€ 20,00

Sonderdruck
2020 bis 2025

OM & Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für Ärzte, Heilpraktiker, Apotheker, Therapeuten und Patienten



Dr. med. Matthias Kraft – Gesammelte Texte von 2020/Nr. 173 bis 2025/Nr. 193

Dr. med. Olaf Katzler, Dr. med. Kurt Mosetter, Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer,
Dr. med. dent. Sarah Schomberg, Michael Ullrich

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin
International Journal of orthomolecular and related medicine
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

Inhaltsverzeichnis

3 Sekundäre Pflanzenstoffe in der Prävention von Krebserkrankungen – von der Zelle zum Organismus
OM & Ernährung 2020 | 173

14 Carnitin – Therapeutische Optionen in der Medizin mit besonderem Fokus auf Tumorerkrankungen
OM & Ernährung 2021 | Sonderheft Onkologie II

27 Opioide, das Immunsystem und der Darm – Freunde oder Feinde?
OM & Ernährung 2021 | Sonderheft Darm III

48 Ernährungstherapie beim duktalen Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) – what matters?
OM & Ernährung 2021 | 177

64 Artemisinin und dessen Derivate in der Krebstherapie: nur Ferroptose oder doch mehr?
OM & Ernährung 2022 | 181

72 Veränderung der Tumormikroumgebung (TME) im Rahmen einer Hyperthermie
OM & Ernährung 2023 | 183

79 Stellenwert der hochdosierten intravenösen Vitamin-C-Gabe in der Tumortherapie
OM & Ernährung 2023 | Sonderheft Vitamin C

90 Stellenwert von Cordycepin in der Tumortherapie und bei SARS-CoV-2
OM & Ernährung 2023 | 184

106 Melatonin – nur ein Schlafhormon, oder doch mehr? (Teil 1)
OM & Ernährung 2024 | 186

117 Melatonin in der Tumortherapie – eine Option? (Teil 2)
OM & Ernährung 2024 | 187

136 Neurodegeneration, Neuroprotektion und Neuro-Reprogrammierung: mehr als nur Melatonin (Teil 3)
OM & Ernährung 2024 | 188

168 Das Potential von Melatonin, Berberin und voll ozonisiertem Olivenöl in der Zahnheilkunde
OM & Ernährung 2024 | Sonderheft Ganzheitliche Zahnmedizin

176 Melatonin, das Mikrobiom und die Ernährung – eine „Star Alliance"?
OM & Ernährung 2024 | 189

192 Curcumin: altbekanntes Naturheilmittel in innovativer, neuer Darreichungsform
OM & Ernährung 2025 | 190

203 Integrative Krebstherapie: facettenreich, innovativ und fachübergreifend denken – im Netzwerk sind wir stark (Teil 1 von 3)
OM & Ernährung 2025 | Sonderheft Onkologie III

213 Integrative Krebstherapie (Teil 2 von 3)
OM & Ernährung 2025 | 190

223 Integrative Krebstherapie (Teil 3 von 3)
OM & Ernährung 2025 | 191

244 Phytotherapeutika in der Behandlung von Menopause-Beschwerden
OM & Ernährung 2025 | 193

Sekundäre Pflanzenstoffe in der Prävention von Krebserkrankungen – von der Zelle zum Organismus

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Tumorerkrankungen sind, nach kardiovaskulären Erkrankungen, weltweit die inzwischen zweithäufigste Todesursache und stellen nicht nur medizinisch, sondern auch sozioökonomisch eine große Herausforderung dar. Etwa 9 Millionen Menschen sterben jährlich an Krebserkrankungen. Dies macht ca. 13 % aller Sterbefälle weltweit aus *[1]*.

Tumorzellen entziehen sich den physiologischen Kontrollmechanismen des Körpers mit der Konsequenz einer unkontrollierten, raschen Zellteilung. Je nach Ursprungsgewebe unterscheidet man mehr als 100 verschiedene Tumorentitäten. Karzinome, deren Ursprungsgewebe das Epithel ist, machen über 90 % der Tumorerkrankungen aus. Hierzu zählen unter anderem Karzinome des Gastrointestinaltraktes (u.a. Kolon, Magen, Pankreas), der Lunge, der Brust, der Prostata sowie der Schilddrüse. Lymphome und Leukämien entstehen aus dem blutbildenden Gewebe und den immunkompetenten Zellen, Sarkome aus dem Bindegewebe (Knochen, Knorpel, Fettgewebe, Muskeln, Nervenzellen). Keimzelltumore entstehen hingegen aus pluripotenten Stammzellen der Hoden und der Ovarien *[2–4]*.



© peterschreiber.media/AdobeStock

Die Komplexität, Variabilität und Heterogenität fortgeschrittener Krebserkrankungen unterstützen den rationalen Ansatz, die selbigen bereits frühzeitig zu erkennen, oder noch besser, ihre Entstehung zu verhindern. Bereits die Lehre von Hippokrates (470–360 v. Chr.) hat uns den Weg aufgezeigt, dass die Ernährung in der Salutogenese (Entwicklungs- und Erhaltungsprozess von Gesundheit) eine wesentliche Rolle spielt.

Im Folgenden sollen mögliche Wege in der Krebsprävention mit Fokus auf pflanzliche Nahrungsmittel, deren biologisch wirksame Inhaltsstoffe und ihre zellulären Wirkmechanismen aufgezeigt werden. Hintergrund ist, dass sich unser Körper über Jahrtausende evolutionär Nahrungsbestanteile zu Nutzen gemacht hat, um sich vor schädlichen Einflüssen (exogenen und endogenen Noxen) zu schützen.

Prävention von Krebserkrankungen – Hintergedanken

Bei der Frage nach dem Einsatz von Substanzen zur Vorbeugung von Krebserkrankungen sollte zunächst die Frage geklärt werden, welche Menschen ein hohes oder geringes Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung aufweisen – wer profitiert also am meisten von einer Prävention. Der Grund dieser Überlegung ist naheliegend: wir alle wissen aus eigener Erfahrung nur zu gut, dass der Mensch ein Gewohnheitstier ist. Erst der notwendige Druck führt bei den meisten Menschen zum Umdenken und zu einer Veränderung des Lebensstils, insbesondere auch mit Blick auf ein gesundes Ernährungsverhalten. Dies hängt unter anderem auch von dem zu erwartenden Leidensdruck ab, den eine Erkrankung, wenn Sie denn einmal eingetreten ist, mit sich bringt. Diese Tatsache spielt jedoch in der Akzeptanz und Adhärenz zu einer präventiven Therapiestrategie eine entscheidende Rolle.

Auch das Auftreten von Nebenwirkungen wird bei präventiven Therapieansätzen – die Zielgruppe ist an sich ja gesund und kein Patient – deutlich schwerer wiegen als bei der Behandlung von manifesten, zum Teil auch lebensbedrohlichen Erkrankungen wie z. B. Tumorerkrankungen. In der Therapie dieser Erkrankungen werden Nebenwirkungen verständlicherweise durchaus bereitwillig und billigend in Kauf genommen, wenn die Evidenz für die Wirksamkeit der eingesetzten Substanzen groß genug ist. Nicht jedoch im Rahmen einer Prävention. Hier sind Nebenwirkungen gänzlich unerwünscht und kontraproduktiv für die Therapietreue. Acetylsalicylsäure ist ein gutes Beispiel für die Vorbeugung von (Krebs-) Erkrankungen durch chemisch definierte Substanzen (Chemoprävention). Es ist günstig, ausreichend gut untersucht und wird aus diesem Grunde in der Medizin zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse und auch zur Tumorprävention sehr häufig eingesetzt (übrigens nicht selten auch bei Menschen ohne erhöhtem Risikoprofil). Das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. Geschwürsbildung im Gastrointestinaltrakt, erhöhtes Blutungsrisiko) spielt hier

auf Grund der breiten Akzeptanz in der Bevölkerung meist eine untergeordnete Rolle.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen ist der Einsatz von bioaktiven Substanzen aus Nahrungsmitteln zur Vorbeugung von Erkrankungen und somit zur Gesunderhaltung sehr vielversprechend. Es wird langläufig davon ausgegangen, dass natürliche Substanzen kein, oder nur ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen – also das Risiko für unvorhersehbare Ereignisse gering ist. Zudem sind pflanzliche Heilmittel, Mikronährstoffe und sekundäre Pflanzenstoffe zumeist weder verschreibungspflichtig noch erstattungsfähig. Sie sind ubiquitär käuflich. In diesem Zusammenhang sollte jedoch einschränkend und kritisch darauf hingewiesen werden, dass die Wirksamkeit einer biologisch aktiven Substanz auf Veränderungen von Stoffwechselvorgängen im Organismus beruht, sonst würde Sie keine Wirkung erzielen. Dies birgt somit immer auch die Gefahr von Nebenwirkungen und unerwünschten Wirkungen. Wie Paracelsius bereits sagte: „dosis facit venenum" – die Dosis macht das Gift. Beispielhaft seien hier die Tollkirsche, Röntgenstrahlen und Wein genannt. Die Tollkirsche (Atropa Belladonna) wurde früher in Unkenntnis des darin enthaltenen Wirkstoffes Atropin benutzt, um die Pupillen zu erweitern. Wein mit seinen multiplen „gesundheitsfördernden" sekundären Pflanzenstoffen hat eben bekanntermaßen gesundheitsschädigende Wirkung bei übermäßigem Genuss.



Die Ergebnisse vieler Beobachtungsstudien, welche über die letzten Jahre erhoben wurden zeigen alle, dass ein gesunder Lebensstil wesentlich zur Salutogenese beiträgt und somit der Krebsentstehung sowie der Progression von Krebserkrankungen vorbeugen kann. Adipositas, falsche Ernährungsgewohnheiten (energiedicht/hochkalorisch, ballaststoffarm, arm an Omega-3-Fettsäuren) und fehlende oder geringe körperliche Bewegung sind für bis zu 30–40% der Krebsfälle verantwortlich. Insbesondere fehlende Bewegung scheint, unabhängig vom Aktivitätsgrad, eindeutig der Entwicklung verschiedener Tumorentitäten wie dem kolorektalen Karzinom, dem Endometrium- und Ovarialkarzinom sowie dem Brustkrebs Vorschub zu leisten *[5–10]*. Epidemiologische und experimentelle Studien zeigen überzeugend, dass eine gesunde Ernährungsweise mit einem hohen Anteil an Früchten und Gemüse sowie Omega-3-Fettsäuren die Entstehung von chronischen sowie Krebserkrankungen verhindern kann. Diese Erkenntnis wird dadurch bergründet, dass Obst und Gemüse reich an sekundären Pflanzennährstoffen, also bioaktiven Substanzen, sind. Diese spielen eine wichtige Rolle als Antioxidantien (neutralisieren freie Radikale) und wirken entzündungshemmend *[11–15]*.
Im Folgenden soll auf Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, die diese Eigenschaften und die zugrunde liegenden Regulationsmechanismen erklären können, näher eingegangen werden.

