



GfB
Gesellschaft
für Biofaktoren

GfB SYMPOSIUM 2015

Neurologisch-psychiatrische
Erkrankungen

Prävention und Therapie
mit Biofaktoren I

7. November 2015
Berlin

Zum Thema

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen gewinnen weltweit zunehmend an Bedeutung und stellen eine große therapeutische Herausforderung dar.

Wie Studien belegen, spielt im multikausalen Krankheitsgeschehen auch die Versorgung mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen eine nicht zu unterschätzende Rolle. Welchen präventiven und therapeutischen Nutzen Vitamine bei neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen wie Neuropathien, MS und Demenz haben können, ist Thema dieser Broschüre, die die Zusammenfassungen der Expertenvorträge des GfB-Symposiums 2015 enthält.

Die Gesellschaft für Biofaktoren (GfB) e.V. ist ein gemeinnütziger Verein, der 1994 gegründet wurde. Ihr Ziel ist die gesundheitliche Aufklärung und Information über wissenschaftliche Grundlagen der Therapie und Prophylaxe mit Biofaktoren. Die GfB möchte fundierte Beiträge und Empfehlungen leisten zur gesunden Ernährung, Hilfestellung für akut und chronisch kranke Menschen geben, die Fort- und Weiterbildung von Ärzten und im Heilberuf Tätigen fördern sowie Wissenschaft und Forschung unterstützen.

Biofaktoren wurden definiert als „physiologische Substanzen, die, in ausreichenden Mengen dem menschlichen Organismus zugeführt, Mangelzustände kompensieren, in höheren Konzentrationen pharmakologische Wirkungen besitzen und damit Arzneimittelcharakter haben“. Im Wesentlichen handelt es sich um Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente.

Weitere Informationen unter www.gf-biofaktoren.de

Inhalt

Prof. Hans-Georg Classen Voritzender der GfB	Vorwort	Seite 4 – 5
Prof. Dieter Loew	Bedeutung einer ausreichenden Versorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen für die Funktion des Nervensystems	Seite 6 – 7
Prof. Karlheinz Reiners Chairman des Symposiums	„Nervennahrung“: Welchen Nutzen haben B-Vitamine bei zentralen und peripheren neurologischen Erkrankungen?	Seite 8 – 11
Prof. Hilmar Stracke	Diabetische Polyneuropathie: Präventives und therapeutisches Potenzial der B-Vitamine	Seite 12 – 13
PD Dr. Mathias Buttman	„Lichtblicke“ aus der Forschung: Welche Rolle spielt Vitamin D bei Multipler Sklerose?	Seite 14 – 15
Prof. Gunter P. Eckert	Morbus Alzheimer: Biofaktoren in Prävention und Therapie	Seite 16 – 17
Prof. Joachim Schmidt	Morbus Alzheimer: Was können B-Vitamine in Prävention und Therapie leisten?	Seite 18 – 19
PD Dr. Marija Djukic	Die Rolle von Vitamin D bei bakteriellen ZNS-Infektionen	Seite 20 – 21



Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen, Stuttgart

Nach dem Studium der Medizin in Göttingen (1955–1960) und der Medizinalassistenten-Assistenzarzt-Zeit in den Fächern Ophthalmologie, Frauenheilkunde, Innere Medizin, Chirurgie, Anaesthesie erhielt er die Approbation als Arzt im Jahr 1963. 1962 wurde er in Göttingen zum Dr. med. promoviert. Nach der Assistenzzeit bei Prof. Marquardt, Freiburg, und Prof. Selye in Montréal habilitierte er sich 1971 in Freiburg für das Fach Toxikologie und Pharmakologie und erhielt im selben Jahr die Facharztanerkennung. Von 1976 bis zur Erreichung der Altersgrenze 2001 leitete er das Fachgebiet „Pharmakologie und Toxikologie der Ernährung“ an der Universität Hohenheim/Stuttgart. Von 1977 bis 1995 war er Präsident der Gesellschaft für Magnesium-Forschung und ist seitdem deren Ehrenpräsident. 1982 wurde er zum Chevalier des Palmes Académiques ernannt. Seit Gründung der Gesellschaft für Biofaktoren im Jahr 1994 ist er deren Vorsitzender.

Herr Classen ist der Autor von über 330 Publikationen, darunter 7 Handbuchbeiträge, und 170 zitierbaren Vorträgen und war Herausgeber der Zeitschrift „Arzneimittel-Forschung/Drug Research“ von 1977–2011. Er hat 1 Habilitation, 28 Dissertationen und 75 Diplomarbeiten betreut. Seine Hauptarbeitsgebiete sind der Elektrolytstoffwechsel, die Nitrat/Nitrit-Problematik sowie die Toxikologie toxischer Schwermetalle.

Vorwort

Die **Neurologie** (neuron = Nerv) ist die Lehre von den Erkrankungen des Nervensystems. Der Neurologe untersucht und behandelt Gehirn-, Rückenmarks-, Nerven- und Muskelerkrankungen; durch moderne bildgebende Verfahren wie die Kernspintomographie und mit Hilfe elektro-physiologischer Methoden können bei zahlreichen Erkrankungen Funktionsstörungen objektiviert und Veränderungen im ZNS sichtbar gemacht werden. Die **Psychiatrie** (Psyche=Seele) bedeutet wörtlich „Seelenkunde“. Vereinfacht ausgedrückt beschäftigt sich der Psychiater mit allen Gesundheitsstörungen und Auffälligkeiten, welche die Psyche eines Menschen betreffen, seien sie nun seelischen, somatischen oder sozialen Ursprungs. Eine Objektivierung dieser Störungen ist heute nur ansatzweise möglich, was dazu geführt hat, neben biologischen Erklärungsmodellen auch psychoanalytische, kognitive oder lerntheoretische Modelle heranzuziehen.

