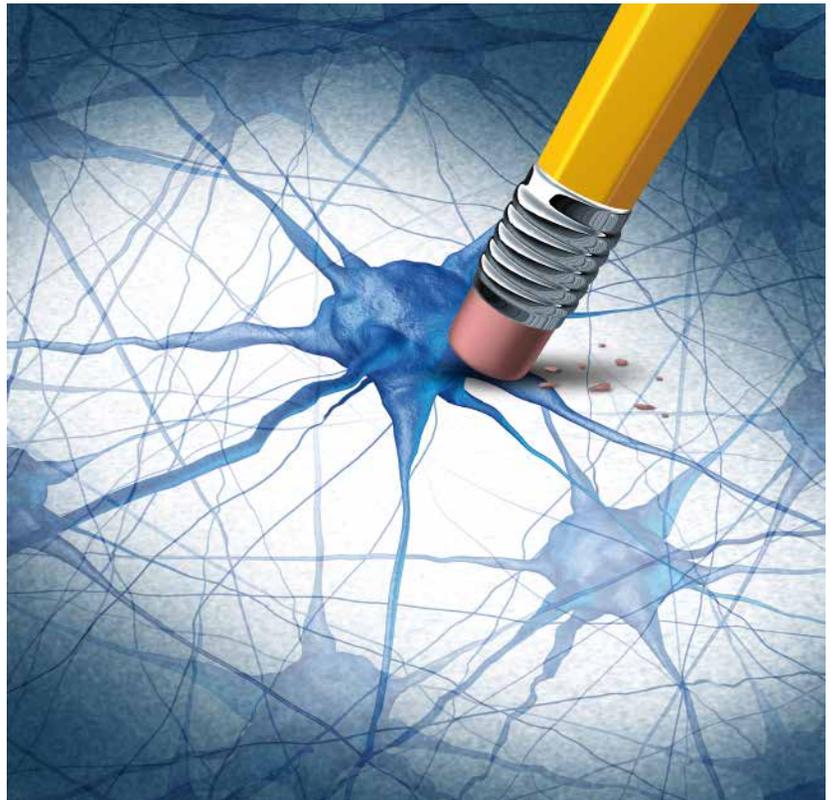
Chronischer Stress, Mangel an Mikronährstoffen, fehlende Bewegung und andere Faktoren der Lebensweise lösen eine Kausalkette aus. Diese beginnt mit einer gestörten hippocampalen Neurogenese, die zunächst zu einem erhöhten Stresshormonlevel führt, dann zu Depressionen und letztendlich zu den für Alzheimer typischen neuropathologischen und kognitiven Veränderungen. Durch Beheben der Mängel lässt sich Alzheimer vermeiden und im Frühstadium der Erkrankung sogar therapieren.

Die Alzheimerkrankheit ist gekennzeichnet durch einen progressiven Verlust des episodischen Gedächtnisses und den Abbau der kognitiven und sozialen Leistungsfähigkeit. Bis vor etwa 100 Jahren war Alzheimer noch weitgehend unbekannt, auch wenn damals schon sehr viele Menschen das für Alzheimer typische Lebensalter von über 65 Jahren erreichten.

Alzheimer ist mittlerweile mit etwa 30 Mio. Fällen die weltweit häufigste Form der chronischen Demenz. Allein in Deutschland gibt es derzeit über 1 Mio. Betroffene.

Einige alzheimertypische Veränderungen sind schon im mittleren Lebensalter erkennbar:

- gestörte Glukoseaufnahme aufgrund einer neuronalen Insulinresistenz



Alzheimer – ist unser moderner Lebensstil die Ursache? © freshidea/Fotolia

- β -Amyloidablagerungen im Schläfenlappen bzw. Hippocampus.