Sekundäre Pflanzennährstoffe, Entzündungsprozesse und Tumorerkrankungen

Auf Grund ihrer komplexen chemischen Struktur können bioaktive Substanzen an verschiedenen Schritten in der Krebsentstehung ansetzen und das Fortschreiten von Tumorerkrankungen beeinflussen. Wie bereits erwähnt fungieren sie als Radikalfänger. Sie greifen jedoch auch direkt oder indirekt in die regulierte Zellteilung (den Zellzyklus) ein, verändern DNA-Reparaturmechanismen und fördern die Apoptose, also den programmierten Zelltod *[16–21]*.
Sekundäre Pflanzenstoffe beeinflussen chronische Entzündungsprozesse, welche einen wesentlichen Einfluss auf eine Tumorentstehung haben *[22]*. Entzündungsprozesse im Körper werden fein reguliert und durch inzwischen sehr gut charakterisierte Stoffwechselwege in der Zelle aktiviert oder gehemmt. Die Aktivierung zweier zentraler, intrazellulärer Signaltransduktionswege der Entzündungskaskade ist hier hervorzuheben, nämlich die Aktivierung von NF-κB (nuclearfactorkappa B) und STAT-3 (signaltransduer and activator of transcription 3). NF-κB und STAT-3 regulieren aber auch die Expression von Genen, welche mit dem Wachstum von Tumorzellen (Apoptose, Zellteilung) sowie dem Tumorwachstums in das umgebende Gewebe (Invasion) und der Gefäßneubildung (Angiogenese) und somit der Metastasierung von Tumorzellen eng verbunden sind *[23, 24]*.
Als Beispiel sollen hier die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen angeführt werden. Bei Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms im Rahmen einer chronisch aktiven Entzündung der Darmschleimhaut. In Gewebeproben aus dem Dickdarm (Kolonbiopsien) dieser Patienten konnte

gezeigt werden, dass NF-κB und STAT-3 überexprimiert werden. In den Zellen lassen sich gleichzeitig deutlich verminderte Konzentrationen an Radikalfängern (antioxidative Abwehrmechanismen) nachweisen *[25]*.

Die Aktivierung chronischer Entzündungsvorgänge, insbesondere auch durch NF-κB, erhöhen die Spiegel freier Sauerstoffradikale in den Zellen (intrazellulärer oxidativer Stress). In Verbindung mit einer gleichzeitig verminderten Konzentration an Radikalfängern in der Zelle werden so die Entstehung und das Fortschreiten von Tumorerkrankungen begünstigt. Die Hemmung dieser beiden pro-entzündlichen Signaltransduktionswege durch phytochemische Substanzen wäre somit ein eleganter und vielversprechender Ansatz, über die Hemmung chronischer Entzündungsprozesse einer Tumorentstehung und auch dem Fortschreiten einer solchen entgegenzuwirken. Die Grundlagenforschung liefert hierzu eine Fülle an Belegen. In-vitro-Studien an Zelllinien und Daten aus Versuchen im Tiermodell weisen immer wieder und konsistent darauf hin, dass bioaktive Nahrungsbestandteile dieses Potential besitzen *[26]*. Als bekanntes Beispiel weisen in diesem Zusammenhang in vitro erhobene Daten darauf hin, dass Polyphenole aus Trauben und Wein dazu führen, dass bösartige Brustzelllinien unter dem Einfluss dieser Polyphenole sterben, gesunde Zelllinien jedoch überleben *[27]*.

Eng verbunden mit Entzündungsreaktionen ist, wie bereits ausgeführt, die Bildung freier Sauerstoffradikale in den Zellen. Normalerweise steht der Bildung freier Sauerstoffradikale in Zellen eine geregelte Armada von Radikalfängern entgegen, welche einem Zellschaden und DNA-Schädigungen, entgegenwirken. Die Regulation auf zellulärer Ebene ist sehr subtil und gut untersucht. Die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale durch zellschädigende Umweltgifte (exogene Noxen) jeglicher Art (z. B. Nikotin, Alkohol, Stress, Strahlung, Dehydratation, chemische Substanzen) führt zu einem vermehrten oxidativen Stress in den Zellen. Durch die dadurch bedingte fortschreitende chronische Entzündungsreaktion kommt es zu einer Schädigung des Erbguts (DNA) und der Zellen. Da die Reparaturmechanismen ebenfalls nicht mehr optimal funktionieren, wird die Entstehung von Tumoren getriggert *[28]*.

Antioxidantien wirken diesem Prozess effektiv entgegen. Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Nüsse und Vollkorngetreide enthalten große Mengen an Antioxidantien. Zu diesen zählen Vitamine (E, C, D), Polyphenole (Flavonoide wie Quercetin, Catechin, Naringenin und Anthocyane wie Zuckerderivate von Cyanidin, Pelargonidin, Pentunidin, Peonidin und Malvidin), Karotinoide, und essentielle Spurenelemente wie Zink und Selen (als Kofaktoren für Stoffwechselvorgänge). Es konnte in epidemiologischen Studien gezeigt werden, dass der Verzehr von Nahrungsmitteln reich an Vitamin E, C und Karotinoiden die Häufigkeit des Auftretens von Tumoren im Bereich des Kopf-Halses, des Magens, der Lunge sowie der Brust senken konnte *[29–31]*.

Zudem gibt es Hinweise, das Flavonoide aus Erdbeeren freie Sauerstoffradikale abfangen, damit eine DNA-Schädigung eindämmen und somit das Risiko für die Entwicklung von Krebserkrankungen senken können *[32]*. Das z. B. in Kohlgemüse enthaltene Polyphenol Sulforaphan, welches im Körper aus Glucoraphinin gebildet wird, ist ebenfalls gut untersucht. Sulforaphan weist ein großes antioxidatives Potential auf *[33–38]*. Diese in vitro erhobenen Erkenntnisse werden durch epidemiologische Studien am Menschen gestützt. Je höher der Verzehr an Gemüse (Kreuzblütler, z. B. Brokkoli, Kohl- und Krautgemüse), desto weniger Krebserkrankungen treten auf. Dies gilt insbesondere für solide Tumore der Lunge, des Pankreas, der Harnblase, der Schilddrüse, der Prostata wie auch der Haut und des Magens *[39]*. In diesem Kontext ist weiterhin erwähnenswert, dass Brokkoli reich an dem Spurenelement Selen ist, welchem ebenfalls antioxidative und entgiftende Eigenschaften zugeschrieben werden *[40]*. Auch Polyphenole aus Früchten wirken entzündungshemmend. Sie hemmen die Bildung von Botenstoffen des Immunsystems, den Zytokinen und Chemokinen, und wirken somit entzündungshemmend *[41–46]*. Sekundäre Pflanzenstoffe aus Beeren unterdrücken ebenfalls die Bildung (Expression) wichtiger Botenstoffe des Immunsystems. Hierzu zählt der zentrale Botenstoff des Immunsystems, der Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF-α). TNF-α aktiviert u.a. ein weiteres zentrales Enzym von Entzündungsreaktionen, die Cyclooxygenase-2 (COX-2). Die Hemmung von Cyclooxygenasen stellt ein Wirkprinzip bekannter Medikamente dar, den nicht-steroidalen Antirheumatika (NASAR) wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure und Diclofenac. Durch eine verminderte Produktion von TNF-α und somit auch COX-2 können sekundäre Pflanzennährstoffe die Effekte dieser Medikamentengruppe imitieren *[44]*.

Sekundäre Pflanzenstoffe und Entgiftungsvorgänge

Xenobiotika wie Farbstoffe, Pestizide und chlorierte Lösungsmittel, aber auch Medikamente und Umweltgifte, werden – insbesondere im gelösten Zustand – in unserem Körper gespeichert. Sekundäre Pflanzenstoffe können die Entstehung von Tumoren dadurch unterbinden, dass sie Biokatalysatoren (Enzyme) aktivieren, welche in der Lage sind, Xenobiotika unschädlich(-er) zu machen. Hierzu zählen vor allem Phase-I-Enzyme (Umwandlungsreaktion) und Phase-II-Enzyme (Konjugationsreaktion) der Entgiftung. In der Phase I wirken Enzyme, welche Substrate durch Oxidation (Übertragung eines Sauerstoffmoleküls),

Reduktion und Hydrolyse verändern. Hierzu werden funktionelle Gruppen an die Ausgangssubstanz angehängt oder freigelegt. Eine bekannte Gruppe von Enzymen der Phase I ist das Cytochrom-P450-System, welches insbesondere auch an der Umwandlung (Metabolisierung) von Medikamenten beteiligt ist. In der Phase II werden an die so umgewandelten Stoffe weitere chemische Gruppen „angehängt", also konjugiert, um sie ausscheidungsfähig zu machen. Dies bewirken Transferasen, wie die Glutathion-S-Transferase oder die UDP-Glucuronyl-Transferase *[45]*.

Der sekundäre Pflanzenstoff Sulforaphan, ein Senföl-Glykosid, welches vor allem in Brokkoli vorkommt, aktiviert die Enzyme der Phase II und fördert somit Entgiftungsvorgänge. In vitro Daten und Tiermodelle belegen darüber hinaus, dass Sulforaphan über weitere Botenstoffe (Caspase-3 und Cytochrom C) den programmierten Zelltod von Tumorzellen induziert und somit eine Schrumpfung von Tumoren begünstigt *[46, 47]*.

Sekundäre Pflanzenstoffe – Wirkung auf den Zellzyklus

Bei der Entstehung von Tumorerkrankungen sind nicht nur freie reaktive Sauerstoffradikale, chronische Entzündungsreaktionen und Entgiftungsvorgänge von Umweltnoxen relevant. Insbesondere auch den Störungen im Zellzyklus wird eine bedeutende Rolle bei der Entstehung bösartiger Erkrankungen zugeschrieben. Der Zellzyklus (G1, S, G2 und M-Phase), mit dem Ziel der Verdopplung in zwei Tochterzellen, wird durch ein Kontrollsystem, an dem Zykline und zyklinabhängige Kinasen (CDK) beteiligt sind, strengstens geregelt. Der Zellzyklus kann an jeder Stelle des Zyklus gehemmt oder beschleunigt werden. Fehler in der Regulation können zu unreguliertem Wachstum und somit zur Tumorentstehung führen.

Es verdichten sich die Hinweise, dass sekundäre Pflanzenstoffe durch aktives Eingreifen in den Zellzyklus wirksame Kandidaten für eine Prävention von Tumorerkrankungen darstellen.

Beerenobst z. B. ist in der Lage, einen Stopp des Zellzyklus in der G1-Phase zu induzieren *[48]*.

Auch Flavonoide (v.a. Hesperetin und Naringenin) sowie die Gruppe der Limonoide (Bitterstoffe) aus Zitrusfrüchten können den Zellzyklus auf Höhe der S- und G2/M-Phase blockieren. Das gleiche gilt für limonoide Säuren und limonoide Glykoside wie Sitosterol *[49–51]*. Weitere Flavonoide wie z. B. Genistein, Quercetin, Daidzein, Luteolin, Kaempferol, Apigenin und Epigallocatechin entfalten Ihre Wirkung über eine Blockade der zyklinabhängigen Kinasen (CDK) und arretieren die Zellteilung in der G1-(CDK2) oder G2-(CDK1) Phase *[52, 53]*. In vitro Daten von Phenylisothiocyanaten aus Kreuzblütlergewächsen (Kohl- und Krautarten, grüne Blattsalate, Kresse, Rettich, Radieschen etc.) belegen, dass auch die in diesen enthaltenen sekundären Pflanzenstoffe durchaus in der Lage sind, zu einem Stopp des Zellzyklus zu führen. Phenylisothiaocyanate induzieren zudem den programmierten Zelltod, also die Apoptosevon Tumorzellen. Dies konnte für Zelllinien von Lungenmetastasen gezeigt werden. Curcumin, ein Inhaltsstoff aus der Sprossachse des Gelben Ingwers (Curcuma longa), zeigte ebenfalls in vitro Effekte auf den Zellzyklus von pankreatischen Tumorzellen. Es blockierte die Zellteilung in der G2/M-Phase *[54–57]*.



