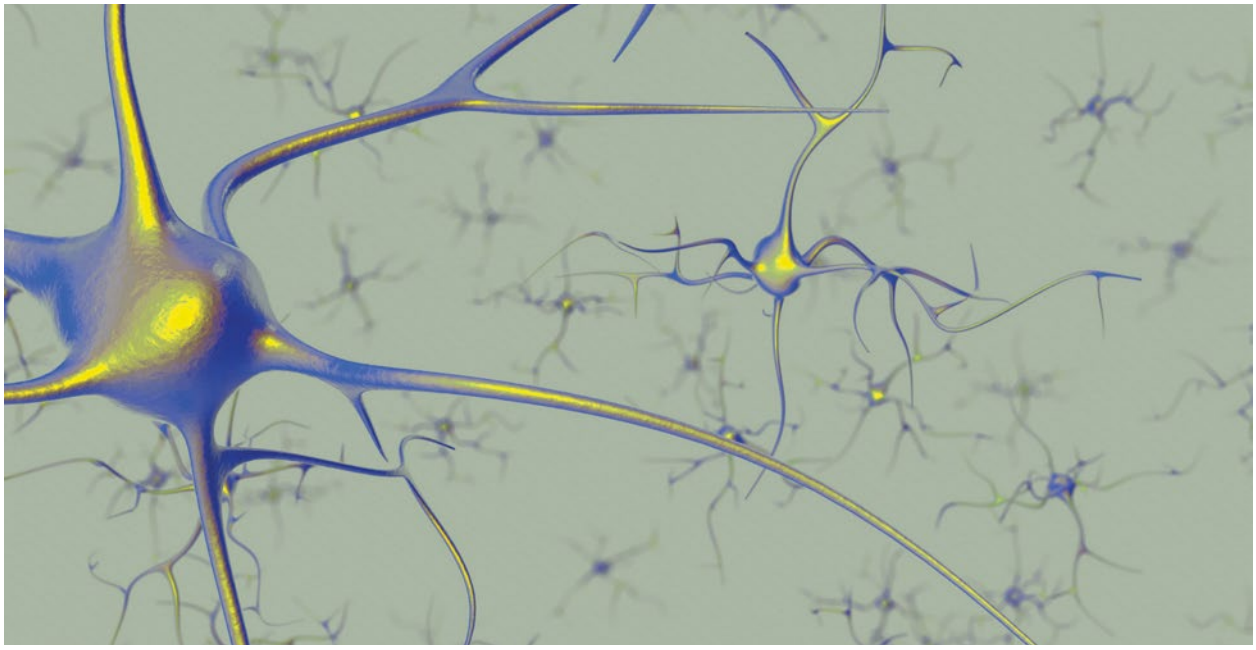
Philipp Gebhardt

Glycerophosphocholin (GPC) bei Demenzerkrankungen



© Rost9 – shutterstock.com

Demenzerkrankungen sind altersassoziierte Erkrankungen, die durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen gekennzeichnet sind. Die Pathogenese wird auf degenerative Veränderungen an Acetylcholin-abhängigen Nervenzellen zurückgeführt. Medikationen, die den Stoffwechsel des Neurotransmitters Acetylcholin beeinflussen, können die kognitiven Funktionen verbessern und das Voranschreiten der Erkrankung verzögern. Auch Stoffe, die in der Nahrung enthalten sind, können den Verlauf in günstiger Weise unterstützen. In diesem Zusammenhang werden besonders Vorläufermoleküle des Acetylcholins untersucht. Glycerophosphocholin ist eine natürliche Cholinverbindung, die die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und in betroffenen Neuronen zur Acetylcholinsynthese zur Verfügung steht. Glycerophosphocholin kann die Acetylcholin-Konzentrationen in den Synapsen erhöhen und zeigt in klinischen Studien eine deutliche Wirksamkeit.

Demenzerkrankungen sind gekennzeichnet durch den Abbau und den Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen. Meist kommt es dabei zu einem progressiven Voranschreiten mit Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, der zeitlichen und örtlichen Orientierung und der Kommunikationsfähigkeit. Ebenfalls können Veränderungen der Persönlichkeitsstruktur und Beeinträchtigungen der Motorik auftreten. Die zunehmende Hilflosigkeit und Abhängigkeit führt zur Entstehung von Ängsten und bedeutet eine hohe Belastung für die Betroffenen und ihre Umwelt. Demenz ist eine Hauptursache für die Heimunterbringung in hohem Alter.