Nach Angaben des Klinikums Duisburg sind die häufigsten **neurologischen Erkrankungen**: Spannungskopfschmerzen (70% der Bevölkerung) und Migräne (17-22%), chronische Rückenschmerzen (15-22%), ischämischer Apoplex (1,6-2,4%), Epilepsie (0,5-1%), Demenzen (2-3% der >65-jährigen; 24-50% der >85-jährigen) und Morbus Parkinson (0,1-0,2%).

Aussagen zur **psychischen Gesundheit** Erwachsener in Deutschland enthält der vom Robert-Koch-Institut zwischen 2008 und 2011 erhobene Gesundheitssurvey. Demnach weisen 33,3% der Bevölkerung aufs Jahr gerechnet eine oder mehrere klinisch bedeutsame psychische Störungen auf.

Zunehmend setzt sich die Erkenntnis durch, dass viele psychische ebenso wie neurologische Erkrankungen eine hirnbioologisch fassbare Ursache haben. Es mehren sich wissenschaftlich fundierte Daten, dass die Versorgung mit Biofaktoren die „Gesundheit des Gehirns“ tiefgreifend beeinflusst. Das Symposium behandelt wesentliche Aspekte mit dem Schwerpunkt „Vitamine“.

Prof. Dr. med. Hans-Georg Classen
Vorsitzender der Gesellschaft für Biofaktoren e.V.



Prof. Dr. med. dent. Dr. med. Dieter Loew, Wiesbaden

Nach dem Studium der Zahnmedizin und Medizin an den Universitäten Mainz und Freiburg arbeitete Professor Loew als Medizinalassistent an der chirurgischen, internistischen, gynäkologischen und pädiatrischen Abteilung des Staatskrankenhauses in Rüsselsheim mit Abschluss als Facharzt für Chirurgie. Seit 1977 ist er Arzt für Pharmakologie, seit 1982 mit der Teilgebietsbezeichnung Klinische Pharmakologie. Ab 1984 war er Privatdozent und Lehrbeauftragter für allgemeine und klinische Pharmakologie an der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt/Main und wurde dort 1990 zum apl. Professor ernannt.

Prof. Loew erhielt für seine wissenschaftliche Arbeit zahlreiche Preise, wie z.B. den Paul Martini-Preis und den Wissenschaftspreis 2002 des Zentralverbands der Ärzte für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin e.V.

Seit Ende Sommersemester 2002 ist er im Ruhestand.

Von 1985 bis 1994 war Prof. Loew Mitglied der Aufbereitungskommission B7 im BGA, von 1987 – 2004 Mitglied der Kommission E im BGA bzw. BfArM und seit 1994 Mitglied der Kommission § 109a.

Schwerpunkt seiner experimentellen, pharmakokinetischen und klinischen Forschung waren Diuretika, Analgetika, Acetylsalizylsäure, NSA stereoisomere Substanzen, Kortikoide, Vitamine und Phytopharmaka.

Prof. Loew ist Autor zahlreicher Publikationen und Mitherausgeber mehrerer Fachbücher.

Bedeutung einer ausreichenden Versorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen für die Funktion des Nervensystems

Die Versorgungssituation an Biofaktoren in der Bevölkerung wird kontrovers diskutiert. Einerseits wird die Auffassung vertreten, dass unter heutigen Lebensbedingungen, von Einzelfällen abgesehen, ein Mangel an Biofaktoren praktisch nicht vorkommt, während andererseits größere Bevölkerungsgruppen mehr oder weniger Bedarfslücken an Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen aufweisen. Ursachen der unterschiedlichen Bewertung ist die Aussagekraft angewandter Methoden:

- **Rechnerische Verfahren** anhand von Referenzwerten zur Erfassung der Versorgungslage in der Bevölkerung mit Empfehlungen zur Verhütung nährstoffspezifischer Symptome und Krankheiten.
- **Biochemische Laborparameter** als wichtige Hilfsgrößen zur Diagnosesicherung und Verlaufskontrolle; entgegen routinemäßiger Laborwerte gibt es keine Normwerte, sondern Referenz- und Grenzbereiche für einen marginalen und sicheren Mangel.
- **Klinische Symptome:** Mangelerscheinungen sind tückisch, äußern sich anfangs in unklaren, oft verkannten Krankheitsbildern. Chronologisch erfolgt zunächst eine Abnahme der Gesamtmenge an Biofaktoren mit Entleerung der Speicher, gefolgt vom Abfall der Plasmaspiegel. Auf prälatente, latente Stadien folgt das manifeste Stadium mit metabolischen, morphologischen Mangelsymptomen

In unseren Breiten herrscht weniger ein manifester als ein latenter, subklinischer Mangel an Biofaktoren mit larvierter Symptomatik. Durch ein vielfältiges Nahrungsangebot ist die generelle Versorgungslage zwar gedeckt, dennoch existieren **negative Einflussfaktoren und Risikogruppen** z.B.:

- Verluste durch falsche Lagerung und Zubereitung,
- Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase, bei einseitiger Ernährung mit hohem Zuckeranteil, Fast food, wenig Obst und Gemüse. Defizite an B-Vitaminen, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺,
- Schwangere, Stillende: Folsäure, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Fe⁺⁺, Jod⁺,
- Fehl-, Mangelernährung, Reduktions-, Nulldiät, Veganer, Vegetarier (B₁₂), Senioren, Dysphagie,
- starke Raucher (Vitamin C, Carotinoide), Drogenabhängige, Alkoholabusus, alkoholische Polyneuropathie, Wernicke- Korsakow- Syndrom (B₁-Mangel),
- Hochleistungs-, Hobbysportler, starke Schweißabgabe, Verluste an (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Zn⁺),
- Magen-Darmerkrankungen mit Resorptionsstörung: M. Crohn, Colitis ulcerosa, chronische Diarrhoe,
- Wechselwirkungen mit Naturstoffen durch Komplexbildung mit Phytaten, Zellulose, Hemizellulose,
- Arzneimittel: Diuretika (B₁), INH (B₆), H₂-Antagonisten, Protonenpumpenblocker (B₁₂),
- genetische Ursachen z.B. autosomal rezessiv vererbte Akrodermatitis enteropathica (Zink).

Biofaktoren sind nicht nur zur Verhütung von Mangelsymptomen wichtig, sondern auch in die Pathogenese verschiedener, wie auch neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen, involviert, woraus ihre sinnvolle prophylaktische und therapeutische Anwendung resultiert.



Prof. Dr. med. Karlheinz Reiners, Würzburg

Karlheinz Reiners studierte Humanmedizin an der Universität Düsseldorf und absolvierte auch die Facharztweiterbildung an den Neurologischen und Psychiatrischen Universitätskliniken Düsseldorf. Im Jahr 1983 erhielt er ein Auslands-Forschungsstipendium, das er am Department of Clinical Neurology des National Hospital for Nervous Diseases, Queen Square, London verbrachte. Im Anschluss daran war Karlheinz Reiners fünf Jahre lang als Oberarzt an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf tätig. Er habilitierte sich 1989 mit wissenschaftlichen Arbeiten zum neuromuskulären und motorischen System im Fach Neurologie. Seine Arbeiten wurden 1990 mit dem Myopathie-Preis ausgezeichnet. 1992 folgte er einem Ruf auf eine Universitätsprofessur an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg, wo er seit 1993 Leiter des Klinisch-Neurophysiologischen Labors und seit 2000 stellvertretender Klinikdirektor ist. Sein wissenschaftliches Spezialgebiet sind Neuropathien, Myopathien, neuromuskuläre Erkrankungen und zentrale Bewegungsstörungen.

Karlheinz Reiners ist Beiratsmitglied neurologischer Fachzeitschriften und Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften.

„Nervennahrung“: Welchen Nutzen haben B-Vitamine bei zentralen und peripheren neurologischen Erkrankungen?

Das Nervensystem ist ein Hochleistungs-System, das selbst im Schlaf arbeitet. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass gut ein Viertel des Energieverbrauches des Körpers auf das Nervensystem entfallen, deutlich mehr als z. B. auf die Muskulatur. Während nicht nur sportlich aktive Menschen um optimale Arbeitsbedingungen für die Muskulatur besorgt sind, wird dem Nervensystem diesbezüglich viel weniger Aufmerksamkeit gewidmet. Beiden Systemen, der Muskulatur wie dem Nervensystem, ist gemeinsam, dass Energie fast ausschließlich nur in Form von Kohlehydraten verwertet werden kann. Folglich wirken sich Störungen und Kapazitätsengpässe im Kohlehydrat-Stoffwechsel akut leistungsmindernd und in chronischen Fällen krankheits-erzeugend aus. Strukturell sind die Organe des Nervensystems mit ihren elektrisch erregbaren Membranen aber überwiegend aus Fetten und Proteinen zusammengesetzt, also werden sich pathologische Veränderungen in deren Aufbau und Aufrechterhaltung ebenfalls kritisch in der Funktion des Nervensystems auswirken.

Vitamine der B-Gruppe werden im allgemeinen Bewusstsein mit dem Nervensystem assoziiert. Tatsächlich führen ein Mangel oder eine unzureichende Verfügbarkeit fast aller B-Vitamine zu empfindlichen Störungen der Hirn- bzw. Nervenfunktion. Hierbei bedingt ein Mangel an **Vitamin B₁**, als überwiegend im Kohlehydratstoffwechsel aktives Vitamin erwartungsgemäß schon kurzfristig einen Einbruch der Leistungsfähigkeit in verschiedenen Teilbereichen des Nervensystems: Im Gehirn reduziert sich das kognitive Potenzial bis hin zur Entwicklung einer Demenz; in besonders empfindlichen Arealen des Hirnstammes, speziell in den Kerngebieten der Augenmuskel-Nerven und in den „Memory-Strukturen“, also dem limbischen System, kann sich eine Wernicke-Enzephalopathie bzw. ein Wernicke-Korsakow-Syndrom entwickeln. Leichtere Defizite zeigen sich in Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Orientierungsstörungen und zeitweiser Verwirrtheit.

Im peripheren Nervensystem erzeugt ein Vitamin B₁-Mangel vor allem eine Polyneuropathie, deren spezielle Merkmale erst vor wenigen Jahren experimentell näher erkannt wurden. Danach handelt es sich um eine überwiegend axonale Neuropathie mit Schrumpfung der Axone, der sich eine sekundäre Entmarkung überlagert. Auch bei der alkoholischen Neuropathie steht die axonale Schädigung im Vordergrund. Diesbezüglich kommt es besonders bei Menschen mit schädlichem Alkoholgebrauch zu einer sehr ungünstigen Kombination der schädigenden Einflüsse auf die Axone der peripheren Nervenfasern, so dass das gemeinsame Auftreten beider Schädigungen besonders deletär für deren Struktur und Funktion ist. Leider tritt auch bei Patienten mit Diabetes mellitus zunächst eine axonale Nervenschädigung auf; somit ist auch diese Patientengruppe besonders für die Entwicklung einer axonalen Vitamin B₁-Mangel-Neuropathie disponiert.