Dennoch dauert es oft noch Jahrzehnte bis zum Ausbruch der Krankheit. Infolge dieser langen Entwicklungszeit ist Alzheimer eine Krankheit des älteren Menschen. Nur in Ausnahmefällen – wenn bspw. genetische Veränderungen zu einem gestörten **β -Amyloidstoffwechsel** beitragen und der Krankheitsprozess dadurch beschleunigt wird – bricht die Krankheit oft schon deutlich vor dem 65. Lebensjahr aus. Viel häufiger ist jedoch die sporadische Form,

bei der keine derart beschleunigenden Genmutationen gefunden werden. Dank moderner Therapien der klassischen Zivilisationskrankheiten erreichen heutzutage immer mehr Menschen trotz vorliegender Multimorbidität ein Alter, in dem sie Alzheimer erleben. Daher steigt der Anteil an Alzheimerpatienten in der Gesamtbevölkerung stetig an. In Ermangelung einer kausalen Therapie avancierte Alzheimer in den USA inzwischen sogar zur dritthäufigsten Todesursache, gleich nach Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen [1].

Alzheimer: Der Anfang der Kausalkette

Um eine Krankheit zu vermeiden oder kausal therapieren zu können, muss man wissen, was sie verursacht. Schon ein genetisch gestörter β -Amyloidstoffwechsel scheint zu genügen, um den kompletten pathologischen Prozess auszulösen, der auch bei der wesentlich häufigeren sporadischen Form von Alzheimer abläuft. Da generell eine Zunahme der Erkrankungs Wahrscheinlichkeit mit dem Lebensalter zu verzeichnen ist, glauben viele Experten, dass auch bei der sporadischen Form eine Dysregulation des β -Amyloidstoffwechsels die primäre Ursache von Alzheimer darstellt, allerdings rein altersbedingt.

Sobald es im Laufe des Lebens durch überschüssige Produktion oder mangelhaften Abbau zu einer lokalen Konzentrationserhöhung kommt, macht β -Amyloid (ein kleines Peptid, das als Monomer in der Regulation glutaminger Synapsen eine protektive Rolle spielt) seinem Namen alle Ehre. β -Amyloid bedeutet kleberähnlich und ab einer bestimmten Konzentration verkleben die neuroprotektiven Monomere zu synapto- und neurotoxischen β -Amyloidoligomeren, dem **Alzheimer Toxin** [2].

Das daraus abgeleitete Dogma einer primär altersbedingten β -Amyloid dysregulation auch bei der sporadischen Form von Alzheimer ist so dominant, dass sich nur wenige Forscher ernsthaft die Frage stellen, ob tatsächlich allein der Umstand, dass wir älter werden, diese Stoffwechselentgleisung und damit Alzheimer verursacht [3]. Einer solchen Frage nachzugehen wäre aber durchaus sinnvoll, will man der tatsächlichen Ursache näherkommen, denn in den letzten 100 Jahren hat sich unsere Natur wenig, unsere Lebensweise jedoch erheblich verändert. Unzählige inter- und intrakulturelle Studien weisen eindeutig darauf hin, dass das Erkrankungsrisiko primär durch individuelles und gesellschaftliches Verhalten beeinflusst wird.

Danach ist das Lebensalter nicht die Ursache für Krankheiten wie Alzheimer, sondern gibt uns nur die Möglichkeit, die Konsequenzen unserer Lebensweise zu erleben.

Eine Kulturkrankheit aus evolutionsbiologischer Sicht

Über viele Jahrtausende der Menschheitsgeschichte sicherte die Lebenserfahrung der Stammesältesten das Überleben der Sippe und damit den Fortpflanzungserfolg. Diese Effekte wurden noch bis Anfang des 20. Jahrhunderts eindeutig nachgewiesen und als „**Evolution der Großmutter**“ bekannt: Laut umfassender Untersuchungen alter Geburtsregister erhöhte insbesondere die Anwesenheit einer Großmutter in Großfamilien die Zahl ihrer Enkel und deren Chance, die Kindheit zu überleben. Jedes Lebensjahrzehnt, das sie nach den Wechseljahren noch lebte, bescherte ihr im Vergleich zu Familien, in denen die Großmutter früh verstarb, zwei Enkel mehr, die das Erwachsenenalter erreichten [4]. Langlebigkeit jenseits der Menopause kann jedoch nur dann ein evolutionsbiologisches Selektionskriterium sein, wenn neben der körperlichen Fitness auch die geistige Leistungsfähigkeit bis ins hohe Alter erhalten bleibt. Eine vergleichbare, auf Erfahrungswissen der Ältesten basierende Fortpflanzungsstrategie kennt man übrigens auch von Schwertwalen [5]. Bei Nahrungsknappheit übernehmen die sehr alten, postmenopausalen Großmütter die Führung des Rudels und verzehnfachen dadurch dessen Überlebenschance. Ob nun Orca oder Mensch – eine Alzheimerdemenz hätte diese von der Evolution entwickelte Fortpflanzungsstrategie unterlaufen. Anders gesagt: Unser Erbgut sollte uns vor Alzheimer schützen.

