

D(+)*Galactose* bei  
Morbus Alzheimer  
und Mild Cognitive  
Impairment (MCI)

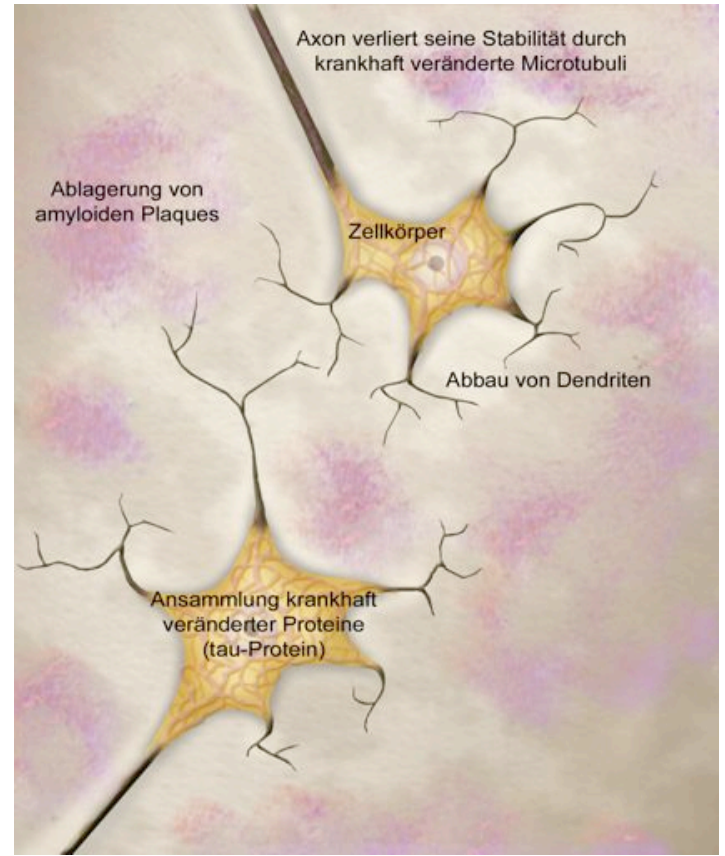
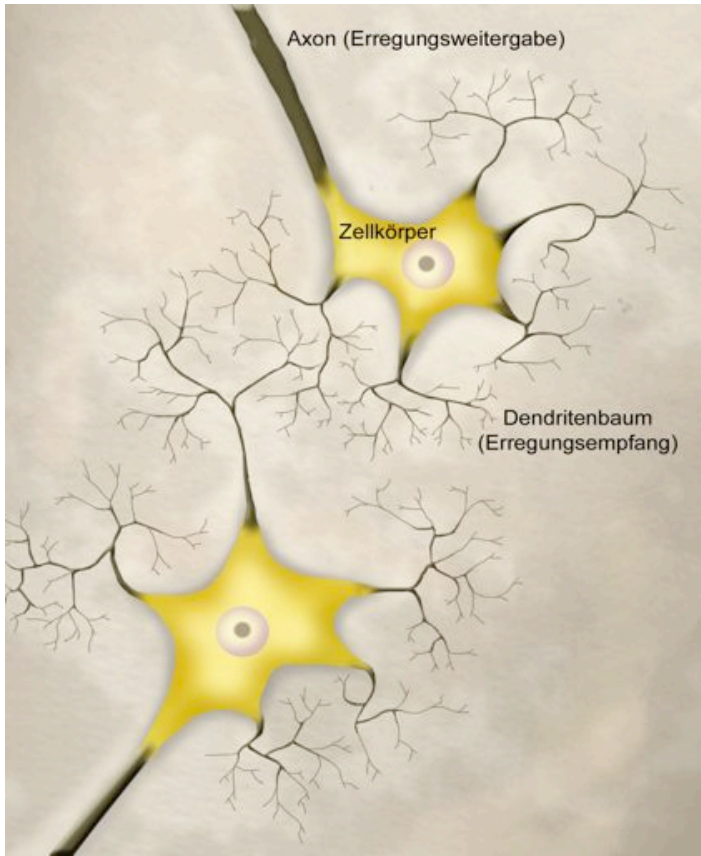
## D(+)-Galactose bei Morbus Alzheimer und MCI

Entwicklung und Verlauf von kognitiven Beeinträchtigungen werden auch durch Ernährungsfaktoren beeinflusst. Eine Optimierung der Versorgung mit Antioxidanzien bzw. B-Vitaminen wirkt sich positiv auf die Pathogenese und den Verlauf demenzieller Erkrankungen aus.