Fortsetzung ►

Neben dem Nervensystem braucht auch die Muskulatur eine ausreichende Vitamin B₁-Versorgung, sowohl das Herz (Beri-Beri als Mangelkrankung) als auch die Skelettmuskulatur. Ein Vitamin B₁-Mangel führt hier zu einer Muskelatrophie, die an den distalen Beinmuskeln nochmals akzentuiert wird durch die axonale motorische Polyneuropathie.

Neuropsychiatrische Erkrankungen durch einen **Vitamin B₆**-Mangel lassen sich weniger leicht aus der biochemischen Funktion des Vitamins ableiten. Es scheint aber gesichert, dass im Zentralnervensystem die Vitamin B₆-abhängige Bereitstellung biogener Amine wie Serotonin eine Rolle spielt bei der Vitamin B₆-Wirkung auf die Affektivität und von GABA in der Unterdrückung seltener frühkindlicher Epilepsien, meist auf dem Hintergrund erblicher Stoffwechseldefekte. Therapeutisch ist für die Vitamin B₆-Wirkung bei der diabetischen Neuropathie dessen sog. *post-Amadori-inhibitor*-Eigenschaft verantwortlich, durch die weniger *advanced glycation endproducts (AGE)* gebildet werden, die ihrerseits wesentlichen Anteil haben an der Pathogenese der mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes, also auch an der diabetischen Neuropathie.



Während die koenzymatische **Vitamin B₁₂**-Wirkung in der Methionin-Synthese auf die DNA-/RNA-Synthese durchschlägt und mittelbar für die Mangel-typische megalozytäre hyperchrome Anämie (Perniziosa) ursächlich ist, scheint für die Auswirkungen eines Vitamin B₁₂-Mangels auf das Nervensystem vorwiegend die zweite koenzymatische Vitamin B₁₂-Funktion verantwortlich zu sein, die der Einschleusung von Propionyl-CoA aus einigen Fett- und Aminosäuren über Methylmalonyl-CoA in den Citratzyklus dient. Zu messen ist diese Funktion über die Bestimmung von Methylmalonsäure im Plasma oder Urin. Psychiatrisch resultieren aus dem Mangel depressive Verstimmungen und kognitive Einbußen bis hin zur Demenz. Die neurologisch relevanten Folgen sind subakut bis chronisch verlaufende Degenerationen von langen Rückenmarksbahnen, insbesondere der Hinterstrangbahnen und der Pyramidenbahn (funikuläre Spinalerkrankung oder Myelose). Die Folgen sind sensible Defizite besonders in den Füßen, Gangunsicherheit (sensible Ataxie) und eine leichte Spastik. Die sensiblen Störungen werden manchmal überlagert durch eine sensible Polyneuropathie. Seltener ist eine Leitungsstörung in den Sehnerven, die sich messtechnisch mit Hilfe der visuell evozierten Potenziale (VEP) erfassen lässt.

Eine wichtige Erkenntnis der letzten Jahre ist, dass ausgeprägte Mangelsituationen der B-Vitamine selten und dafür leichte und mittelschwere Mangelsituationen häufig sind, aber diagnostisch oft nicht erfasst werden. Besonders gefährdet sind ältere Menschen mit qualitativ unzureichender Nahrung, z.B. in Heimen. Unter den jüngeren Menschen sind bezüglich Vitamin B₁₂ besonders Frauen gefährdet, sei es wegen des erhöhten Bedarfs in der Schwangerschaft, sei es wegen der bei ihnen häufigeren Abstinenz von Fleisch und tierischen Produkten (Vegetarier, Veganer). Bei allen neurologischen Erkrankungen infolge des Mangels muss bedacht werden, dass anders als in den meisten Organsystemen die Zahl der Nervenzellen im Verlauf des Lebens nicht mehr zunimmt, d.h. ein Nervenzellverlust kann zu keinem Zeitpunkt mehr kompensiert und eine axonale Degeneration nur selten wieder „repariert“ werden. Dies macht eine Früherkennung von kritischen Versorgungssituationen überragend wichtig.



Prof. Dr. med. Hilmar Stracke, Gießen

Prof. Hilmar Stracke ist Oberarzt und stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Universitätsklinikum Gießen und Marburg.

Nach seinem Studium der Medizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen arbeitete Prof. Stracke von 1977 bis 1979 als Sanitätsoffizier am Bundeswehrkrankenhaus Gießen. Danach absolvierte er seine Assistenzarztzeit an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Justus-Liebig-Universität, promovierte und habilitierte.

Er ist Facharzt für Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Endokrinologie und Stoffwechsel. 1995 wurde er zum Professor für Innere Medizin ernannt und geschäftsführender Oberarzt am Universitätsklinikum Gießen und Marburg.

Prof. Hilmar Stracke ist Mitglied vieler Fachgesellschaften und Autor zahlreicher Fach-Publikationen.

Diabetische Polyneuropathie: Präventives und therapeutisches Potenzial der B-Vitamine

Mehr als jeder dritte Mensch mit Diabetes entwickelt eine periphere diabetische Neuropathie, die durch Symptome wie Schmerzen, Parästhesien, Allodynie oder Taubheitsgefühl – insbesondere in den Füßen und Händen – gekennzeichnet ist. Nicht selten tritt eine Neuropathie schon im Stadium des Prädiabetes auf, was zeigt, dass bereits ein geringer Blutzuckeranstieg die Nerven schädigen kann.