Frühere Einwände, dass in Jäger- und Sammlerkulturen eine genetische Selektion für geistige Fitness bis ins hohe Alter und damit gegen Alzheimer aufgrund einer durchschnittlich geringen Lebenserwartung nicht stattfinden

konnte, haben sich mittlerweile als haltlos erwiesen. Denn immerhin 2 Drittel derjenigen, die in heute noch existierenden Jäger- und Sammlerkulturen die Kindheit überleben, erreichen ein Lebensalter von über 70 Jahren, selbst 80-Jährige anzutreffen ist keine Ausnahme [6]. Und das, obwohl ihnen – im Gegensatz zu uns – keine moderne medizinische Versorgung zur Verfügung steht.

Adulte Neurogenese: Schlüssel zu Verständnis, Prävention und Heilung

Damit wir ein Leben lang neue Erfahrungen sammeln, auswerten und als Einsichten und Wissen weitergeben können, benötigen wir v.a. einen funktionierenden Hippocampus. Im Einklang mit der Evolution-der-Großmutter-Theorie entstehen dort tagtäglich Tausende neuer Hirnzellen, und zwar beim 92-Jährigen noch genauso wie beim 18-Jährigen [7]. Interessanterweise beginnt die Alzheimerkrankheit genau dort, wo im Hippocampus dieser als adulte Neurogenese bezeichnete Prozess der Nervenzellneubildung stattfindet, und zwar dann, wenn diese durch unsere Lebensweise verhindert wird. Umgekehrt reduziert eine effiziente Nervenzellneubildung das Alzheimerisiko. Das ist kein Zufall und wurde mittlerweile durch unzählige Studien und Experimente bestätigt [8].

Die Alzheimerdemenz kann daher als Folge einer verhaltensbedingten Störung der adulten Neurogenese verstanden werden.

Dies hängt mit zwei miteinander in Beziehung stehenden Funktionen der neu gebildeten Hirnzellen im Hippocampus zusammen: emotionales Lernen mittels glutaminger Synapsen und erfahrungabhängige Regulation unserer Gefühlslage beziehungsweise unserer Reaktion auf Stress.

Stressregulation

Grundsätzlich gilt in der Natur: Vorsicht ist besser als Nachsicht, weshalb wir bei einem unerwarteten Geräusch erst einmal erschrecken und dabei das (Anti-)Stresshormon **Cortisol** freisetzen, um für den Notfall gewappnet zu sein. Cortisol erhöht die Produktion von β -Amyloid, um in akuten Stresssituationen die Synapsen des Hippocampus vor Reizüberflutung und einer Glutamattoxizität zu bewahren [9]. β -Amyloid wirkt als Nervenzellschutz, indem es an den glutaminergen Synapsen die Freisetzung des Botenstoffs Glutamat hemmt. Sobald wir jedoch merken, bzw. die neuen Nervenzellen im Eingangsbereich des Hippocampus erkennen, dass das Geräusch harmlosen Ursprungs war, regeln sie über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse Cortisol wieder herunter [10]. Um als Stressregulatoren zu agieren, sind die neuen Hirnzellen bestens positioniert. Sie erhalten alle Sinnesinformationen, haben durch ihre einzigartige Lage Zugriff auf unseren ganzen bisherigen Erfahrungsschatz und wissen bereits, bevor es uns bewusst ist, wie die Lage einzuschätzen ist.