Anwendungsbeobachtungen haben gezeigt, dass sich neben Mikronährstoffen auch das Kohlenhydrat Galactose positiv auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität von Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Morbus Alzheimer auswirken.

### **Die Alzheimersche Erkrankung**

Bei der Pathogenese von kognitiven Störungen und ihrer möglichen Weiterentwicklung zur Demenz vom Alzheimer-Typ ist eine Störung der Glucose-Verwertung in den Nervenzellen des Gehirns von zentraler Bedeutung. Die Störung des Glucosestoffwechsels hat einen Mangel an dem zelleigenen Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP) zur Folge. Dieser Energiemangel führt zu vielfältigen Beeinträchtigungen der Zelle. Sie reichen vom Abbau von Zellstrukturkomponenten bis zur verringerten Synthese von Neurotransmittern, wie z.B. Acetylcholin. Der Mangel an Neurotransmittern beeinträchtigt die Weiterleitung von Nervenimpulsen (synaptische Signalweiterleitung).



Das Gehirn ist ein hochkomplexes Gebilde, das über eine sehr hohe Plastizität verfügt. Jeder äussere Reiz, jeder Lernvorgang führt zu neuen Verknüpfungen zwischen Nervenzellen und Nervenzellverbänden.

Selbst in hohem Alter ist die Vermehrung neuronaler Stammzellen und ihr Einwandern in Regionen, die aktuell besonders angeregt werden, die Erklärung der Plastizität des Denkens.

Der Dendritenbaum einer einzigen (menschlichen) Nervenzelle kann mit 100.000 bis 200.000 Fasern anderer Neuronen im Kontakt stehen.

Der Zusammenhang zwischen dem Verlust an Synapsen und Neuronen sowie der Schwere der Demenz ist sehr gut belegt.

Eine verringerte Glucosezufuhr führt im Gehirn und in Nervenzellen zu Alzheimer-typischen pathologischen Veränderungen wie Ablagerungen (amyloidogene Plaques) und Fibrillenbildung (Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins), die das normale Zellgefüge und damit deren Funktion zerstören.

# 4

Andererseits begünstigt der ATP-Mangel nach neuesten Veröffentlichungen die Entstehung demenzspezifischer Veränderungen. Es konnte gezeigt werden, dass eine verringerte Glucosezufuhr in Nervenzellen zu Alzheimer-typischen pathologischen Veränderungen wie Ablagerungen (amyloidogene Plaques) und Fibrillenbildung (Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins) führt.