Die Neuropathie beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten oftmals erheblich. Sie begünstigt die Entstehung eines diabetischen Fußes, der die Ursache für einen großen Teil der diabetesbedingten Fußamputationen ist. Gleichzeitig ist sowohl die periphere als auch die autonome Neuropathie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.

Für die Entstehung einer diabetischen Neuropathie werden Zellschäden und eine gestörte endoneurale Durchblutung infolge einer Mikroangiopathie verantwortlich gemacht. Die Hyperglykämie stößt eine Reihe pathogener Stoffwechselwege an, die schließlich Nerven- und Gefäßschäden verursachen.

Die Therapie der diabetischen Polyneuropathie beruht auf drei Säulen: Vorrangig ist immer der kausale Ansatz: die Optimierung der Stoffwechseleinstellung und das Management weiterer Risikofaktoren, wie z.B. Übergewicht und Bluthochdruck. Die zweite Säule bildet die pathogenetisch begründete Therapie, die an den Folgen der Hyperglykämie ansetzt. Sie hat das Ziel, die nerven- und gefäßschädigende Wirkung des erhöhten Blutzuckers zu reduzieren. Schließlich kann als dritte Säule noch die symptomatische Behandlung erfolgen, die anders nicht zu beherrschende Beschwerden lindert.

In der pathogenetisch begründeten Therapie haben B-Vitamine – insbesondere die Vitamin B₁-Vorstufe Benfotiamin – einen zentralen Stellenwert. Benfotiamin ist ein lipidlösliches Thiamin (Vitamin B₁)-Derivat mit signifikant höherer Bioverfügbarkeit als wasserlösliche Thiamin-Salze. Vor allem über die Aktivierung des Enzyms Transketolase hemmt Benfotiamin verschiedene pathogene Stoffwechselwege, wie z.B. die AGE-Produktion (AGE = Advanced Glycation Endproducts), die membranäre Proteinkinase C und den nukleären Transkriptionsfaktor NF-κB. Dadurch wirkt das Provitamin zelltoxischen metabolischen Veränderungen entgegen, die Neuro-, Mikro- und Makroangiopathien verursachen. Die Wirksamkeit von Benfotiamin bei der diabetischen Polyneuropathie wurde in randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien (z.T. als Monotherapie, z.T. in Kombination mit weiteren neurotrophen B-Vitaminen) nachgewiesen, in denen eine Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit, der klinischen Symptome und des Neuropathy Symptom Scores (NSS) gegenüber Placebo gezeigt wurde.

Zu beachten ist, dass bei Menschen mit Diabetes insbesondere unter Metformin-Therapie häufig ein Vitamin B₁₂-Mangel auftritt. Dieser kann u.a. eine Hinterstrang-Funktionsstörung (funikuläre Myelose) zur Folge haben, die Neuropathie-Symptome imitieren oder verstärken kann. Daher sollte bei diesen Patienten auch der Vitamin B₁₂-Spiegel (bzw. die Biomarker Holotranscobalamin und Methylmalonsäure) kontrolliert werden.



Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Buttmann, Würzburg

Priv.-Doz. Buttmann ist Oberarzt an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg und leitet dort die Neuroimmunologische Spezialambulanz mit jährlich etwa 1500 Patienten sowie eine neuroimmunologische Schwerpunktstation. Außerdem führt er eine wissenschaftliche Arbeitsgruppe, die sich insbesondere mit der therapeutischen Modulation der sogenannten Blut-Hirn-Schranke und mit molekularen Biomarkern bei Multipler Sklerose beschäftigt.

Von 1992-1999 studierte er in Würzburg Humanmedizin und fertigte im Rahmen seines Studiums eine mit „summa cum laude“ bewertete molekularbiologische Doktorarbeit zur intrazellulären Signaltransduktion in T-Lymphozyten an. Von 1994 - 1998 absolvierte er parallel ein mit der Staatlichen Reifeprüfung abgeschlossenes Violinstudium am Hermann-Zilcher-Konservatorium Würzburg. Von 2000-2007 erhielt er als Mitglied der Klinischen Forschungsgruppe für Multiple Sklerose und Neuroimmunologie seine Facharztausbildung an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg, an der er 2008 zum Funktionsoberarzt und 2012 zum Oberarzt ernannt wurde. Im Jahr 2014 habilitierte er sich im Fach Neurologie zum Thema „Immuntherapeutische Modulation der Blut-Hirn-Schranke bei Patienten mit Multipler Sklerose“.

Priv.-Doz. Buttmann ist Mitglied der Ärztlichen Beiräte des Bundesverbands der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) sowie des Selbsthilfevereins Myelitis e.V. Zusammen mit der örtlichen Geschäftsstelle der DMSG etablierte er in den letzten Jahren in Würzburg ein umfangreiches regionales Betreuungsangebot für Patienten mit Multipler Sklerose, das über-regionalen Pilotcharakter besitzt. Er ist einer der beiden Initiatoren der 2014 gegründeten German Research Alliance for ChildrEn with Multiple Sclerosis (GRACE-MS), eines deutschsprachigen Forschungsnetzwerks mit dem Ziel einer verbesserten Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose bei Kindern. Er ist Autor von über 80 internationalen wissenschaftlichen Publikationen.

„Lichtblicke“ aus der Forschung: Welche Rolle spielt Vitamin D bei Multipler Sklerose?