Ist die adulte Neurogenese jedoch gehemmt, drohen Depression und Alzheimer: Menschen mit mangelhafter Neurogenese sind stressempfindlicher. Jeder kleine Schreck, jeder potenziell unangenehme Gedanke führt zu einer übertriebenen Stressantwort, sie fällt stärker aus als nötig und hält v.a. länger an. Durch die verminderte Stressresistenz werden Betroffene zunehmend ängstlich und meiden ungewohnte Situationen, da diese a priori für Stress sorgen. Diese depressiven Tendenzen sind ein Frühsymptom von Alzheimer, zumal durch das ständig erhöhte Cortisol die Neurogenese, einem Teufelskreis gleich, dauerhaft blockiert wird. Dabei wird im Hippocampus ständig vermehrt β -Amyloid freigesetzt und zugleich schlechter abgebaut [11]. Das entstehende Alzheimer-toxin vermindert die Aufnahmefähigkeit, löscht Erinnerungen aus und zerstört den Hippocampus [12]. Darüber hinaus hat es eine weitere unangenehme Eigenschaft: Es verändert noch nicht verklebtes und somit schützendes β -Amyloid in seiner Form derart, dass es leichter verklebt [13]. Das Alzheimer-toxin wirkt wie ein Prion, das vom Hippocampus ausgehend nach und nach auch das restliche Gehirn infiziert und zerstört [12].

[Eine gestörte adulte Neurogenese führt über Depression \(chronisch erhöhtes Cortisol\) zu Alzheimer \(chronisch erhöhtes Alzheimer-toxin\).](#)

Ansatzpunkte für die Therapie

Um diese schwerwiegenden Konsequenzen zu verhindern oder zu therapieren, ist ein ganzheitlicher Ansatz nötig, der sämtliche individuellen Defizite behebt, die die Neurogenese behindern. Dabei gilt wie bei allen Wachstumsprozessen das **Minimumgesetz**, d.h. die knappste Ressource limitiert das Wachstum. Die Produktion, Reifung und letztendlich die

überlebenswichtige Integration der neuen Nervenzellen sind entscheidende Vorgänge, die durch unsere Lebensweise beziehungsweise durch hormonelle Botenstoffe, lokale Wachstumsfaktoren, Nahrungsmittel und Mikronährstoffe reguliert werden. Jeder individuelle Mangel kann somit zu denselben Symptomen führen, was die Suche nach der einen (!) Ursache unmöglich macht und das Scheitern monotherapeutischer Versuche erklärt.

Beispielsweise signalisiert körperliche Bewegung dem Hippocampus direkt über Myokine (Irisin) oder indirekt über hormonelle Wachstumsfaktoren (EPO, VEGF oder GH), dass mit neuen Erfahrungen zu rechnen ist und stimuliert dadurch die Neurogenese. Hingegen führt Bewegungsmangel zu einer verminderten Neubildungsrate (und einer reduzierten Stressresistenz). Gleiches gilt für einen Mangel an gutem Schlaf, sozialem Miteinander, Eustress (machbaren Herausforderungen) oder artgerechter Ernährung. So versteht es sich von selbst, dass beispielsweise ohne die Zufuhr essenzieller Hirnbaustoffe wie DHA die Neurogenese gehemmt wird und das Depressions- und Alzheimerisiko zunimmt.

Mikronährstoffe im Kampf gegen Depression und Alzheimer

Aufgrund des Minimumgesetzes, das der Agrarwissenschaftler Carl Sprengel schon 1828 für das Pflanzenwachstum formulierte, ist leicht verständlich, weshalb ein Mangel an Vitaminen und anderen Mikronährstoffen das Depressions- und Alzheimerisiko erhöht, wenn dadurch das Hippocampuswachstum eingeschränkt wird, aber auch, dass sie zur Prävention und Therapie genutzt werden müssen [14]. Die adulte Neurogenese wird zum Sensor für eine artgerechte Ernährung. Beispielsweise führt ein Mangel an **Zink** oder **Selen** zu einer gestörten Neurogenese und damit zu ei-

nem erhöhten Demenz- und Alzheimerisiko [15,16], ebenso wie ein Defizit an **Vitamin D** [17, 18] oder **B₃**, **B₆** und **B₁₂** über eine Erhöhung an Homozystein, was nachgewiesenermaßen die adulte Neurogenese hemmt [19, 20]. Gleiches gilt für **Lithium** [21], weswegen ein Mangel im Trinkwasser mit einer erhöhten Suizidrate einhergeht [22]. Aufgrund seiner vielfältigen und nicht zuletzt lebensverlängernden Wirkungen muss Lithium als essenzielles Spurenelement betrachtet werden, das schon in Mikrodosierung das Fortschreiten von Alzheimer auf vielfältige Weise hemmt [23, 24].