## Wirkungsweise von Galactose

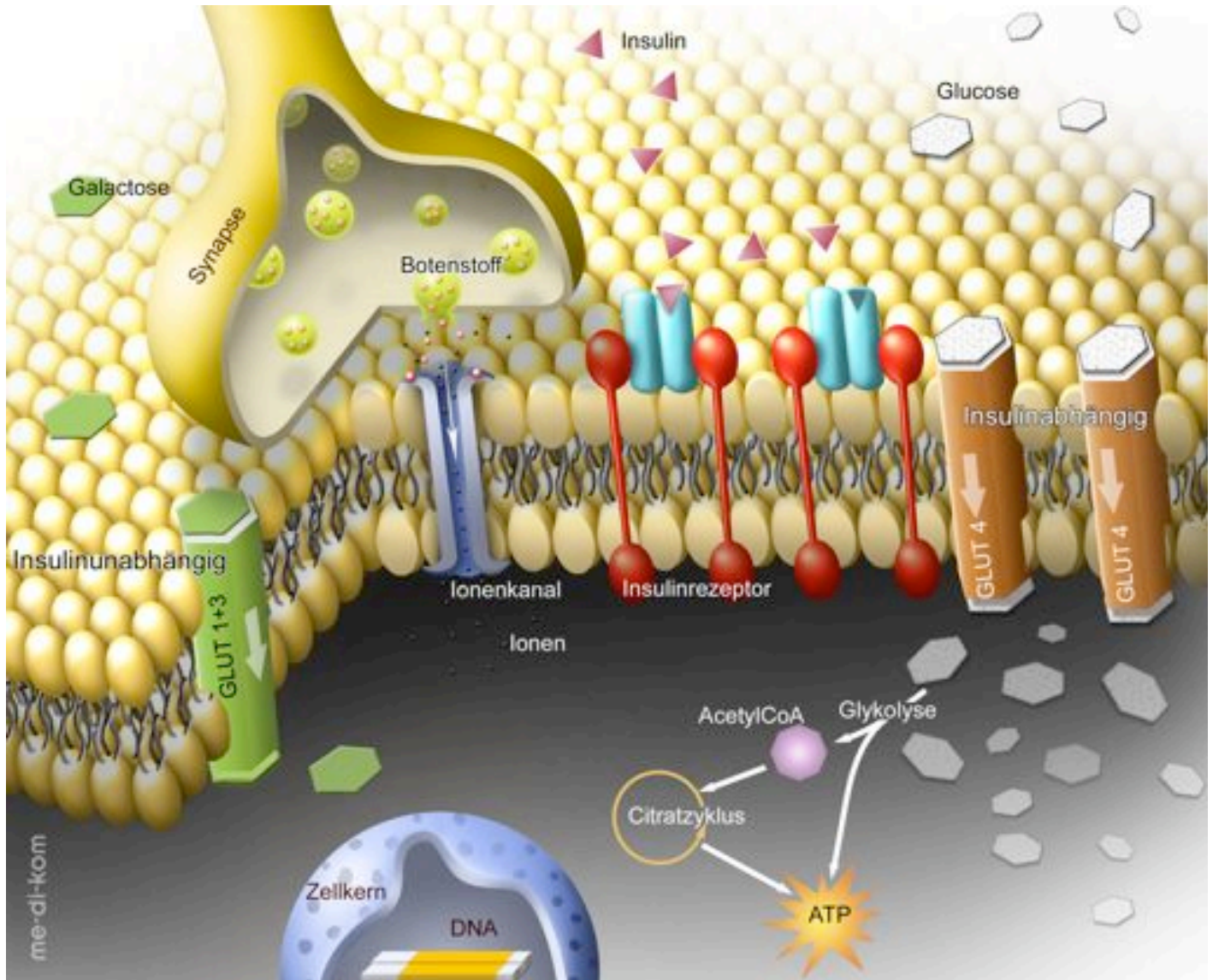
Vor dem Hintergrund einer Glucosestoffwechselstörung bei Morbus Alzheimer wirkt sich die Gabe von Galactose positiv auf die Krankheits-entwicklung aus. Galactose wird im Gegensatz zu Glucose **insulinunabhängig** in die Zellen aufgenommen. Bei Morbus Alzheimer ist durch eine Minderung der Funktion des Insulinrezeptors der Glucoseeintritt in die Zellen reduziert. Dieser Befund ist die Basis für den Einsatz von Galactose. Die Gabe von Galactose umgeht diese Insulinrezeptor-Abhängigkeit und normalisiert den Glucosestoffwechsel, da Galactose **in der Zelle** problemlos in Glucose umgewandelt werden kann. Dadurch wird die Energieversorgung der Nervenzellen wiederhergestellt. Zusätzlich werden so Substrate für die Synthese von Zellbestandteilen geliefert, die für die spezifischen Funktionen der Nervenzellen essentiell sind. Die Prävention und Therapie von Alzheimer-Symptomen wird durch die Verabreichung von Galactose möglich.

## Bestätigung im Tiermodell

In der Kooperation der Meropharm AG mit der Abteilung für Pharmakologie an der Universität Zagreb konnte die positive Auswirkung der Galactose auf die Gedächtnisfunktionen überzeugend gezeigt werden. Bei erwachsenen Ratten wurde ein Alzheimer-ähnlicher Zustand ausgelöst. Unter der täglichen oralen Gabe von Galactose blieben die kognitiven Fähigkeiten im Gegensatz zu denen der Kontrollgruppe vollständig erhalten.