Die Multiple Sklerose ist eine chronische demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, von der in Deutschland über 200.000 Menschen betroffen sind. Trotz verschiedener zugelassener verlaufsmodifizierender Therapien ist sie nach wie vor die häufigste Ursache einer nicht traumatisch verursachten, bleibenden Behinderung im jungen Erwachsenenalter. Mehr als 100 meist immunregulatorische Gene tragen mit einzeln jeweils nur schwachem Einfluss zu ihrer Entstehung bei. Zusätzlich wurden verschiedene ätiopathogenetisch bedeutsame Umweltfaktoren identifiziert.

Seit mehr als einem halben Jahrhundert ist bekannt, dass die Häufigkeit der Multiplen Sklerose in der Bevölkerung mit steigender Nähe zum Äquator stark abnimmt. Als ein möglicher Grund hierfür wird die mit zunehmender Äquatornähe gesteigerte Exposition gegenüber UV-B-Strahlung gesehen, die in der Haut photolytisch zu einer verstärkten Produktion von Vitamin D₃ führt, das dann durch Leber und Niere in das biologisch hauptsächlich aktive 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ umgewandelt werden kann. Wie sich in den letzten Jahren zunehmend herausgestellt hat, besitzt Vitamin D nämlich verschiedene immunmodulierende Effekte, die bei der Multiplen Sklerose protektiv wirken könnten.

In den letzten Jahren erbrachte eine Reihe epidemiologischer Studien überzeugende Belege, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Multiplen Sklerose zu erkranken, invers mit dem Vitamin D-Spiegel korreliert, und dass bei bestehender Erkrankung erniedrigte Vitamin-D-Spiegel mit erhöhter Erkrankungsaktivität korrelieren. Zur Frage der Kausalität lieferten unter anderem genetische Studien Hinweise, dass erniedrigte Vitamin-D-Spiegel in diesem Zusammenhang wahrscheinlich tatsächlich einen negativen Einfluss ausüben. Es gibt außerdem Hinweise, dass eine Vitamin-D-Supplementierung das Risiko senken könnte, an einer Multiplen Sklerose zu erkranken. Noch nicht überzeugend belegt wurde bislang, dass eine Vitamin-D-Substitution bei bestehender Multipler Sklerose die Erkrankungsaktivität mildert. Größere prospektive Studien zur Vitamin-D₃-Substitution bei Multipler Sklerose laufen zurzeit und werden hoffentlich aussagekräftige Antworten liefern.

Bereits jetzt lässt sich konstatieren, dass in Deutschland für Patienten mit Multipler Sklerose eine Vitamin-D-Supplementierung zumindest in den Wintermonaten sehr wahrscheinlich sinnvoll ist, um zumindest einen hierzulande so häufigen Vitamin-D-Mangel zu vermeiden. Sinnvoll könnte eine sehr wahrscheinlich auch bei längerfristiger Behandlung sichere Dosis von 2000 IE pro Tag sein. Ob – wie verschiedentlich postuliert – eine Substitution wesentlich höherer Vitamin-D-Dosen zum therapeutischen Lichtblick für Patienten mit Multipler Sklerose werden könnte und auch bei längerfristiger Einnahme sicher ist, müssen Studien erst noch überzeugend zeigen, bevor eine therapeutische Anwendung empfohlen werden kann. Eine Sonnenexposition sollte bei Multipler Sklerose entgegen früheren Empfehlungen nicht vermieden werden – natürlich ohne dabei zu übertreiben.



Prof. Dr. Gunter P. Eckert, Frankfurt

Nach seinem Studium der Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie an der Universität Kaiserslautern hat sich Prof. Dr. Gunter Eckert im Rahmen seiner Promotion am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim und an der Goethe-Universität in Frankfurt mit der Pathophysiologie der Alzheimer Demenz beschäftigt. Nach zwei Auslandsaufenthalten in Sao Paulo, Brasilien und Minneapolis, USA, hat er sich in Frankfurt für die Fächer Pharmakologie und Toxikologie habilitiert. Zusätzlich zu seiner wissenschaftlichen Tätigkeit hat er sich zum Fachpharmakologen DGPT weitergebildet. Nach seiner Habilitation zur Neuropharmakologie von Statinen hat er die Arbeitsgruppe „nutritional neuroscience“ ins Leben gerufen, die er leitet (www.nutritional-neuroscience.com). Der Fokus der Arbeitsgruppe liegt in der Erforschung von Alterungsprozessen des Gehirns und deren Beeinflussung durch Nährstoffe, mit dem Ziel, neue Ansätze zur nutritiven Prävention bzw. Therapie von altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen zu identifizieren.

Morbus Alzheimer: Biofaktoren zur Prävention und Therapie

Unsere Gesellschaft verändert sich. Die Geburtenrate stagniert, dabei wird die Bevölkerung immer älter. Zwar erfreuen sich die Menschen einer immer weiter steigenden Lebenserwartung, aber es treten auch altersbedingte Erkrankungen häufiger auf. Als besonders dramatisch erweist sich der Anstieg der neurodegenerativen Erkrankungen, vor allem der Alzheimer Krankheit.

Physiologische Alterungsprozesse des Gehirns stellen den wichtigsten Risikofaktor für die Alzheimer Krankheit dar. Die Ursache für die im höheren Lebensalter auftretende sporadische Form der Erkrankung ist trotz intensiver Forschung noch unbekannt. Zurzeit gibt es keine kausale Therapie der Erkrankung. Die erhältlichen Medikamente verlangsamen den Krankheitsverlauf nur vorübergehend. Gelänge es, den physiologischen Alterungsprozess des Gehirns hinauszuzögern, so würden nicht nur altersbedingte Ausfallerscheinungen später auftreten, sondern sich auch das Risiko an Alzheimer zu erkranken mindern. Hier bieten sich Präventionsstrategien an.