Sämtliche Vitamine, Spurenelemente und unzählige Mikronährstoffe sind entscheidend für die adulte hippocampale Neurogenese und sollten daher eine wichtige Rolle spielen im Rahmen einer ganzheitlichen Prävention [8] und Therapie [11] von Depression und Alzheimer.

Literatur

- [1] James BD et al. Contribution of Alzheimer disease to mortality in the United States. *Neurology* 2014; 82: 1045–1050
- [2] Tu S, Okamoto S, Lipton SA, Xu H. Oligomeric A β -induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2014; doi: 10.1186/1750-1326-9-48
- [3] Nelson PT et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 571–587
- [4] Lahdenperä M. Fitness benefits of prolonged post reproductive lifespan in women. *Nature* 2004; 428: 178–181
- [5] Brent JN. Ecological knowledge, leadership, and the evolution of menopause in Killer Whales. *Current Biology* 2015; 25: 746–750
- [6] Gurven M, Kaplan H. Longevity among hunter-gatherers: A cross-cultural examination. *Population and Development Review* 2007; 33: 321–365
- [7] Spalding KL et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 1219–1227
- [8] Nehls M. Die Alzheimer-Lüge – Die Wahrheit über eine vermeidbare Krankheit. München: Heyne; 2014
- [9] Du X, Pang TY. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? *Front Psychiatry* 2015; doi: 10.3389/fpsy.2015.00032. eCollection 2015.
- [10] Dranovsky A, Leonardo ED. Is there a role for young hippocampal neurons in adaptation to stress? *Behav Brain Res* 2012; 227: 371–375
- [11] Nehls M. Alzheimer ist heilbar – Rechtzeitig zurück in ein gesundes Leben. München: Heyne; 2015
- [12] Walker LC et al. Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases. *JAMA Neurology* 2013; 70: 304–310
- [13] Stöhr J et al. Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (A β) prions. *PNAS USA* 2012; 109: 11025–11030
- [14] Cardoso BR et al. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 531–542
- [15] Szweczyk B et al. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 693–701;
- [16] Conner TS et al. Optimal serum selenium concentrations are associated with lower depressive symptoms and negative mood among young adults. *J Nutr* 2015; 145: 59–65
- [17] Zhu Y et al. Abnormal neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice lacking 1,25-dihydroxy vitamin D3 (1,25-(OH)₂D₃). *Hippocampus* 2012; 22: 421–433
- [18] Littlejohns TJ et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83: 920–928
- [19] Smith AD et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2010; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838622
- [20] Shin JY et al. Elevated homocysteine by levodopa is detrimental to neurogenesis in parkinsonian model. *PLoS One* 2012; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23209759
- [21] Fiorentini A et al. Lithium improves hippocampal neurogenesis, neuropathology and cognitive functions in APP mutant mice. *PLoS One* 2010; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187954
- [22] Ishii N et al. Low risk of male suicide and lithium in drinking water. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 319–326

- [23] Terao T. Is lithium potentially a trace element? World J Psychiatry 2015; 5: 1–3
- [24] Nunes MA. et al. Micro-dose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2013; 10:104–107

online: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1547578>



**PD. Dr. med.
Michael Nehls**
Allmendweg 1
79279 Vörstetten
E-Mail: michael-
nehls@yahoo.de

PD Dr. med. Michael Nehls entschlüsselte als Molekulargenetiker an den Universitäten von Freiburg, Heidelberg, Frankfurt, Hannover und San Diego die Ursachen verschiedener Erbkrankheiten. Er war leitender Genomforscher einer US-Firma, danach führte er ein deutsches Biotechnologie-Unternehmen. Heute arbeitet Michael Nehls als selbstständiger medizinischer Wissenschaftsautor und Privatdozent. Er hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Ursachen von Zivilisationskrankheiten allgemein verständlich zu erklären und hat dazu u. a. die beiden Bücher „Die Alzheimer-Lüge. Die Wahrheit über eine vermeidbare Krankheit“ und „Alzheimer ist heilbar. Rechtzeitig zurück in ein gesundes Leben“ geschrieben.