Die sog. primären Demenzerkrankungen sind mit degenerativen Veränderungen des Gehirns assoziiert, wodurch die Verbindungen zwischen den Nervenzellen allmählich verloren gehen. Verschiedene Formen der Demenz werden unterschieden. Mit einem Anteil von 50 – 70% stellt die Alzheimer-Krankheit dabei die häufigste Form dar (1).

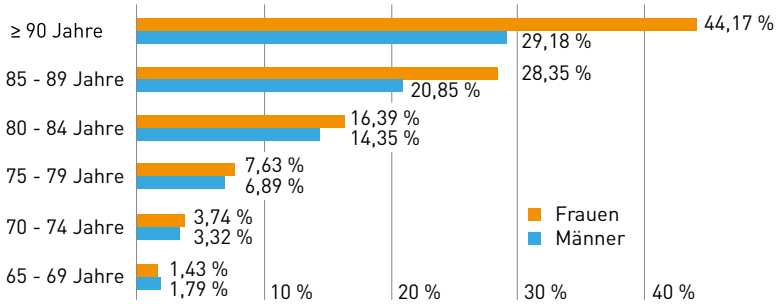


Abb. 1: Prävalenz von Demenzerkrankungen nach Geschlecht in verschiedenen Altersgruppen (nach Daten von (2)).

Sekundäre Demenzerkrankungen bezeichnen Störungen mit ähnlicher Symptomatik, die durch Vitaminmangel, Alkoholabusus oder neurotoxische Wirkungen bestimmter Medikamente ausgelöst werden können. Im Gegensatz zu primären Demenzen sind die sekundären Demenzen seltener, können jedoch mitunter vollständig geheilt werden, wenn die auslösende Ursache früh genug erkannt und beseitigt werden kann.
Die Zahl der Menschen mit Demenzerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter deutlich an (Abb. 1). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird davon ausgegangen, dass sich die Zahl der Erkrankten in Deutschland weiter erhöht (3).

Der Neurotransmitter Acetylcholin

Das menschliche Gehirn besitzt etwa 86 Milliarden Nervenzellen (4), die miteinander über etwa 100 Billionen Synapsen verbunden sind (5). Die Nervenzellen sind durch ihre Fähigkeit charakterisiert, Erregungen zu anderen Zellen übertragen zu können. Über verästelte Zellfortsätze, sog. Dendriten, können sie Reize von anderen Zellen aufnehmen. Längere Zellfortsätze, sog. Axone, ermöglichen die Weiterleitung von Erregungen an andere Zellen. Die Signale werden dabei über die Synapsen, die sich an den Axonenden befinden, mittels Botenstoffen (Neurotransmittern) chemisch übertragen. Dabei stellt Acetylcholin einen der wichtigsten Neurotransmitter dar.
Acetylcholin wird durch das Enzym Cholinacetyltransferase aus Acetyl-CoA und Cholin gebildet und in kleinen Bläschen, sog. Vesikeln, in der präsynaptischen Zelle gespeichert. Entsprechende Aktionspotentiale führen zur Freisetzung des Acetylcholins in den synaptischen Spalt. Dort bindet es an Acetylcholinrezeptoren der postsynaptischen Membran. In der Folge kommt es zu einer Öffnung von Ionenkanälen und durch das Einströmen von Natrium- und Calcium-Ionen entsteht eine Erregung, die an die postsynaptische Zelle weitergeleitet wird. Das an der postsynaptischen Membran lokalisierte Enzym Acetylcholinesterase spaltet Acetylcholin in Cholin und Acetat, wodurch die Wirkung des Neurotransmitters aufgehoben wird. Über ein Transportprotein kann ein Teil des Cholins aus dem synaptischen Spalt zur Wiederverwendung in die präsynaptische Zelle aufgenommen werden. Die Resyntheserate wird im Bereich von 50% angenommen, sodass die zusätzliche Verfügbarkeit von Cholin eine Voraussetzung für die Funktion der Reizübertragung darstellt (6). Nervenzellen, die für die Übertragung von Erregungen Acetylcholin als Botenstoff verwenden, werden cholinerge Neuronen genannt (Abb. 2).

Im peripheren Nervensystem vermitteln cholinerge Neuronen die Erregungsübertragung von den Nerven an die Muskeln an der sog. motorischen Endplatte. Acetylcholin dient ebenfalls der Signalübertragung im Gehirn (Abb. 3). Cholinerge Neuronen finden sich vor allem im Hirnstamm, in Teilen des Großhirns sowie im basalen Vorderhirn. Cholinerge Neuronen des basalen Vorderhirns spielen eine zentrale Rolle für die Funktion des Gedächtnisses und die Steuerung der Aufmerksamkeit (7).