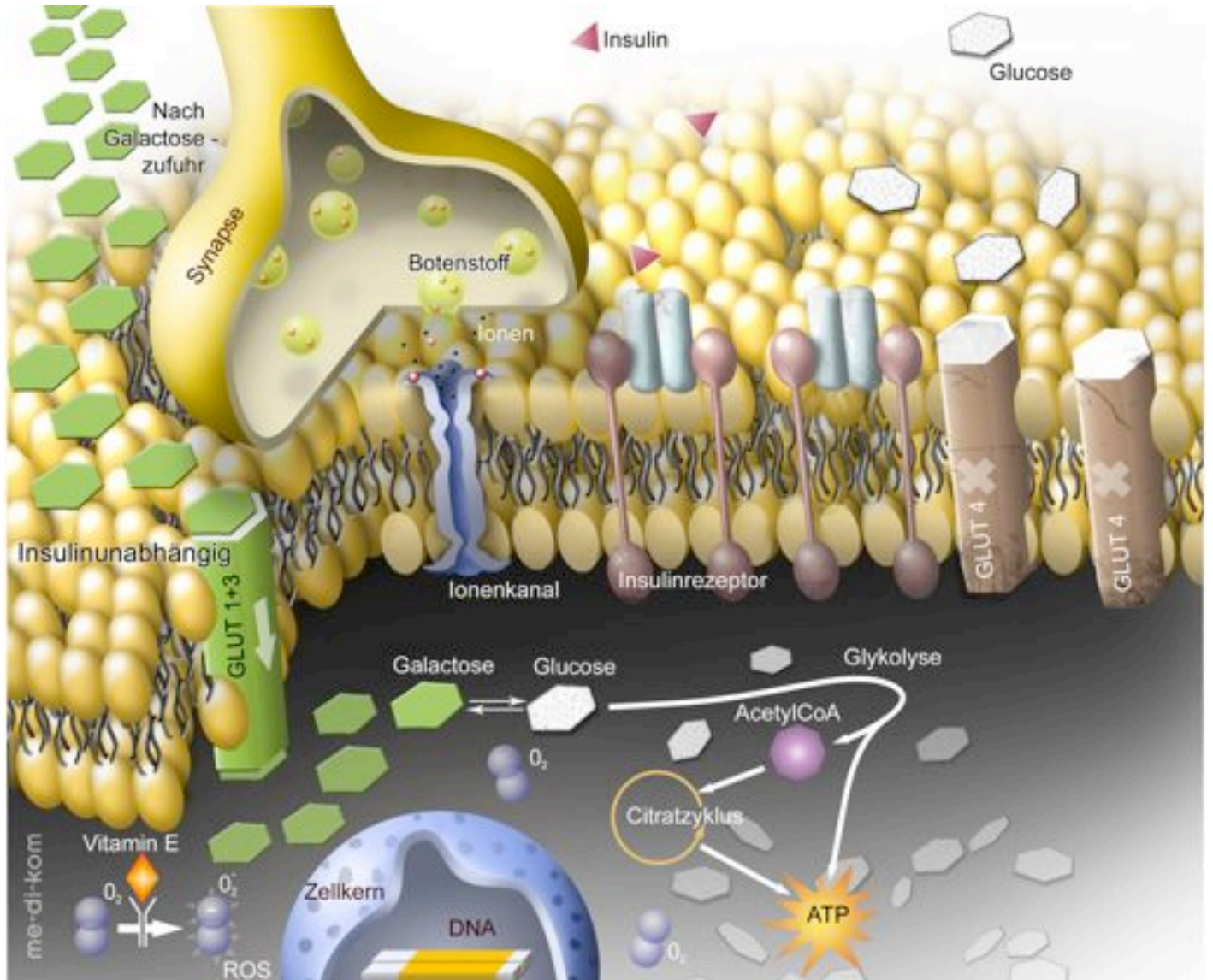
Für die Aufrechterhaltung der Struktur und Funktion von Nervenzellen ist ausschliesslich das Monosaccharid Glucose (Traubenzucker) notwendig. Ohne Glucose stirbt eine Nervenzelle ab. Die Aufnahme der Glucose erfolgt jedoch nicht willkürlich nach einem Konzentrationsgefälle, sondern steht unter der Kontrolle von Insulin. Insulin kann seine Wirkung nur durch die Vermittlung des Insulin-Rezeptors entfalten. Wenn Insulin, vom Pankreas gebildet und über den Blutweg an die Zelle gebracht, vom Insulin-Rezeptor erkannt und dadurch aktiviert wird, sendet er sofort Signale ins Zellinnere mit dem Befehl, die in Vesikeln gespeicherten Glucosetransporter an die Nervenzellmembran heranzubringen, wo sie sofort integriert werden. Dadurch kann die extrazelluläre Glucose in die Zelle transportiert werden. Dort wird sie in die Glykolyse und in den Citratzyklus eingeschleust. Während dieser Metabolisierung wird Energie („ATP“) gewonnen. Ausserdem liefert sie Substrate für den Zellaufbau. Signalmoleküle oder Botenstoffe werden an Synapsen, die der Zelle angelagert sind, abgegeben und von spezifischen Rezeptoren erkannt.