© Olga Che/AdobeStock

Sekundäre Pflanzenstoffe und der Stoffwechsel von Tumorzellen

Tumorzellen nutzen vornehmlich Glukose für ihren Energiestoffwechsel, welchen sie durch Glykolyse gewinnen. Die Glykolyse (Abbau von Zuckermolekülen) findet im Zytosol der Zelle sowohl unter anaeroben, als auch aeroben Bedingungen statt. Dabei wird Glukose schrittweise zu Pyruvat abgebaut. In Tumorzellen und unter anaeroben Bedingungen wird das Pyruvat weiter zu Milchsäure (Laktat) verstoffwechselt. Diese Milchsäure akkumuliert und hemmt die T-Zell abhängige, spezifische Immunantwort, was dem Immunsystem die Zerstörung von Tumorzellen erschwert *[58]*.

Das Enzym Laktat-Dehydrogenase A (LDH-A) benutzt Laktat zur Energiegewinnung und für die Regenerierung von Nikotinamidadenindinukleotid (NAD+), einem sehr wichtigen Coenzym, welches dem Organismus u.a. als Oxidationsreserve (Wasserstoffakzeptor) dient. LDH-A wird in bestimmten Tumoren überexprimiert, wie im Nierenkarzinomen, im Brustkrebs sowie in Magen- und Kopf-Hals-Tumoren und führt so zu erhöhten Milchsäurespiegeln. Dies liegt an einem bestimmten Enzym, welches „Hypoxie induzierbare Faktor 1α (HIF-1α)" genannt wird. HIF-1α reguliert die Glykolyse in Tumorzellen über LDH-A. Die Aktivierung von HIF-1α führt weiterhin zu einer vermehrten Expression von Genen, die den Glukosetransport und

den Glukosestoffwechsel beeinflussen und die Laktatspiegel erhöhen. Darüber hinaus führt die Aktivierung von HIF-1α zu einer verminderten Aktivität des Pyruvat-Dehydrogenase Komplexes, einem wichtigen Enzymkomplex im Glukosestoffwechsel *[59–61]*. Flavone und Isoflavone des Hühnerblut-Stengels (Spatholobus suberectus) sowie Epigallactocatechin und Curcumin sind potente Inhibitoren der LDH-A Aktivität und führen zu einem programmierten Zelltod (Apoptose)sowie einer Blockierung des Zellzyklus in der S-Phase von Tumorzelllinien in vitro *[62–64]*.



Der Einsatz von sekundären Pflanzennährstoffen scheint somit ein sehr viel versprechender Ansatz, um ein Tumorwachstum auf Ebene des Zellzyklus zu blockieren. Zudem weisen die Daten darauf hin, dass durch die Hemmung der Laktatbildung die zuvor gestörte T-Zell abhängige Immunantwort normalisiert werden kann. Eine normale T-Zell-Funktion ist sehr wichtig für die Zerstörung von Tumorzellen durch aktivierte zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen.

Sekundäre Pflanzennährstoffe und Ribonukleinsäuren

Wie zuvor bereits angesprochen hemmen bioaktive sekundäre Pflanzenstoffe die Tumorentstehung durch Interaktion mit vielen, in vitro gut charakterisierten Stoffwechselprozessen. Diese geschieht durch Veränderung der Expression von Genen, durch eine Beeinflussung des Zellzyklus und somit der Zellteilung wie auch der Ausbreitung von Tumorzellen im Gewebe (Migration und Invasion) *[65]*.

Ein weites und sehr spannendes Feld der derzeitigen Forschung mit sekundären Pflanzennährstoffen fokussiert sich auf die direkte Interaktion von sekundären Pflanzennährstoffen mit bestimmten Ribonukleinsäuren (RNA). Die Expression von Genen wird auf transkriptioneller (Umschreiben der DNA in die mRNA) und post-transkriptioneller Ebene reguliert. Die post-transkriptionelle Kontrolle reguliert die Umwandlung einer vorläufigen massenger Ribonukleinsäure (Primärtransskript der mRNA) in eine endgültige, reife mRNA, die dann umgeschrieben wird. Wesentliche bekannte Regulatoren dieser Prozesse sind RNA-bindende Proteine (RBPs) und nicht-kodierende RNAs (führen nicht zu einer Proteinbildung), insbesondere microRNAs (miRNAs) in höheren Eukaryonten und kleine nicht-kodierende RNAs (sRNAs) in Bakterien *[66]*.

MicroRNAs gehören zu den am häufigsten vorkommenden nicht-codierenden, regulatorisch wirkenden Ribonukleinsäuren bei allen Spezies, vom Menschen bis zum Virus. Sie nehmen eine Schlüsselrolle bei der post-transkriptionellen Steuerung der normalen Zellphysiologie ein, mit dem Ziel des „fine-tunings". Sie sind die „bigplayer" in der Genregulation und nehmen Einfluss auf die Zellentwicklung, die Zelldifferenzierung, den Stoffwechsel, die Stammzellbiologie, die Zellteilung wie auch den programmierten Zelltod, die Apoptose. Nicht kodierenden Ribonukleinsäuren wird aus diesem Grund eine Schlüsselrolle bei der Tumorentstehung zugeschrieben *[66–69]*.

Sekundäre Pflanzenstoffe interagieren direkt mit diesen microRNAs. Hierzu zählen vor allem die sekundären Pflanzenstoffe Curcumin, Resveratrol, Genistein und Epigallactochiningallactol (EGCG), aber auch Sulforaphan, Quercetin und Silymarin. Es gibt viele Hinweise, dass diese sekundären Pflanzenstoffe das Expressionsprofil von microRNAs direkt beeinflussen, vor allem unter pathologischen Bedingungen wie bei Krebserkrankungen *[70, 71]*. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomzelllinien mit unterschiedlichensekundären Pflanzenstoffen einen deutlichen Einfluss auf die miRNA Spiegel hatten, vor allem auch Curcumin *[72, 73]*.

Weitere Studien mit Resveratrol, Genistein und Curcumin (u.a. beim Prostatakarzinom) belegen, dass die miRNAExpression durch sekundäre Pflanzenstoffe direkt beeinflusst wird und somit Tumorzellen wirksam und gezielt in Ihrem Wachstum gehemmt werden *[74–79]*.

Sekundäre Pflanzenstoffe und „real-lifedata“

In den 80er Jahren entstand das Konzept, dass Nahrungsbestandteile relevant die Krebsentstehung verhindern können. Studienergebnisse lieferten Hinweise darauf, dass bestimmte Vitamine wie Vitamin E, Spurenelemente wie Selen sowie sekundäre Pflanzenstoffe wie α-Tocopherol effiziente Sauerstoffradikalfänger sind und so die Krebsentstehung verhindern können *[80–82]*.

Die initialen epidemiologischen Studienergebnisse zeigten, dass diese Hypothese vor allem bei Menschen mit einem Mangel an diesen Nährstoffen aufrecht erhalten werden konnte *[83–85]*. Dies bestätigte sich insbesondere auch in Studien zum Magenkrebs und Speiseröhrenkrebs. Hier zeigte sich durch die Supplementierung mit α-Tocopherol, β-Carotin und Selen eine Reduktion der Mortalität auf dem Boden eines Magenkrebses um 21% und eine Reduktion der Gesamtmortalität um 13% *[84]*. Auch in verschachtelten Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass die Serumspiegel an α-Tocopherol und Selen bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs deutlich erniedrigt waren und invers mit der Krankheitsinzidenz korrelierten *[86, 87]*. In einer follow-up-Langzeitstudie bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs konnte gezeigt werden, dass durch eine Anreicherung der Ernährung mit α-Tocopherol, β-Carotin und Selen auch noch nach 10 Jahren positive Effekte nachweisbar waren. Dies zeigte sich vor allem bei jungen Patienten unter 55 Jahren und in frühen Stadien der Erkrankung *[88]*. Diese Beobachtungen unterstützen auch die Daten aus der Arbeit von Li et al. *[84]* sowie Daten aus einem Tiermodell, welche auch hier positive Effekte für Vitamin E und Selen vor allem in frühen Stadien des Ösophaguskarzinoms zeigen konnten *[89]*.

Gegner des Einsatzes von sekundären Pflanzenstoffen zitieren immer wieder Studien, die keinen oder sogar einen negativen Effekt auf die Tumorentstehung durch Antioxidantien zeigten. Insbesondere die Finnische ATBC Studie war irritierend, da sie bei den mit β-Carotin supplementierten starken Rauchern eine erhöhte Inzidenz an Lungenkrebs nachwies. Erstaunlicherweise sank jedoch in der gleichen Studie das Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms *[90]*. Ebenso konnte in der CARET Studie gezeigt werden, dass das Lungenkrebsrisiko bei der Einnahme von Vitamin A in Kombination mit Vitamin D wohl reduziert ist. Dies zeigt, dass für die Modifikation von Stoffwechselprozessen im Körper eine einzelne Substanz häufig nicht ausreicht und insbesondere die Wirksamkeit von Vitamin A an die Anwesenheit von Vitamin D gebunden ist *[91]*.

Die Supplementierung mit Selen führt zu einer Reduktion des Risikos an einem Prostatakarzinom zu erkranken in der Subgruppe mit Selenmangel, aber nicht in der Gruppe mit normalen Selenspiegeln *[92]*. Diese Daten führten zu einer groß angelegten Studie, dem „Selen und Vitamin E cancerprevention Trial (SELECT)“. Durch die Gabe von 200 µg Selen (hier L-Selenmethionin) in Kombination mit 400 mg Vitamin E 2 x tgl. konnten die erhofften Effekte auf eine Senkung der Tumorinzidenz nicht nachgewiesen werden *[93, 94]*. Auch in weiteren Studien konnte der erhoffte Effekt einer Supplementierung von Vitamin E, auch in Kombination mit Vitamin C auf eine Hemmung der Tumorentstehung nicht nachgewiesen werden *[95]*.

Zusammenfassung

Die Daten der Grundlagenforschung liefern immer mehr Hinweise, dass sekundäre Pflanzennährstoffe wichtig in der Regulation vielfältiger Stoffwechselprozesse im Organismus sind. Die Komplexität dieser Einflüsse auf zellulärer Ebene ist genauso spannend wie auch verwirrend. Es ist schwierig, In-vitro-Daten und Daten aus Tiermodellen auf den Menschen und das wahre Leben zu übertragen. Jeder Mensch ist genetisch ein Individuum und kann so auf sekundäre Pflanzenstoffe unterschiedlich reagieren. Das Mikrobiom des menschlichen Darmes ist ebenfalls individuell, beeinflusst jedoch maßgeblich die Aufnahme von Nährstoffen. Die Aufnahme und Bioverfügbarkeit sekundärer Pflanzennährstoffe ist somit individuell. Studien am Menschen berücksichtigen häufig zudem nicht, ob ein Mikronährstoffmangel bei den Teilnehmern vor der Supplementierung bereits vorlag. Dies beeinflusst jedoch die Ergebnisse. Die komplexe Interaktion gleichzeitig aufgenommener verschiedener sekundärer Pflanzennährstoffe mit Stoffwechselvorgängen im Organismus und untereinander ist noch wenig untersucht – und ist praktisch extrem schwierig umsetzbar oder besser fast unmöglich. Das Ausmaß und der Einfluss exogener Noxen (wie Rauchen, Bewegungsmangel, berufliche Exposition exogener Kanzerogene etc.), die bei jedem Individuum unterschiedlich sind, beeinflussen die Wirksamkeit von sekundären Pflanzenstoffen und somit den Ausgang von Studien. Ein sekundärer Pflanzenstoff aus verschiedenen Pflanzen kann im Organismus unterschiedliche Wirkungen entfalten. Aus Kosten- und Zeitgründen ist es nahezu unmöglich, sekundäre Pflanzenstoffe in Studien am Menschen präventiv oder in frühen Stadien der Krebsentstehung zu untersuchen. Vielmehr müssen wir auf Surrogatparameter und Biomarker zurückgreifen, um deren Einfluss auf die Krebsentstehung abzuleiten. In diesem Zusammenhang sind Kreuzblütler (Sulforaphan) und grüner Tee (Polyphenole) zu nennen,

welche in epidemiologischen Studien konsistente Daten liefern. Leider stehen nur wenige Surrogatparameter zur Messung der Versorgung mit sekundären Pflanzenstoffen zur Verfügung.