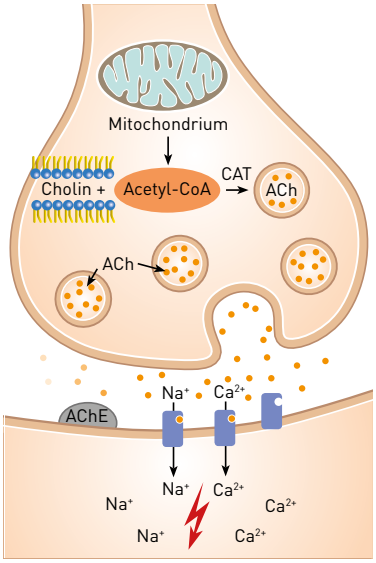


Abb. 2: Das Enzym Cholinacetyltransferase (CAT) katalysiert die Bildung von Acetylcholin (ACh) aus Acetyl-CoA und Cholin. Acetyl-CoA wird aus Pyruvat bzw. aus Fettsäuren in Mitochondrien gebildet. Acetylcholin wird in der präsynaptischen Zelle in Vesikeln gespeichert und bei Erregung in den synaptischen Spalt freigesetzt. Die Bindung an Acetylcholinrezeptoren der postsynaptischen Membran führt zur Öffnung von Ionenkanälen. Durch das Einströmen von Ionen entsteht ein elektrisches Potential, das als Erregung an die postsynaptische Zelle weitergeleitet wird. Durch das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) wird Acetylcholin gespalten, wodurch seine Wirkung aufgehoben wird.

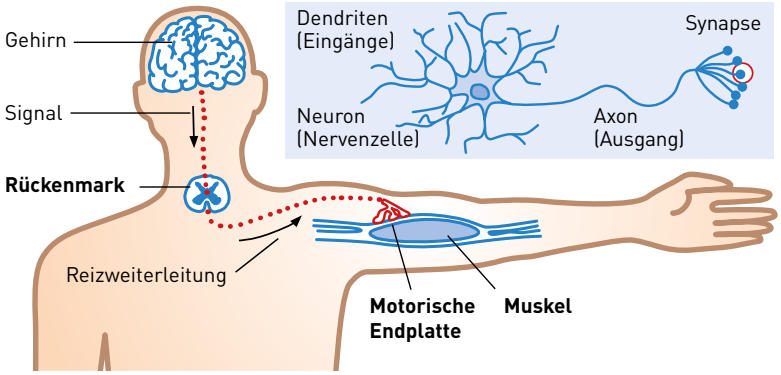


Abb. 3: Synapsen sind Verknüpfungen zwischen zwei Nervenzellen bzw. zwischen Nerven- und Muskelzellen. Über sog. efferente Nervenfasern werden Signale vom Gehirn über das Rückenmark an die Skelettmuskulatur weitergegeben. An der motorischen Endplatte wird die Erregung auf die Muskelfasern übertragen. Dabei dient Acetylcholin als Neurotransmitter. Nervenzellen, die für ihre Funktion von Acetylcholin abhängig sind, werden als cholinerge Neuronen bezeichnet. Cholinerge Neuronen finden sich ebenfalls in großer Zahl im Gehirn.

Cholinerge Neuronen bei Demenzerkrankungen

Bei Demenzerkrankungen kommt es zu degenerativen Veränderungen an wichtigen cholinergen Neuronenpopulationen. Betroffene Teile des Assoziationscortex sind über Synapsen, die Acetylcholin als Neurotransmitter verwenden, efferent mit dem Hippocampus verbunden, der für die Funktion des Gedächtnisses von entscheidender Bedeutung ist. Gewebebiopsien konnten verringerte Acetylcholin-Konzentrationen nachweisen, die mit der Schwere der kognitiven Funktionseinschränkung korrelierten (8, 9). Für die Funktion der neuronalen Signaltransduktion sind bestimmte Neurotransmitter-Konzentrationen erforderlich (10). In der pharmakologischen Therapie der Alzheimer-Demenz werden deshalb Cholinesterase-Hemmer eingesetzt, die die kognitiven Funktionen wirksam verbessern können. Durch die Hemmung der Cholinesterase erhöht sich die Konzentration des Acetylcholins im synaptischen Spalt, sodass die Wirkung des Neurotransmitters an seinem Rezeptor gesteigert wird. Bei der Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern können jedoch deutliche Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Muskelkrämpfe auftreten (11).