Studien belegen, dass sich durch geistige und körperliche Betätigung, aber auch durch eine gesunde Ernährung das Alzheimer-Risiko senken lässt. Hier steht die sogenannte mediterrane Ernährung (MedDiät) im Fokus. Generell ist diese gekennzeichnet durch einen Verzehr von reichlich Obst und Gemüse, Olivenöl und Nüssen, dafür wenig rotes Fleisch und viel Fisch. Die MedDiät ist reich an Polyphenolen, enthält aber auch wertvolle Vitamine – vor allem B-Vitamine und Vitamin D & E. Neueste Erkenntnisse belegen, dass Polyphenole und Vitamine die Abwehrbereitschaft des Gehirns gegenüber schädlichen Sauerstoffverbindungen steigern und den Energiestoffwechsel verbessern. Ausgiebige körperliche und geistige Bewegung unterstützen die protektiven Effekte. Wie geistige und körperliche Aktivität bzw. Biofaktoren das Gehirn vor Alzheimer schützen, ist nicht genau erforscht – im Fokus stehen hier allerdings die Kraftwerke der Zellen, die Mitochondrien. Diese liefern über die Zellatmung nicht nur Energie, sondern generieren auch freie Radikale, die bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen eine zentrale Rolle spielen. Die Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen wird es uns ermöglichen, Präventionsstrategien optimal zu planen, um das Auftreten der Erkrankung hinauszuzögern, die mit einer Verminderung der allgemeinen körperlichen und geistigen Fähigkeiten und schließlich mit dem Verlust des Gedächtnisses einhergeht.



Prof. Dr. med. Joachim Schmidt, Dresden

Nach dem Studium der Medizin an den Universitäten Greifswald und Halle-Wittenberg arbeitete Professor Schmidt als Medizinalassistent. Er absolvierte seine Facharztausbildung und akademische Laufbahn am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Akademie Magdeburg. 1973 wurde er zum Professor für Pharmakologie und Toxikologie berufen und arbeitete bis 1991 als Professor und Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie an der Medizinischen Akademie Dresden. Seit 1992 ist Professor Schmidt selbstständig tätig im Arbeitsgebiet „Angewandte Pharmakologie und vergleichende klinische Pharmakotherapie“.

Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit ist die klinische Pharmakotherapie zerebro- und kardiovaskulärer Erkrankungen.

Herr Schmidt ist Autor zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen und Buchbeiträge und erstellt nationale sowie internationale Gutachten für Arzneimittelzulassungen.

Morbus Alzheimer:

Was können B-Vitamine in Prävention und Therapie leisten?

Morbus Alzheimer ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung und häufigste Form dementieller Erkrankungen. Dieser neuronale Verfall ist mit einer Anhäufung seniler Plaques (β -Amyloid) sowie von Neurofibrillen-Bündeln – fadenartigen Bruchstücken des Tau-Proteins – innerhalb der Zelle verbunden. Die Ursachen sind unzureichend geklärt und bisher ist es nicht gelungen, die Erkrankung nachhaltig wirksam zu behandeln. Umso bedeutender ist die Beachtung der Risikofaktoren dieser Erkrankung, wozu neben Lebensalter und genetischen Faktoren das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, oxidativer Stress, chronische Entzündungen, Neurotoxine, Hyperhomocysteinämie, Rauchen und Alkoholmissbrauch sowie geistige Unterforderung gehören. Im Ergebnis einer großen Kohortenstudie haben Typ-2-Diabetiker ein um ca. 45% erhöhtes Alzheimer-Risiko. Das hat zu der Frage geführt, welche Bedeutung nutritive Faktoren in der Prävention und Therapie von M. Alzheimer haben können. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben dazu vielfältige Zusammenhänge ergeben.

Im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung kommt es zur signifikanten Verminderung der zerebralen Glukoseverwertung. Diese Veränderungen beginnen bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung und verstärken sich im weiteren Krankheitsverlauf. Zudem wurden Thiaminmangel und verminderte Aktivitäten der Thiaminphosphatasen und der Thiamindiphosphat-abhängigen Enzyme Transketolase, α -Ketoglutarat-Dehydrogenase und Pyruvat-Dehydrogenase nachgewiesen. Untersuchungen der Gehirne von Alzheimer-Patienten ergaben eine Verminderung der Aktivitäten des α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes um mehr als 75% und der Transketolase um mehr als 45%. Außerdem führt Thiaminmangel zur Störung der zerebralen Glukoseverwertung, Förderung der Phosphorylierung der Tau-Proteine und Bildung von Plaques. Untersuchungen an einem tierexperimentellen Alzheimer-Model ergaben eindeutige Hinweise auf positive Behandlungsmöglichkeiten mit Thiamin und Benfotiamin. Klinische Pilotstudien mit Thiamin, Fursultiamin und Sulbutiamin haben die Möglichkeit der positiven Beeinflussung kognitiver Leistungen bei M. Alzheimer gezeigt. Die ausreichende Versorgung mit Vitamin B₁, speziell Benfotiamin, ist daher eine aussichtsreiche präventive und therapeutische Option.