All diese Überlegungen können eine Erklärung für konträre Daten sein, die bezüglich der präventiven Eigenschaften von sekundären Pflanzennährstoffen im Rahmen wissenschaftlicher Studien am Menschen erhoben werden. Auch der Versuch, durch Metaanalysen eine Evidenz für oder gegen die Supplementierung mit bestimmten sekundären Pflanzenstoffen zu schaffen, sind auf Grund der oben aufgeführten Komplexität und der Schwierigkeiten, Störfaktoren (Confounder) in den Studien auszuschließen oder für diese zu adjustieren, nicht wirklich aussagekräftig. In weiteren Untersuchungen zu diesem Thema scheint es wichtig, neue Untersuchungsmethoden, die in diesem Zusammenhang vielversprechend sind, in die Studien einfließen zu lassen. Die Entwicklung von Omics in der Forschung eröffnen ganz neue Möglichkeiten, die vielen offenen Fragen zu beantworten. Hierzu zählen neue wissenschaftliche Untersuchungsmöglichkeiten wie Proteomik, Metabolik, Transcriptomik, Metagenomik, Epigenetik und Genomik, bis hin zur Multi-Omik, welche alle Techniken verknüpft. Für nähere Information möchte ich auf weiterführende Literatur verweisen *[96–101]*.

Aktuell sind sekundäre Pflanzenstoffe wichtige Nahrungsbestandteile, welche durchaus ihren Stellenwert in der Ernährung haben und als Supplemente eingesetzt werden können. Auf Grund der derzeitigen Studienlage sollte die Supplementierung mit Einzelwirkstoffen, insbesondere hochdosiert, nur mit großer Vorsicht und reflektiert erfolgen, da diese auch schädlich sein können. Dies besonders im Rahmen der Krebsprävention. Hinsichtlich der entzündungshemmenden Eigenschaften sekundärer Pflanzennährstoffe ist hier die Datenlage deutlich günstiger.

Schlussendlich ist es aber nicht zielführend, sich viele Gedanken über den Sinn und Unsinn des Einsatzes von sekundären Pflanzennährstoffen zu machen, wenn es uns nicht gelingt, die Bevölkerung von einem gesunden Lebensstil zu überzeugen.

Der einfachste und billigste Weg, die Krebsentstehung in der Bevölkerung zu reduzieren, wäre genauso einfach wie günstig: Schadstoffe wie Nikotin und Alkohol meiden, eine lebenslange Gewichtskontrolle, eine gesunde und ausgewogene Kost – reich an Obst und Gemüse und vor allem tägliche Bewegung.

Leider ist nichts schwieriger als eine dauerhafte Modifikation des Lebensstils in der Bevölkerung.

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

[1] Boerma, T.; Mathers, C.; Abou Zahr, C.; Chatterji, S.; Hogan, D.; Stevens, D.; Mahanani, W.R.; Ho, J.; Rusciano, F.; Humphreys, G. Non communicable diseases Chapter 6. In Health in 2015: From MDGs,Millennium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals; World Health Organization: Geneva,Switzerland, 2015; pp. 142–143

[2] Cooper, G.M. Cancer. In The Cell: A Molecular Approach, 2nd ed.; Sinauer Association: Sunderland, MA, USA, 2000

[3] Cairns, J. The epidemiology of cancer. In Cancer: Science and Society; W.H. Freeman and Company: San Francisco, CA, USA, 1978; p. 41

[4] National Research Council (US) Committee on Diet, Nutrition, and Cancer. Diet, Nutrition, and Cancer; National Academies Press: Washington, DC, USA, 1982

[5] World Cancer Research Fund (WCRF). Food, nutrition, physical activity, andthe prevention of cancer: A global perspective. London: World Cancer ResearchFund/American Institute for Cancer Research; 2007

[6] Lynch BM. Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literatureand proposed biological mechanisms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2010;19:2691–2709

[7] Howard RA, Freedman DM, Park Y, et al. Physical activity, sedentary behavior,and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP diet and healthstudy. Cancer Causes Control. 2008;19:939–953

[8] Friedenreich CM, Cook LS, Magliocco AM, Duggan MA, Courneya KS. Casecontrolstudy of lifetime total physical activity and endometrial cancer risk.Cancer Causes Control. 2010;21:1105–1116

[9] Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Sedentary behaviours and epithelial ovariancancer risk. Cancer Causes Control. 2004;15:83–89

[10] Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary inrelation to cancer risk: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014;106(7)

[11] Xiao, J.; Capanoglu, E.; Jassbi, A.R.; Miron, A. The paradox of natural flavonoid C-glycosides and healthbenefits: When more occurrence is less research. Biotechnol. Adv. 2014

[12] Kamiloglu, S.; Pasli, A.A.; Ozcelik, B.; van Camp, J.; Capanoglu, E. Influence of different processing andstorage conditions on in vitro bioaccessibility of polyphenols in black carrot jams and marmalades. Food Chem.2015, 186, 74–82

[13] *Kris-Etherton, P.M.; Hecker, K.D.; Bonanome, A.; Coval, S.M.; Binkoski, A.E.; Hilpert, K.F.; Griel, A.E.;Etherton, T.D. Bioactive compounds in foods: Their role in the prevention of cardiovascular disease andcancer. Am. J. Med. 2002, 113, 71S–88S*

[14] *Russo, M.; Spagnuolo, C.; Tedesco, I.; Russo, G.L. Phytochemicals in cancer prevention and therapy: Truthor dare? Toxins 2010, 2, 517–551*

[15] *Hosseini, A.; Ghorbani, A. Cancer therapy with phytochemicals: Evidence from clinical studies. Avicenna J.Phytomed. 2015, 5, 84–97*

[16] *Hodges, R.E.; Minich, D.M. Modulation of metabolic detoxification pathways using foods and food-derivedcomponents: A scientific review with clinical application. J. Nutr. Metab. 2015, 2015, 760689,*

[17] *Steinkellner, H.; Rabot, S.; Freywald, C.; Nobis, E.; Scharf, G.; Chabicovsky, M.; Knasmüller, S.; Kassie, F.Effects of cruciferous vegetables and their constituents on drug metabolizing enzymes involved in thebioactivation of DNA-reactive dietary carcinogens. Mutat. Res. 2001, 480–481, 285–297*

[18] *Zhang, T.; Jiang, S.; He, C.; Kimura, Y.; Yamashita, Y.; Ashida, H. Black soybean seed coat polyphenolsprevent B (a) P-induced DNA damage through modulating drug-metabolizing enzymes in HepG2 cells andICR mice. Mutat. Res. 2013, 752, 34–41*

[19] *Devassy, J.G.; Nwachukwu, I.D.; Jones, P.J. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. Nutr. Rev. 2015, 73, 155–165*

[20] *Sung, B.; Prasad, S.; Yadav, V.R.; Aggarwal, B.B. Cancer cell signaling pathways targeted by spice-derivednutraceuticals. Nutr. Cancer 2012, 64, 173–197, PMCID:PMC3645308*

[21] *Gupta, S.C.; Kim, J.H.; Prasad, S.; Aggarwal, B.B. Regulation of survival, proliferation, invasion,angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals.Cancer Metastasis Rev. 2010, 29, 405–434*

[22] *Aggarwal, B.B.; Vijayalekshmi, R.V.; Sung, B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapyof cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe. Clin. Cancer Res. 2009, 15, 425–430*

[23] *Fan, Y.; Mao, R.; Yang, J. NF-_B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer.Protein Cell 2013, 4, 176–185*

[24] *Pavlick, K.P.; Laroux, F.S.; Fuseler, J.; Wolf, R.E.; Gray, L.; Hoffman, J.; Grisham, M.B. Role of reactivemetabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. Free Radic. Biol. Med. 2002, 33, 311–322*

[25] *Rogler, G.; Brand, K.; Vogl, D.; Page, S.; Hofmeister, R.; Andus, T.; Knuechel, R.; Baeuerle, P.A.; Schölmerich, J.;Gross, V. Nuclear factor kappa-B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinalmucosa. Gastroenterology 1998, 115, 357–369*

[26] *Paliyath, G.; Bakovic, M.; Shetty, K. Functional Foods, Nutraceuticals and Degenerative Disease Prevention;Wiley-Blackwell: Oxford, UK, 2011; p. 392*

[27] *Hakimuddin, F.; Paliyath, G.; Meckling, K. Selective cytotoxicity of a red grape wine flavonoid fractionagainst MCF-7 cells. Breast Cancer Res. Treat. 2004, 85, 65–79*

[28] *Georgiev, V.; Ananga, A.; Tsolova, V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals.Nutrients 2014, 6, 391–415*

[29] *Diplock, A.T.; Charleux, J.L.; Crozier-Willi, G.; Kok, F.J.; Rice-Evans, C.; Roberfroid, M.; Stahl, W.;Viña-Ribes, J. Functional food science and defence against reactive oxygen species. Br. J. Nutr. 1998,80, S77–S112*

[30] *Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, M.T.; Mazur, M.; Telser, J. Free radicals and antioxidants innormal physiological functions and human disease. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007, 39, 44–84*

[31] *Khansari, N.; Shakiba, Y.; Mahmoudi, M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major causeof age-related diseases and cancer. Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2009, 3, 73–80*

[32] *Giampieri, F.; Forbes-Hernandez, T.Y.; Gasparrini, M.; Alvarez-Suarez, J.M.; Afrin, S.; Bompadre, S.;Quiles, J.L.; Mezzetti, B.; Battino, M. Strawberry as a health promoter: An evidence based review. Food Funct.2015, 6, 1386–1398*

[33] *Dinkova-Kostova, A.T.; Talalay, P. Relation of structure of curcumin analogs to their potencies as inducers of Phase 2 detoxification enzymes. Carcinogen 1999, 20, 911–914*

[34] *Kensler, T.W.; Wakabayashi, N.; Biswal, S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. Annu. Rev. Phamacol. Toxicol. 2007, 47, 89–116*

[35] *Dinkova-Kostova, A.T.; Wang, X.J. Induction of the Keap1/Nrf2/ARE pathway by oxidizable diphenols. Chem. Biol. Interact. 2011, 192, 101–106*

[36] *Jackson, S.J.T.; Singletary, K.W. Sulforaphane Inhibits human MCF-7 mammary cancer cell mitotic progression and tubulin polymerization. J. Nutr. 2004, 134, 2229–2236*

[37] *Choi, S.; Singh, S.V. Bax and Bak are required for apoptosis induction by sulforaphane, a cruciferous vegetable–derived cancer chemopreventive agent. Cancer Res. 2005, 65, 2035–2043*

[38] *Myzak, M.M.; Dashwood, R.H. Chemoprotection by sulforaphane: Keep one eye beyond Keap1. Cancer Lett. 2006, 233, 208–218*

[39] *Verhoeven, D.T.; Goldbohm, R.A.; van Poppel, G.; Verhagen, H.; van den Brandt, P.A. Epidemiological studies on Brassica vegetables and cancer risk. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 1996, 5, 733–748*