Glycerophosphocholin (GPC) bei Demenzerkrankungen

Die Funktion cholinerger Neuronen lässt sich durch eine Steigerung der Acetylcholinsynthese in günstiger Weise beeinflussen. Da Acetylcholin nach Spaltung durch das Enzym Acetylcholinesterase nur teilweise wiederverwendet werden kann, kommt der Bereitstellung des Vorläufermoleküls Cholin eine besondere Bedeutung zu. Cholin ist in den Zellmembranen in Form des Phospholipids Phosphatidylcholin enthalten, welches das mengenmäßig häufigste Membranphospholipid bildet. Phosphatidylcholin besteht aus einem Glycerinrückgrat, das zwei Fettsäureketten und eine Phosphocholin-Gruppe trägt. Über Phospholipasen können die Fettsäureketten entfernt werden, wodurch Glycerophosphocholin (L-alpha-Glycerylphosphorylcholin, Cholinalfoscerat, GPC) entsteht. GPC ist natürlich in Lebensmitteln wie Leber, Fleisch, Haferflocken und Milchprodukten enthalten. Es zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, die Blut-Hirn-Schranke passieren zu können. In cholinergen Neuronen wird GPC über das Enzym Glycerophosphocholin-Diesterase zu freiem Cholin verstoffwechselt, das zur Acetylcholinsynthese zur Verfügung steht (Abb. 4). Da weder Phosphatidylcholin noch freies Cholin die Blut-Hirn-Schranke passieren können, ist GPC vergleichsweise besser geeignet, die Verfügbarkeit von Acetylcholin in den Synapsen zu erhöhen (12). Im Gegensatz zu einer möglichen Pharmakotherapie mit Cholinesterase-Hemmern sind Nebenwirkungen durch die Aufnahme von GPC nicht zu erwarten. Es wurde zudem beschrieben, dass GPC die Wirksamkeit von Cholinesterase-Hemmern verbessern kann (13).

Die Wirksamkeit von GPC bei Demenzerkrankungen konnte in klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden (14). Bei Alzheimer-Demenz konnte dabei eine, gegenüber dem Cholinesterase-Hemmer Donepezil überlegene Verbesserung der kognitiven Funktion aufgezeigt werden (Abb. 5). Die Ausprägung der Symptome wurde dabei anhand des ADAS-Cog-Tests (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognition) eingeschätzt. Dabei zeigen höhere Werte eine deutlichere Symptomatik an. Bei richtiger Lösung aller Aufgaben zu Gedächtnis, Sprache und Orientierung werden 0 Punkte erzielt. 70 Punkte sind das schlechteste Ergebnis. Bei mehr als 10 Punkten wird eine kognitive Einschränkung angenommen. Bei unbehandelten Patienten mit milder bis moderater Alzheimer-Demenz steigt die Bewertung jedes Jahr um durchschnittlich etwa 5,5 Punkte (15). Eine Behandlung gilt als erfolgreich, wenn sie dazu führt, dass sich die kognitiven Funktionen nicht weiter verschlechtern.

Fazit

Degenerative Veränderungen an cholinergen Nervenzellen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Demenzerkrankungen. Es kommt dabei zu einer verminderten Biosynthese des Neurotransmitters Acetylcholin. Über eine medikamentöse Hemmung des Acetylcholin-abbauenden Enzyms Acetylcholinesterase können die Konzentrationen des Neurotransmitters im synaptischen Spalt erhöht werden. Daneben

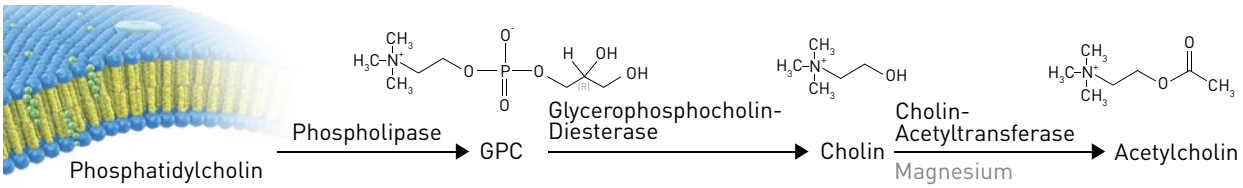


Abb. 4: Phosphatidylcholin, das mengenmäßig prominenteste Phospholipid in Zellmembranen, stellt eine Vorstufe des Neurotransmitters Acetylcholin dar. In den cholinergen Neuronen bildet das in den Zellmenbranen enthaltene Phosphatidylcholin ein Reservoir für die Synthese von GPC, das nach Abspaltung der Fettsäureketten durch Phospholipasen entsteht. Über das Enzym Glycerophosphocholin-Diesterase wird GPC zu freiem Cholin verstoffwechselt, das durch das magnesiumabhängige Enzym Cholin-Acetyltransferase zu Acetylcholin umgebaut wird. Im Gegensatz zu Phosphatidylcholin und Cholin ist GPC in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und die Verfügbarkeit von Acetylcholin in den Synapsen zu erhöhen.