Prävention und Therapie von M. Alzheimer erfordern aber auch eine ausreichende Versorgung mit Vitamin B₁₂ und Folsäure. Die Hyperhomocysteinämie und die damit verbundene Hypomethylierung des ZNS gilt als unabhängiger Risikofaktor für Demenz allgemein sowie die Demenz von Alzheimer-Typ. In der Framingham-Studie war das Risiko für Alzheimer bei einem Homocysteinspiegel $> 14 \mu\text{mol/l}$ nahezu verdoppelt. Britische und schwedische Wissenschaftler bestätigten 2011, dass eine ausreichende Versorgung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure den Homocysteinspiegel senken und der Hirnatrophie im Alter entgegenwirken kann. Die B-Vitamine erfordern somit insgesamt eine stärkere Beachtung in der Prävention und Therapie des M. Alzheimer.



Priv.-Doz. Dr. med. Marija Djukic, Göttingen

Nach dem Studium der Humanmedizin an der Georgia Augusta in Göttingen promovierte Marija Djukic 2002 bei Prof. Dr. med. R. Nau in der Abteilung für Neurologie der Universität Göttingen. Dort arbeitete sie als Assistenzärztin und als Fachärztin. Ab 2010 war Marija Djukic als Fachärztin, später als Oberärztin, in der Abteilung für Geriatrie des Evangelischen Krankenhauses Weende, Göttingen, tätig sowie als Leiterin der geriatrischen Tagesklinik.

Von Anfang 2012 bis Ende 2014 arbeitete sie als Fachärztin in der Abteilung Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen. Im Jahr 2013 wurde ihr der Venia legendi für das Fach Neurologie erteilt (Thema der Habilitationsschrift: „Lyme Neuroborreliose – diagnostische und therapeutische Aspekte“). Seit Anfang 2015 ist sie in der Abteilung Geriatrie des Evangelischen Krankenhauses Weende, Göttingen, als Leitende Oberärztin tätig.

Marija Djukic erhielt für ihre besonderen Leistungen mehrere Stipendien und Preise, wie den Schiffbauer Preis der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und ein Stipendium der Robert-Bosch-Stiftung, Stuttgart, zum Thema: „The effect of vitamin D deficiency and supplementation on the course and outcome of experimental Streptococcus pneumoniae meningitis in aged mice“.

Die Rolle von Vitamin D bei bakteriellen ZNS-Infektionen

Fragestellung

Die erhöhte Inzidenz und Prävalenz zahlreicher infektiöser und neurologischer Erkrankungen wird in Zusammenhang mit einem Vitamin D-Mangel gebracht. Ein Mangel an Vitamin D ist bei mehr als 50% der Personen älter als 65 Jahre zu finden. Vitamin D hat starke Auswirkungen auf die menschliche Immunität einschließlich Induktion antimikrobieller Peptide (AMP) und Unterdrückung der T-Zellproliferation, aber sein Einfluss auf das ZNS und den Verlauf von ZNS-Infektionen ist bisher in keinen Studien untersucht worden.

Methodik

Primärkulturen von Mikrogliazellen wurden aus Gehirnen neugeborener C57Bl/6-Mäuse präpariert, deren Eltern entweder eine Vitamin-D-defiziente oder eine Vitamin-D-normale Diät erhalten hatten. Die murinen Mikrogliazell-Kulturen wurden in 96-Napf-Platten mit Agonisten der Toll-like -Rezeptoren (TLR) -3, -4 und -9 stimuliert. Die Phagozytose-Rate und die intrazelluläre Abtötung der Bakterien wurden verglichen. Im in-vivo-Modell der bakteriellen Meningitis untersuchten wir die Wirkung von Vitamin D auf das Überleben und die Wirts-Immunantwort der Mäuse nach intrazerebraler *E. coli*-Infektion.

Ergebnisse

Phagozytose von *E. coli* nach Stimulation der Mikrogliazellen mit hohen Konzentrationen der TLR 3, -4 und 9-Agonisten sowie die intrazelluläre Abtötung von *E. coli* nach Stimulation mit hohen Konzentrationen aller TLR-Agonisten waren niedriger in aus Vitamin-D-mangelernährten Mäusen gewonnenen Mikrogliazellen als in der entsprechenden Vergleichsgruppe.

Vitamin D-Mangel führte in den in-vivo-Versuchen zu erhöhter Sterblichkeitsrate der Mäuse. Ebenfalls fand sich in den Vitamin-D-mangelernährten Mäusen eine schlechtere Immunantwort auf den Erreger, gemessen an IL-10 und IL-6-Konzentrationen in Gewebshomogenaten.

Zusammenfassung

Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe haben erstmals demonstriert, dass Vitamin-D-Mangel die Fähigkeit der Mikrogliazellen des Gehirns reduziert, Bakterien zu phagozytieren und intrazellulär abzutöten. Zudem konnten wir zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel durch die Beeinflussung der Zykokin-/Chemokinfreisetzung zu einer gesteigerten Letalität im in-vivo-Modell der *Escherichia coli*-Meningitis führt. Somit scheint Vitamin D wichtige Entzündungsvorgänge während der bakteriellen Meningitis zu beeinflussen und ein vielversprechendes Agens zur Steigerung der Infektionsresistenz sowie Adjuvans zur antibiotischen Therapie bei der bakteriellen Meningitis zu sein.



GfB
Gesellschaft
für Biofaktoren

Die Gesellschaft für Biofaktoren e.V. ist ein gemeinnütziger Verein, der das Ziel verfolgt, die wissenschaftlichen Grundlagen der Therapie und Prophylaxe mit Biofaktoren zu fördern.
www.gf-biofaktoren.de

IMPRESSUM

Gesellschaft für Biofaktoren e.V.
Postfach 400320
70403 Stuttgart
Fax: 0711 5406475
E-Mail: info@gf-biofaktoren.de
Internet: www.gf-biofaktoren.de