[40] *Finley, J.W.; Ip, C.; Lisk, D.J.; Davis, C.D.; Hintze, K.J.; Whanger, P.D. Cancer-protective properties of high-selenium broccoli. J. Agric. Food Chem. 2001, 49, 2679–2683*

[41] *Bostwick, D.G.; Alexander, E.E.; Singh, R.; Shan, A.; Qian, J.; Santella, R.M.; Oberley, L.W.; Yan, T.; Zhong,W.; Jiang, X.; et al. Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. Cancer 2000, 89, 123–134*

[42] *Rasheed, Z.; Akhtar, N.; Anbazhagan, A.N.; Ramamurthy, S.; Shukla, M.; Haqqi, T.M. Polyphenol-rich pomegranate fruit extract (POMx) suppresses PMACI-induced expression of pro-inflammatory cytokines by inhibiting the activation of MAP Kinases and NF-kappa B in human KU812 cells. J. Inflamm. 2009,*

[43] *Leyva-López, N.; Gutierrez-Grijalva, E.P.; Ambriz-Perez, D.L.; Heredia, J.B. Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 921,*

[44] *Huang, C.; Zhang, D.; Li, J.; Tong, Q.; Stoner, G.D. Differential inhibition of UV-induced activation of NF-kappa B and AP-1 by extracts from black raspberries, strawberries, and blueberries. Nutr. Cancer 2007, 58, 205–212*

[45] *Kozłowska, A.; Szostak-Wegierek, D. Flavonoids-food sources and health benefits. Rocz. Panstw. Zakl. Hig. 2014, 65, 79–85*

[46] *Copple, I.M. The Keap1–Nrf2 cell defense pathway—A promising therapeutic target? Adv. Pharmacol. 2012,63, 43–79*

[47] *Wang, F.; Shan, Y. Sulforaphane retards the growth of UM-UC-3 xenographs, induces apoptosis, and reducessurvivin in athymic mice. Nutr. Res. 2012, 32, 374–380*

[48] *Lee, Y.J.; Lee, S.H. Sulforaphane induces antioxidative and antiproliferative responses by generating reactiveoxygen species in human bronchial epithelial BEAS-2B cells. J. Korean Med. Sci. 2011, 26, 1474–1482*

[49] *Poulose, S.M.; Harris, E.D.; Patil, B.S. Antiproliferative effects of citrus limonoids against human neuroblastoma and colonic adenocarcinoma cells. Nutr. Cancer 2006, 56, 103–112*

[50] *Jayaprakasha, G.K.; Girennavar, B.; Patil, B.S. Radical scavenging activities of Rio Red grapefruits and Sour orange fruit extracts in different in vitro model systems. Bioresour. Technol. 2008, 99, 4484–4494*

[51] *Jayaprakasha, G.K.; Jadegoud, Y.; Nagana Gowda, G.A.; Patil, B.S. Bioactive compounds from sour orange inhibit colon cancer cell proliferation and induce cell cycle arrest. J. Agric. Food Chem. 2010, 58, 180–186*

[52] *Casagrande, F.; Darbon, J.M. Effects of structurally related flavonoids on cell cycle progression of human melanoma cells: Regulation of cyclin-dependent kinases CDK2 and CDK1. Biochem. Pharmacol. 2001, 61, 1205–1215*

[53] *Pan, M.H.; Chen, W.J.; Lin-Shiau, S.Y.; Ho, C.T.; Lin, J.K. Tangeretin induces cell-cycle G1 arrest through inhibiting cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as elevating Cdk inhibitors p21 and p27 in human colorectal carcinoma cells. Carcinogenesis 2002, 23, 1677–1684*

[54] *Jakubikova, J.; Cervi, D.; Ooi, M.; Kim, K.; Nahar, S.; Klippel, S.; Cholujova, D.; Leiba, M.; Daley, J.F.; Delmore, J.; et al. Anti-tumor activity and signaling events triggered by the isothiocyanates, sulforaphane and PEITC in multiple myeloma. Haematologica 2011, 96, 1170–1179*

[55] *Yan, H.; Zhu, Y.; Liu, B.;Wu, H.; Li, Y.;Wu, X.; Zhou, Q.; Xu, K. Mitogen-activated protein kinase mediates the apoptosis of highly metastatic human non-small cell lung cancer cells induced by isothiocyanates. Br. J. Nutr. 2011, 106, 1779–1791*

[56] *Sa, G.; Das, T. Anti cancer effects of curcumin: Cycle of life and death. Cell Div. 2008, 3, 14,*

[57] *Sahu, R.P.; Batra, S.; Srivastava, S.K. Activation of ATM/ Chk1 by curcumin causes cell cycle arrest and apoptosis in human pancreatic cancer cells. Br. J. Cancer 2009, 100, 1425–1433*

[58] *Almut Brand, Katrin Singer, Gudrun E. Koehl et al.: LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells. Cell Metabolism 2016, 657–671*

[59] *Kolev, Y.; Uetake, H.; Takagi, Y.; Sugihara, K. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) expression in human gastric cancer: Association with hypoxia-inducible factor (HIF-1alpha) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis. Ann. Surg. Oncol. 2008, 15, 2336–2344*

[60] *Xie, H.; Valera, V.A.; Merino, M.J.; Amato, A.M.; Signoretti, S.; Linehan, W.M.; Sukhatme, V.P.; Seth, P. LDH-A inhibition, a therapeutic strategy for treatment of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. Mol. Cancer Ther. 2009, 8, 626–635,*

[61] *McFate, T.; Mohyeldin, A.; Lu, H.; Thakar, J.; Henriques, J.; Halim, N.D.;Wu, H.; Schell, M.J.; Tsang, T.M.; Teahan, O.; et al. Pyruvate dehydrogenase complex activity controls metabolic and malignant phenotype in cancer cells. J. Biol. Chem. 2008, 283, 22700–22708*

[62] *Wang, Z.; Wang, D.; Han, S.; Wang, N.; Mo, F.; Loo, T.Y.; Shen, J.; Huang, H.; Chen, J. Bioactivity-guided identification and cell signaling technology to delineate the lactate dehydrogenase A inhibition effects of Spatholobus suberectus on breast cancer. PLoS ONE 2013, 8, e56631*

[63] *Cerella, C.; Radogna, F.; Dicato, M.; Diederich, M. Natural compounds as regulators of the cancer cell metabolism. Int. J. Cell Biol. 2013, 2013, 16,*

[64] *Guo, L.D.; Chen, X.J.; Hu, Y.H.; Yu, Z.J.; Wang, D.; Liu, J.Z. Curcumin inhibits proliferation and induces apoptosis of human colorectal cancer cells by activating the mitochondria apoptotic pathway. Phytother. Res. 2012, 27, 422–430*

[65] *Nosrati, N.; Bakovic, M.; Paliyath, G. Molecular mechanisms and pathways as targets for cancer prevention and progression with dietary compounds. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2050*

[66] *Yong Peng, Carlo M Croce. The role of MicroRNAs in human cancer. Signal Transduction and Targeted Therapy (2016) 1, 15004*

[67] *Kapinova, A.; Kubatka, P.; Golubnitschaja, O.; Kello, M.; Zubor, P.; Solar, P.; Pec, M. Dietary phytochemicalsin breast cancer research: Anticancer effects and potential utility for effective chemoprevention. Environ.Health Prev. Med. 2018, 23, 36*

[68] *Bosutti, A.; Zanconati, F.; Grassi, G.; Dapas, B.; Passamonti, S.; Scaggiante, B. Epigenetic and miRNAsdysregulation in prostate cancer: The role of nutraceuticals. Anticancer Agents Med. Chem. 2016, 16, 1385–1402*

[69] *Lichner, Z.; Fendler, A.; Saleh, C.; Nasser, A.N.; Boles, D.; Al-Haddad, S.; Kupchak, P.; Dharsee, M.; Nuin, P.S.; Evans, K.R.; et al. MicroRNA signature helps distinguish early from late biochemical failure in prostate cancer. Clin. Chem. 2013, 59, 1595–1603*

[70] *Hara Kang MicroRNA-Mediated Health-Promoting Effects of Phytochemicals Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 2535;*

[71] *Allegra, A.; Alonci, A.; Campo, S.; Penna, G.; Petrungaro, A.; Gerace, D.; Musolino, C. Circulating microRNAs: New biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer (review). Int. J. Oncol. 2012, 41, 1897–1912*

[72] *Celano, M.; Rosignolo, F.; Maggisano, V.; Pecce, V.; Iannone, M.; Russo, D.; Bulotta, S. MicroRNAs as biomarkers in thyroid carcinoma. Int. J. Genom. 2017, 2017, 1–11*

[73] *Allegri, L.; Rosignolo, F.; Mio, C.; Filetti, S.; Baldan, F.; Damante, G. Effects of nutraceuticals on anaplastic thyroid cancer cells. J. Cancer Res. Clin. Onc. 2018, 144, 285–294*

[74] *Lelli, D.; Pedone, C.; Sahebkar, A. Curcumin and treatment of melanoma: The potential role of microRNAs. Biomed. Pharm. 2017, 88, 832–834*

[75] *Vardi, A.; Bosviel, R.; Rabiau, N.; Adjakly, M.; Satih, S.; Dechelotte, P.; Boiteux, J.P.; Fontana, L.; Bignon, Y.J.; Guy, L.; et al. Soy phytoestrogens modify DANN methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells. Vivo 2010, 24, 393–400*

[76] *Phuah, N.H.; Nagoor, N.H. Regulation of microRNAs by natural agents: New strategies in cancer therapies. Biomed. Res. Int. 2014, 2014*

[77] *Dhar, S.; Hicks, C.; Levenson, A.S. Resveratrol and prostate cancer: Promising role for microRNAs. Mol. Nutr. Food Res. 2011, 55, 1219–1229*

[78] *Hagiwara, K.; Kosaka, N.; Yoshioka, Y.; Takahashi, R.U.; Takeshita, F.; Ochiya, T. Stilbene derivatives promote Ago2-dependent tumour-suppressive microRNA activity. Sci. Rep. 2012, 2, 314*

[79] *Khor, T.O.; Huang, Y.; Wu, T.Y.; Shu, L.; Lee, J.; Kong, A.N. Pharmacodynamics of curcumin as DNA hypomethylation agent in restoring the expression of Nrf2 via promoter CpGs demethylation. Biochem. Pharmacol. 2011, 82, 1073–1078*

[80] *Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. J Natl Cancer Inst. 1977;58:825-32*

[81] *Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? Nature. 1981;290:201-8*

[82] *Reddy BS, Cohen LA, McCoy GD, Hill P, Weisburger JH, Wynder EL. Nutrition and its relationship to cancer. Adv Cancer Res. 1980;32:237-345*

[83] *Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1483-92*

[84] *Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershow AG, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1492-8*

[85] *Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. J Am Medical Asso. 2009;301:52-62*

[86] *Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM, Wu YP, Katki H, Gunter EW, et al. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1753-63*

[87] *Taylor PR, Qiao YL, Abnet CC, Dawsey SM, Yang CS, Gunter EW, et al. Prospective study of serum vitamin E levels and esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1414-6*

[88] *Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, Fan JH, Abnet CC, Sun XD, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. J Natl Cancer Inst. 2009;101:507-*

[89] *Yang H, Fang J, Jia X, Han C, Chen X, Yang CS, et al. Chemopreventive effects of early-stage and late-stage supplementation of vitamin E and selenium on esophageal carcinogenesis in rats maintained on a low vitamin E/selenium diet. Carcinogenesis. 2011;32:381-8*