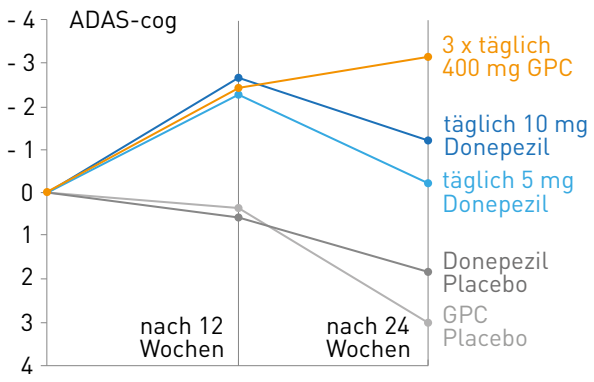


Abb. 5: Vergleich der Wirksamkeit von GPC, dem Cholinesterase-Hemmer Donepezil und Placebo bei Alzheimer-Demenz (14). Die Grafik zeigt die Veränderung des ADAS-cog Ausgangswertes nach 12 bzw. 24 Wochen.

kann die Bereitstellung des Vorläufermoleküls GPC die Syntheserate des Acetylcholins erhöhen. GPC kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und unterstützt die Neurotransmitter-Synthese in entsprechenden Neuronen. Klinische Studien konnten eine signifikante Wirkung bestätigen.

Literatur:

(1) Luck, T., & Riedel-Heller, S. G. (2016). Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland. Der Nervenarzt, 87(11), 1194-1200.

(2) Bickel, H. (2016). Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Informationsblatt 1. Deutsche Alzheimer Gesellschaft eV.

(3) Brinks, R., & Landwehr, S. (2014). Age-and time-dependent model of the prevalence of non-communicable diseases and application to dementia in Germany. Theoretical population biology, 92, 62-68.

(4) Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Frontiers in human neuroscience, 3, 31. Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Frontiers in human neuroscience, 3, 31.

(5) Song, S., Sjöström, P. J., Reigl, M., Nelson, S., & Chklovskii, D. B. (2005). Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. PLoS biology, 3(3), e68.

(6) Martin-Ruiz, C., Court, J., Lee, M., Piggott, M., Johnson, M., Ballard, C., ... & Perry, E. (2000). Nicotinic receptors in dementia of Alzheimer, Lewy body and vascular types. Acta Neurologica Scandinavica, 102, 34-41.

(7) Maurer, S. V., & Williams, C. L. (2017). The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells. Frontiers in immunology, 8, 1489.

(8) Bartus, R. T., Dean, R. 3., Beer, B., & Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science, 217(4558), 408-414.

(9) Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 66(2), 137-147.

(10) Kuffler, S. W., & Yoshikami, D. O. J. U. (1975). The number of transmitter molecules in a quantum: an estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neuromuscular synapse. The Journal of physiology, 251(2), 465-482.

(11) Birks, J. S., & Harvey, R. J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of systematic reviews, (6).

(12) Sangiorgi, G. B., Barbagallo, M., Giordano, M., Meli, M., & Panzarasa, R. (1994). α-Glycerophosphocholine in the Mental Recovery of Cerebral Ischemic Attacks. Annals of the New York Academy of Sciences, 717(1), 253-269.

(13) Scapicchio, P. L. (2013). Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia?.International Journal of Neuroscience,123(7), 444-449.

(14) Parnetti, L., Mignini, F., Tomassoni, D., Traini, E., & Amenta, F. (2007). Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation?. Journal of the neurological sciences, 257(1-2), 264-269.

(15) Ito, K., Corrigan, B., Zhao, Q., French, J., Miller, R., Soares, H., ... & Fullerton, T. (2011). Disease progression model for cognitive deterioration from Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database. Alzheimer's & Dementia, 7(2), 151-160.

Autor:
Philipp Gebhardt
MitoTherapie
p.gebhardt@mitotherapie.de
www.mitotherapie.de