# 6



Bei Morbus Alzheimer ist der für die Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der Nervenzelle alles entscheidende Insulin-Rezeptor defekt. Die Insulin-abhängige Glucoseaufnahme ist nicht mehr oder nur noch eingeschränkt möglich. Im Unterschied zur Glucose wird Galactose, ihr Schwesterzucker sozusagen, **Insulin-unabhängig** von Zellen aufgenommen. Einmal in der Zelle kann Galactose über spezifische Enzymsysteme leicht in Glucose umgewandelt werden. Die intrazelluläre Glucosekonzentration wird normalisiert. Dadurch wird die Zelle wieder in die Lage versetzt, Energie aus der Glykolyse und dem Citratzyklus zu gewinnen. Das dort gebildete Wasserstoff-übertragende Coenzym NADH wird in die Atmungskette der Mitochondrien transportiert, wo es für die ATP-Synthese verwendet wird. Nun kann die Zelle ihren normalen Funktionen wieder nachkommen. Die Aufrechterhaltung der Struktur und Funktion der Zelle ist wieder gewährleistet.

Zum Verlauf der Alzheimerschen Krankheit spielen auch sog. Sauerstoffradikale (Reactive oxygen species / ROS) eine wichtige Rolle. ROS sind starke intrazelluläre Zellgifte, die aus natürlichem oder molekularem Sauerstoff gebildet werden. Die ROS greifen intrazelluläre Proteine an und machen sie funktionsuntüchtig. Antioxidanzien wirken als wichtiges Schutzsystem in unseren Körperzellen und verhindern die Entstehung aggressiver Sauerstoffradikale. Vitamin E ist ein wichtigstes Antioxidans. Aus diesem Grund ist im Produkt Logalan neben Galactose auch Vitamin E enthalten. Die gleichzeitige Einnahme von Vitamin E unterbindet die Bildung von Sauerstoffradikalen.



# Literaturverweise

Die Forschungsergebnisse der Meropharm AG werden durch zahlreiche Publikationen anderer Forschungsgruppen gestützt. In der Alzheimer-Forschung gewinnt die These von der zentralen Rolle einer Insulin- und damit verbundenen Glucoseverwertungsstörung als ursächlicher und entscheidender Pathogenese an Gewicht. Die folgenden Literaturverweise geben hierzu einen kurzen Überblick:

- Drzezga A, Riemenschneider M, Strassner B, Grimmer T, Peller M, Knoll A, Wagenpfeil S, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes. *Neurology*. 2005 Jan 11; 64(1):102-7.
- Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Turk A, Hoyer S, Zochling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 1998;105(4-5):423-38.
- Frölich L, Hoyer S. Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt*. 2002 May;73(5):422-7.
- Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005 Dec;8(3):247-68.

- Gabuzda D, Busciglio J, Chen LB, Matsudaira P, Yankner BA. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. *J Biol Chem.* 1994 May 6;269(18):13623-8.
- Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Impaired brain glucose metabolism leads to Alzheimer neurofibrillary degeneration through a decrease in tau O-GlcNAcylation. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(1):1-12
- Hirono N, Hashimoto M, Ishii K, Kazui H, Mori E. One-year change in cerebral glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Fall;16(4):488-92.
- Hoyer S. Abnormalities in brain glucose utilization and its impact on cellular and molecular mechanisms in sporadic dementia of Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Sep 24; 695:77-80.
- Salkovic-Petrisic et al. 2006, unveröffentlichte Beobachtungen
- Simpson IA, Chundu KR, Davies-Hill T, Honer WG, Davies P. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1994 May; 35(5):546-51.