[90] *The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994;330:1029-35*

[91] *Cheng T-Y D, Goodman GE et al.. Estimated intake of vitamin D and its interaction with vitamin A on lung cancer risk among smokers. Int J Cancer. 2014 Nov 1; 135(9): 2135–2145*

[92] *Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. BJU Int. 2003;91:608-12*

[93] *Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). J Am Med Asso. 2011;306:1549-56*

[94] *Lippman S.M., Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). J Am Medical Asso. 2009;301:39-51*

[95] *Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. J Am Medl Asso. 2005;294:56-65*

[96] *Mayne, S.T.; Playdon, M.C.; Rock, C.L. Diet, nutrition, and cancer: Past, present and future. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2016, 13, 504–515*

[97] *Di Sebastiano, K.M.; Murthy, G.; Campbell, K.L.; Desroches, S.; Murphy, R.A. Nutrition and CancerPrevention: Why is the Evidence Lost in Translation? Adv. Nutr. 2019, 10, 410–418*

[98] *Guasch-Ferré, M.; Bhupathiraju, S.N.; Hu, F.B. Use of Metabolomics in Improving Assessment of Dietary intake. Clin. Chem. 2018, 64, 82–98*

[99] *Krumsiek, J.; Bartel, J.; Theis, F.J. Computational approaches for systems metabolomics. Curr. Opin. Biotechnol.2016, 39, 198–206*

[100] *Rochfort, S. Metabolomics Reviewed: A New "Omics" Platform Technology for Systems Biology andImplications for Natural Products Research. J. Nat. Prod. 2005, 68, 1813–1820*

[101] *Riekeberg, E.; Powers, R. New frontiers in metabolomics: From measurement to insight. F1000Research 2017, 6, 1148*

Carnitin – Therapeutische Optionen in der Medizin mit besonderem Fokus auf Tumorerkrankungen



Dr. med. Matthias Kraft

Einführung

Carnitin (γ-Trimethylamino-β-hydroxybuttersäure) ist eine semi-essentielle wasserlösliche Aminosäureverbindung. Es wurde erstmals im Jahr 1905 im Muskel entdeckt *[1]*. Carnitin kommt in zwei stereoisomeren Formen vor: D- und L-Carnitin. L-Carnitin ist das physiologisch wirksame Stereoisomer. Es liegt in verschiedenen Esterderivaten vor, u.a. Acetyl-L-Carnitin (ALC), Propionyl- und Palmitoyl-L-Carnitin *[2]*. Über 75 % des im Körper befindlichen Carnitins wird über die Nahrung aufgenommen *[3]*. Vor allem über rotes Fleisch (Lamm, Rind), weniger auch aus Geflügel und Milchprodukten. Dies führte zu seiner Namensgebung (lat. carnis = Fleisch), während Pflanzen, wenn überhaupt, nur sehr geringe Mengen enthalten. Bei Veganern erfolgt somit nur eine minimale Aufnahme mit der Nahrung. L-Carnitin kann jedoch auch im Körper aus den beiden Aminosäuren Lysin und Methionin synthetisiert werden. Die Biosynthese von L-Carnitin erfolgt enzymatisch, dazu werden u.a. die Vitamine C, B3, B6, B12, Folsäure, Riboflavin und das Spurenelement Eisen als Cofaktoren benötigt *[1, 4, 5]*. Die endogene Biosynthese erfolgt vor allem in den Nieren, der Leber sowie im Gehirn. Weder Herz- noch Skelettmuskelzellen sind in der Lage, L-Carnitin selbst zu synthetisieren, da Ihnen das Enzym γ-Butyrobetain-Hydroxylase fehlt *[6]*. Die höchsten Gewebekonzentrationen an L-Carnitin wurden im Hoden- und Nebenhoden (bis 60 mM) sowie der Herz- und der Skelettmuskulatur (1–5 nM) gefunden. Im Blutplasma kommt L-Carnitin mit ca. 25–50 μM nur in verschwindend geringen Mengen vor *[7–9]*. Gewebespezifische Transporter scheinen für die unterschiedliche Gewebeverteilung von L-Carnitin verantwortlich zu sein. Bei Tumorpatienten wird der Carnitin-Transporter 2 (CT2, SLC22A16) aus noch nicht geklärten Ursachen jedoch ubiquitär exprimiert *[10]* und besitzt eine Bindungsdomäne für Doxorubicin, Bleomycin und Cisplatin *[11–15]*. Nährstoffmangel, aber auch Stoffwechselstörungen können die körpereigene Herstellung von L-Carnitin beeinträchtigen. Unter physiologischen Bedingungen hat dies wenig Einfluss auf die Plasmaspiegel im Blut, da kompensatorisch eine deutlich gesteigerte Rückresorption in den Nieren erfolgt. Reguliert wird dies durch den „organic cation transporter novel 2" (OCTN2), einem weiteren wichtigen Carnitin Transporter *[9]*. Ein Gendefekt in diesem Transportersystem (Genlocus SLC22A5) wird autosomal rezessiv vererbt und führt zu einer primären Carnitinmangelerkrankung (engl. PCD) *[16]*. Die PCD manifestiert sich vor allem am Herz und im Skelettmuskel, da die Zellen hier L-Carnitin nicht selbst synthetisieren können. Klinische Kennzeichen sind eine hypoketotische Hypoglykämie sowie eine hepatische Enzephalopathie bereits im frühen Lebensalter, da u.a. der Leber Fettsäuren zur Ketonkörperbildung fehlen. Bei späterer Manifestation sind vor allem die Skelettmuskulatur (fettige Degeneration), das Herz (Kardiomyopathie, maligne Herzrhythmusstörungen) und die Leber (Fettleber) betroffen. Maligne Herzrhythmusstörungen werden durch Fasten oder anderweitige Zustände mit Katabolie ausgelöst. Die Therapie besteht in einer lebenslangen oralen Substitution mit L-Carnitin.

Die orale Supplementierung mit L-Carnitin wird sehr gut vertragen, und weist bis auf gelegentlich auftretende gastrointestinale Beschwerden keine Nebenwirkungen auf. L-Carnitin kann kommerziell über Biosyntheseprozesse mit Hilfe von Zellkulturen hergestellt werden, muss also nicht aus dem Muskelgewebe isoliert werden. Dies ist insbesondere bei der Substitutionstherapie und Supplementierung von L-Carnitin bei Veganern und Vegetariern von Bedeutung *[17, 18]*.

Die Bioverfügbarkeit von L-Carnitin liegt bei 14–18 % und beeinflusst die endogene Syntheserate im Körper nicht. Die Aufnahme über das Darmepithel ist ein aktiver Transport, welcher ebenfalls über den Na+/L-Carnitin Co-Transporter OCTN 2 gesteuert wird *[9]*. Die beste Bioverfügbarkeit besitzt Acetyl-L-Carnitin. Nicht resorbiertes L-Carnitin wird durch das Mikrobiom des Menschen im Kolon weiter abgebaut *[19]*. Hierbei entsteht Trimethylamin-N-Oxid (TMAO), welches mit der Entstehung von Arteriosklerose in Verbindung gebracht wird. Dies wäre eine Erklärung dafür, dass der vermehrte Verzehr von rotem Fleisch das

kardiovaskuläre Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht *[20, 21]*. Allerdings wurde in weiteren Studien gezeigt, dass die TMAO Spiegel invers mit der Insulinresistenz und der Glukosehomöostase sowie der Knochendichte beim metabolischen Syndrom assoziiert sind, und dies unabhängig von den L-Carnitin- oder Lysin-Spiegeln im Serum *[22–23]*.

L-Carnitin – physiologische Funktionen

L-Carnitin stellt die Energiegewinnung aus langkettigen Triglyzeriden sicher. Die Fettsäure-Synthese erfolgt vorzugsweise im Zytoplasma der Zelle, der Abbau hingegen in den Mitochondrien. Die Fettsäure muss somit zunächst aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien gelangen. Hierbei ist L-Carnitin essentiell. Es reagiert im Zytoplasma der Zelle mit Acyl-CoA zu Acyl-Carnitin, einer CoA-aktivierten Fettsäure (Thioester). Dieser Vorgang wird durch die Acyl-CoA-Carnitin-Acyltransferase-I (CAT-I) katalysiert. Der so gebildete Acyl-Carnitinester gelangt mit Hilfe der L-Carnitin-Translokase (CT) in die Matrix der Mitochondrien. Dort wird die Acylgruppe durch ein zweites Enzym, die L-Carnitin-Acyl-CoA-Transferase II (CAT-II) vom Carnitin auf freies CoA rückübertragen. Damit ist die Einschleusung der Fettsäure in das Mitochondrium beendet. Das freie L-Carnitin gelangt über die CT zurück in das Zytosol der Zelle um dort erneut für den Fettsäuretransport zur Verfügung zu stehen (Abb. 1). Ähnliche Transportwege wurden auch im endoplasmatischen Retikulum und den Peroxysomen (Fettsäuren > 18 C-Atome) gefunden.

Im Mitochondrium steht die durch CoA-aktivierte Fettsäure der β-Oxidation zur Energiegewinnung (ATP) zur Verfügung, an welcher auch Flavoproteine beteiligt sind. Die oxidative Energiegewinnung des Organismus erfolgt im Weiteren über den Citratzyklus und die Atmungskette.

Die L-Carnitin vermittelte Translokation von Fettsäuren durch die äußere und innere Mitochondrienmembran erfolgt nicht willkürlich, sondern unterliegt einem fein regulierten Prozess, dessen Geschwindigkeit sich unter normalen Bedingungen über die Stoffwechsellage selbst reguliert. Geschwindigkeitsbestimmend ist die Menge an gebildetem Malonyl-CoA im Zytosol. Dieses hemmt die CAT-1. Malonyl-CoA wird bei ausreichendem Nahrungsangebot in einer Biotin-abhängigen Carboxylierungsreaktion aus nicht benötigtem Acetyl-CoA gebildet. Dies erfolgt durch das Enzym Acetyl-CoA Carboxylase. Malonyl-CoA dient als Ausgangssubstrat für die Synthese von längerkettigen Fettsäuren im Lynen-Zyklus zur Bildung von Ketonkörpern bei Glucose- und/oder Glykogenmangel.

Ein Mangel an L-Carnitin hat nicht nur eine gestörte Energiegewinnung aus langkettigen Fettsäuren zu

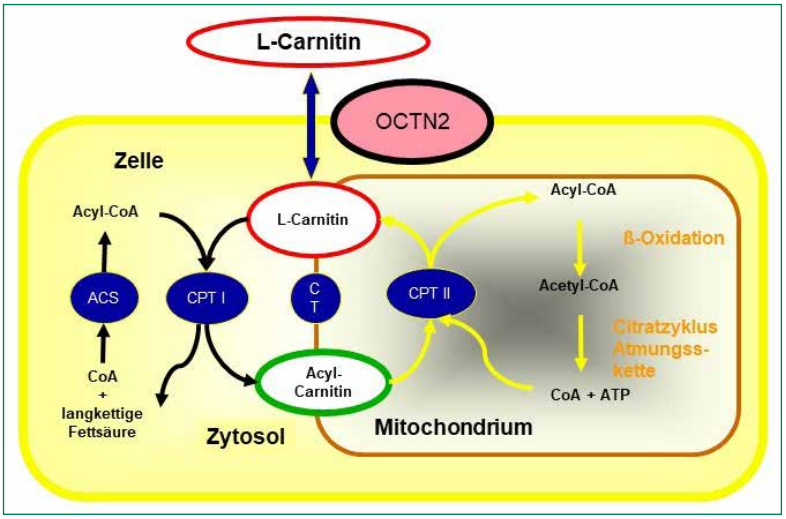


Abb. 1

Folge, sondern führt auch zu einer gestörten Glukoseutilisation und Insulinsensitivität *[9, 24–26]*.

L-Carnitin – funktionelle Rolle bei Erkrankungen

Neben seiner Funktion im Energiestoffwechsel werden L-Carnitin vielfältige weitere Eigenschaften im Stoffwechsel des Körpers zugesprochen.

Es häufen sich Hinweise darauf, das L-Carnitin zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle bei Diabetikern führt. Dies führt bei Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Stabilität des Nüchternblutzuckers sowie des Glukose-Stoffwechsels *[27–29]*. Auch die diabetische Polyneuropathie lässt sich u.a. durch Carnitin positiv beeinflussen *[30]*. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Level-A Studie an 85 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, führte die kombinierte Gabe von Acetyl-L-Carnitin, α-Liponsäure, Vitamin B12 und Superoxid-Dismutase über einen Zeitraum von 12 Monaten zu einer signifikanten Besserung der peripheren Neuropathie im Vergleich zu Plazebo *[31]*.

L-Carnitin selbst wirkt im Körper antioxidativ. Es führt zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung antioxydativer Enzyme, einschließlich der Glutathion-Peroxidase, der Katalase und der Superoxid-Dismutase. Es reduziert so oxidativen Stress, die damit verbundene oxidative DNA-Schädigung sowie die Lipid-Peroxidation. Zusätzlich kann es, ähnlich wie α-Tocopherol (Vitamin E), als Chelatbildner für Metallionen fungieren *[32–36]*.

Im zentralen Nervensystem führt vor allem Acetyl-L-Carnitin (weniger auch L-Carnitin) zur Bildung von Neurotransmittern, insbesondere Acetylcholin, und wirkt hier neuroprotektiv. In mehreren Studien konnte insbesondere auch eine Besserung der Symptomatik bei Autismusspektrumstörungen (ASD) gefunden werden *[37–39]*. L-Carnitin reduziert auch Nebenwirkungen einer Valproattherapie. Unter einer Valproat

Therapie kann es zu einer hyperammonämischen Enzephalopathie kommen, welche durch die Gabe von L-Carnitin günstig beeinflusst wird *[40]*.

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung finden sich regelhaft erniedrigte L-Carnitin Spiegel. Auch bei Leberzirrhose hat L-Carnitin einen positiven Effekt auf die minimale hepatische Enzephalopathie und senkt die erhöhten Ammoniakspiegel im Serum *[41, 42]*. Die Lebensqualität von Patienten mit Leberzirrhose konnte durch die Gabe von L-Carnitin in einer kürzlich publizierten Studie unabhängig von den Ammoniakspiegeln im Serum gesteigert werden *[43]*. Zudem gibt es Hinweise aus Studien am Menschen sowie im Tiermodel, dass L-Carnitin die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) günstig beeinflusst *[44]*. Diese Daten sind im Einklang mit den Studien zum Einfluss von L-Carnitin auf die Insulinresistenz und die Glukosehomöostase durchaus interessant, da mit L-Carnitin eine weitere therapeutische Option bei der Behandlung des metabolischen Syndroms zur Verfügung stünde.

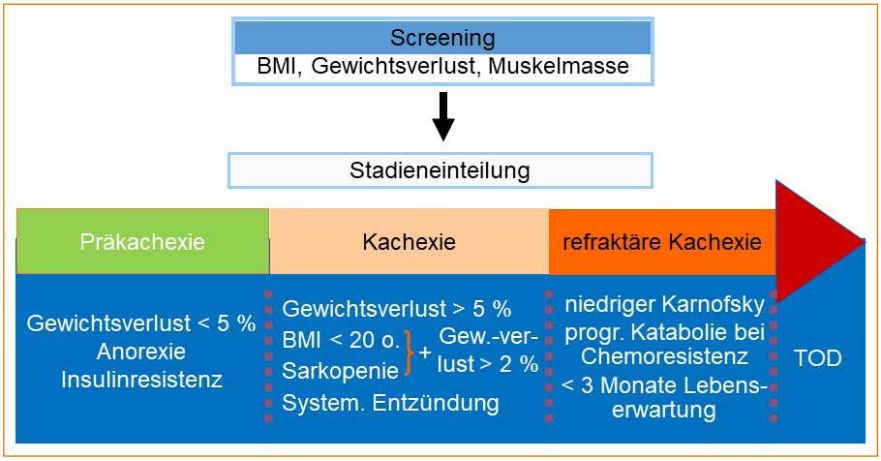


Abb. 2 *[Lancet Oncol 2011; 12: 489-95]*

Der Einfluss von L-Carnitin auf die Körperfunktion zeigt sich auch bei Erkrankungen, bei denen regelhaft ein manifester L-Carnitin-Mangel gefunden werden kann, wie bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Es kommt unter L-Carnitin-Substitution zu einer Reduktion des oxidativen Stresses im Körper dieser Patienten. Zudem, wenn auch kontrovers diskutiert, zeigt sich eine Tendenz zur verbesserten Wirksamkeit von Erythropoetin (EPO) im Rahmen der Anämiebehandlung bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz *[45–53]*. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von L-Carnitin 2 h vor Kontrastmittelgabe das Auftreten eines akuten Nierenversagens reduzieren kann *[54]*. Es wäre aus klinischer Sicht sehr erfreulich, wenn dies in weiteren klinischen Studien Bestätigung finden würde.

Exkurs: Tumorkachexie – Inzidenz, Folgen und Stadien

Da die L-Carnitin Supplementierung bei Tumorpatienten ein Fokus dieser Arbeit darstellt, scheint es zum besseren Verständnis geboten, sich die Pathophysiologie und die Folgen der Tumorkachexie vor Augen zu führen, da diese wichtig für den therapeutischen Ansatz sind.

Kachexie ist ein Begleitsymptom von Tumorerkrankungen und führt ohne Intervention zur fortschreitenden Entkräftung und zum körperlichen Verfall. Der Name Kachexie stammt aus dem Griechischen und ist abgeleitet aus den Begriffen kakos = schlecht und hexis = Zustand. Bereits Hippocrates beschrieb diesen Zustand: „...wenn jemand nach langer Krankheit unausgereinigt bleibt wird das Fleisch nämlich verdorben und schmilzt zu Wasser". Er bezeichnete die beobachtete Kachexie somit als Vorboten des Todes *[55]*, im Englischen sehr trefflich als wasting bezeichnet. Im frühen 20. Jahrhundert beschreibt S. Warren die Kachexie erstmalig als Todesursache in Verbindung mit einer Krebserkrankung *[56]*. Die Prävalenz der Tumorkachexie beträgt (je nach zitierter Studie) bis zu 87 % bei Patienten mit Pankreas, Ösophagus- und Magenkarzinom, 61 % bei Patienten mit Kolon-, Lungen-, Prostatakarzinomen sowie bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen. Die Inzidenz bei Patienten mit Brustkrebs, Sarkomen und Leukämien beziffert sich auf 40 %. Mehr als 2/3 der Tumorpatienten weisen ein Risiko für Mangelernährung auf. Eine Tumorkachexie ist bei bis zu 20 % der Patienten Zeichen einer schlechten Prognose und somit letztendlich Ursache für die Tumor-assoziierte Sterblichkeit *[57–59]*.

Die Tumorkachexie kann in 3 klinische Stadien eingeteilt werden, welche nicht alle durchlaufen werden müssen: Präkachexie, Kachexie und refraktäre Kachexie *[60]* (Abb. 2). Die klinischen Zeichen sind vor allem Appetitlosigkeit, Ekel vor gewissen Speisen, Fatigue im Rahmen des Mikro- und Makronährstoffmangels sowie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität.

Pathophysiologisch liegt der Tumorkachexie eine systemische Entzündungsreaktion zu Grunde, die zu einer negativen Stickstoffbilanz sowie einem ungewollten Gewichtsverlust führt *[61]*. Der Gewichtsverlust betrifft zunächst die fettfreie Körperzellmasse, also primär die Skelettmuskulatur. Dies ist der Unterschied zum Fasten, bei dem zunächst das Fettgewebe betroffen ist. Der Grund ist, dass Tumore für ihren deutlich erhöhten Stoffwechsel vornehmlich Glukose als Substrat bevorzugen. Zur Deckung des erhöhten Energiebedarfes dienen hierzu glukoplastische Aminosäuren, welche u.a. durch eine Zytokin-vermittelte Proteolyse, vermehrt aus der Muskulatur freigesetzt werden *[62, 63]*. Erst in späteren Stadien der Kachexie kommt es zum Abbau der Fettspeicher. Bei adipösen Patienten ist aus diesem Grund der Begriff der sar-

kopenen Adipositas etabliert worden. Bei adipösen Tumorpatienten ist der frühe Abbau der Skelettmuskulatur klinisch von außen nicht zu erkennen. Die Patienten wirken weiterhin „gut ernährt" und häufig wird der Gewichtsverlust mit den Worten „er hat ja noch genug Reserven, es schadet ihm ja nicht" – abgetan. Bei diesen Aussagen wird jedoch die Tatsache verkannt, dass die sarkopene Adipositas die Prognose, das therapeutische Ansprechen und die Mortalität in diesem Patientenklientel negativ beeinflusst *[59, 64, 65]*. Es kann nicht genug betont werden, auch bei diesen Patienten geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um den Muskelabbau frühzeitig erkennen zu können. Es gilt dann der entdeckten Kachexie so früh wie möglich entgegen zu wirken, um nicht in das Stadium der refraktären Kachexie zu münden, bei der dann auch die zum Überleben notwendigen Körperreserven (Sehen, interstitielles Bindegewebe etc.) abgebaut und als Energielieferant genutzt werden.

Auf zellulärer Ebene korreliert der Tumor-assoziierte Gewichtsverlust mit den Spiegeln pro-inflammatorischer Zytokine. Zu diesen zählen u. a. der Tumor-Nekrose Faktor-α (TNF-α), Interleukine (IL-1, -6 und -8), das C- reaktive Protein (CRP) und der Wachstums differenzierende Faktor 15 (MIC-1). Diese entstammen entweder aus dem Tumor selbst oder aber dem Wirtsorganismus. Diese Botenstoffe des Immunsystems haben direkte Auswirkungen auf die neurohumoral vermittelte Appetitregulation im zentralen Nervensystem. Es kommt zu veränderten Spiegeln der an der Gewichtsregulation beteiligten Hormone Ghrelin, Adiponektin, Leptin, Insulin like growth factor 1 (IGF-1), Glukokortikoide sowie dem Neuropeptid Y (NPY) *[66–68]*. Die fast regelhaft nachweisbare Insulinresistenz erklärt sich durch die Unterdrückung anaboler Signale, wie z. B. verminderte IGF-1-Spiegel oder einer vermehrten Expression eines negativen Regulators für die Signaltransduktion von IGF-1 und Insulin (Impl2) *[69, 70]*.

Der Abbau der Muskulatur ist sehr gut molekularbiologisch untersucht und nicht wirklich Thema der vorliegenden Übersichtsarbeit. Es seien hier nur die wesentlichen Faktoren genannt, welche an der Proteolyse beteiligt sind: Activin A, Myostatin und TNF-α receptor adapter Protein 6 (TRAF6); Veränderungen proteolytischer Stoffwechselvorgänge wie die Phosphoinositide-3-kinase (PI3K), Akt/protein kinase B (PKB), mammalian target of rapamycin (mTOR) sowie der transcription factor (TF) und Forkhead box O (FoxO), welche Auswirkungen auf das Ubiquitin-Proteasom System, den lysosomalen Autophagie Weg (ALP), Caspasen und Calpaine haben *[71–74]*. Letztendlich kommt es zu einer Störung der mitochondrialen Energiegewinnung aus der β-Oxidation *[75–76]*. Auch vom Tumorgewebe selbst sezernierte Faktoren wie der Lipid-mobilisierende Faktor (LMF) und der Proteolyse-induzierende Faktor (PIF) verstärken die Katabolie und somit das ohne Therapie unaufhaltsame Fortschreiten der Kachexie *[77, 78]* (Abb. 3). Die Tumorkachexie wiederum führt zu einem verminderten Ansprechen auf die Chemotherapie, einer erhöhten Toxizität der CTX, zu einer Zunahme der Komplikationsrate bei chirurgischen Eingriffen sowie zu erhöhten Mortalitätsraten und last but not least einem Verlust der Lebensqualität *[79–87]*.

Auf Grund der Komplexität der Tumorkachexie und Sarkopenie ist es sehr schwierig, ein aussagekräftiges Messinstrument mit praktischer und einfacher klinischer Anwendbarkeit zu generieren. Ziel ist, die Kachexie zuverlässig auf allen Ebenen und vor allem bereits in frühen Stadien zu erfassen. Nicht nur aus eigenen Daten ist die frühzeitige Intervention jedoch Prognose bestimmend *[88]*.

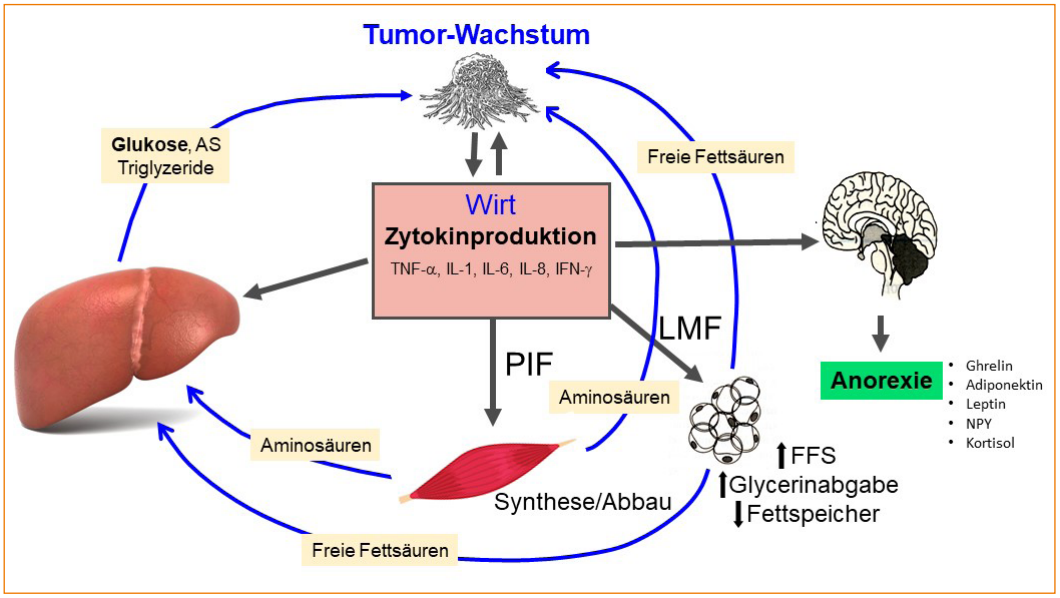


Abb. 3 *modif. n. Tisdale MJ. Physiol. Rev. 2009*

Hinsichtlich der verschiedenen Möglichkeiten, die Mangelernährung frühzeitig zu erfassen dienen evaluierte Scores wie z. B. der „(patient generated-) oder subjective global assessment" (PG-SGA, SGA) *[89]*, der Nutritional Risk Score (NRS) 2002 *[90]*, der Mini nutritional assessment (MNA) und der Malnutrition universal screening tool (MUST) *[91, 92]*. Da hierbei die Körperkompartimente, und hier vor allem die so wichtige Muskelmasse nicht abgebildet werden können, wurden weitere Untersuchungsmethoden implementiert. Exemplarisch seien hier die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die DXA Methode genannt *[93–97]*. Auch Biomarker haben sich, nicht nur im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen, als prognostisch wichtige Parameter in Scoring Systemen etabliert (Albumin, CRP, Lymphozytenzahl und die Thrombozytenzahlen). Der modifizierte Glasgow Prognostic Score (mGPS) besteht aus Albumin und CRP und hat eine hohe prognostische Aussagekraft für die Morbidität und Mortalität, insbesondere auch bei Operationen hinsichtlich der Komplikationsrate *[98–103]*. Da Muskelmasse und -funktion nicht immer korrelieren, sollten zusätzlich Leistungs- und Muskelfunktionsmessungen durchgeführt werden. Die Leistungsfähigkeit kann global mit dem WHO/ECOG-Score abgeschätzt werden *[57]*. Differenziertere Verfahren erfassen die gesamte Tagesaktivität (z. B. Akzelerometer) oder spezielle Fähigkeiten (z. B. Gehteste, Ergometrieteste). Es gibt viele Parameter der Muskelfunktion, von denen die Muskelkraft am einfachsten zu messen ist (Dynamometrie, Handgriffstärke). Darüber hinaus wurden weitere Scores generiert und evaluiert, welche den Fokus auch auf die Funktionalität des Organismus, also auf die Lebensqualität, den Performance Status und Aspekte wie Muskelkraft legen. Hierzu zählen u.a. der Cachexia Staging Score (CSS) *[104]* sowie der CAchexia SCOre (CASCO) oder der miniCASCO *[105, 106]*. Diese sind meist sehr umfangreich und in der klinischen der Praxis schwer umsetzbar.

Am wichtigsten jedoch ist, dass ein Mangelernährungsscreening bei Tumorpatienten überhaupt und regelmäßig (alle 4–5 Wochen) durchgeführt wird, denn das ist der Faktor, welcher die Prognose maßgeblich beeinflusst.

Stellenwert der L-Carnitin-Supplementierung bei Tumorerkrankungen

Welche Rückschlüsse auf die Wertigkeit einer Carnitin-Supplementierung können wir an Hand der bislang vorliegenden Studienergebnisse ziehen, und wie könnten Sie unser Handeln beeinflussen?

Aus vielen wissenschaftlichen Untersuchungen wissen wir, dass bei kachektischen und unterernährten Patienten die Plasmaspiegel von L-Carnitin erniedrigt und die Carnitinspeicher depletiert sind *[107–110]*. Zudem geht aus den bisherigen Untersuchungen hervor, dass sich unter einer Chemotherapie ein präexistenter Carnitin-Mangel verschlimmert, vielfach durch Verluste über die Niere *[111, 112]*. Die Ursachen für einen Mangel an Carnitin sind mannigfaltig

- Nutritiver Mangel durch die Nahrungsaufnahme und auch der Synthese in Folge eines Mangels an Cofaktoren (Eisen, Zink, Methionin etc.)
- Interaktion im Rahmen der Zytostatika-Gabe:
  - Anthrazykline hemmen die Biosynthese von L-Carnitin
  - Ifosfamid und Cisplatin führen zur einer erhöhten Exkretion von L-Carnitin über die Niere und Hemmen die CPT - I
  - Interaktion von Chemotherapeutika mit OCTN2 in den Enterozyten und somit verminderte Aufnahme aus der Nahrung
  - Die Chemotherapie induzierte Mukositis
  - Eine Chemotherapie induzierte Anorexie

Was sagen uns die Tiermodelle

Analysiert man die vielen publizierten Daten der tierexperimentellen Studien, kann man zu der nicht unbegründeten Erkenntnis gelangen, dass L-Carnitin aus pathophysiologischer Sicht ein sinn- und reizvoller Ansatz ist, die tumorbedingten Begleiterscheinungen sowie die Nebenwirkungen der Chemotherapie günstig zu beeinflussen.

Die tierexperimentellen Daten zur Toxizität von Chemotherapeutika weisen darauf hin, dass durch die Gabe von L-Carnitin die Toxizität moduliert werden kann. In einem Rattenmodel konnte durch die Gabe von Acetyl-L-Carnitin gezeigt werden, dass über die Signalwege der Proteinkinase C die Aktivität der neurotrophen Faktoren Nerve Growth Factor (NGF) und Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor (GDNF) moduliert werden *[113, 114]*. Dies schützt die Mitochondrien der peripheren Nerven *[115]*. In weiteren Tierstudien konnte gezeigt werden, dass L- und Propionyl-L-Carnitin die Dauer und den Schweregrad der Strahlentherapie-bedingten Mukositis senkt. Ursächlich hierfür scheint die Beseitigung reaktiver Sauerstoffspezies, die Aktivierung antioxidativer Enzyme und somit ein Schutz vor Schädigungen der DNA *[116, 117]*.

Es gibt am Rattenmodell weitere Evidenz dafür, dass ein Carnitinmangel eine Carboplatin-induzierte Nephropathie verschlimmern könnte *[118]*. Wiederholte platinhaltige Chemotherapien führen zu einem nachweisbaren Carnitinmangel, wenn die orale Aufnahme gering ist *[119–121]*. In zwei Mausmodellen konnte eine Carnitin Supplementierung mit der Nahrung die Entwicklung von Präkanzerosen und Tumoren hem-

men *[122, 123]*.

Zwei prospektive, nicht-kontrollierte Studien mit 52 Patienten bei CIPN unterschiedlichen Schweregrades erbringen Evidenz dafür, dass sich ALC in der Behandlung von Paclitaxel- und Cisplatin-induzierter peripherer Neuropathie günstig auswirkt *[124, 125]*.

Es ist bekannt, dass der Tyrosin-Kinase Inhibitor Sunitinib ein kardiotoxisches Risikopotential aufweist. In einer 2019 publizierten Studie konnte in einem Rattenmodell gezeigt werden, dass Sunitinib zu einem Abfall der Adenosin-Monophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPKα2), der Carnitinspiegel, den myokardialen ATP-Spiegeln sowie zu einer verminderten Expression der CPT1 im Herzmuskel führt. Zudem erhöhte es die Spiegel an Acetyl-CoA Carboxlase-2 und den Spiegel von Malonyl-CoA im Herzmuskelgewebe. Durch die Inhibierung der Signaltransduktion via AMPK kommt es somit zu einer Störung der mitochondrialen Energiegewinnung aus langkettigen Fettsäuren im Herzmuskel. Eine Supplementierung mit L-Carnitin führte zu einer kompletten Normalisierung der pathologischen Veränderungen *[126]*.

Bei Mäusen wurde interessanterweise ein ähnlicher molekularbiologischer Signaltransduktionweg bei der Nierenschädigung durch Carboplatin beschrieben. L-Carnitin-Mangel führt über eine verminderte Phosphorylierung der Adenosin-Monophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPKα2) mit einer dadurch verminderten Aktivierung von PPAR-α zu einer gesteigerten Apoptoserate der Nierenzellen im Tiermodell und ex vivo *[127]*.

Auch die Daten zur Beeinflussung des Tumor-assoziierten Anorexie-Kachexie Syndroms (CASC) sind im Tiermodel viel versprechend. Im Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass die Tumorkachexie mit einer verminderten Aktivität der Carnitin-Palmitoyl-Transferasen I und II (CPT I und II) in der Leber einhergeht *[128]*. Auch war in einem weiteren Mausmodell die Tumorkachexie durch die Gabe von L-Carnitin reversibel. Dies vor allem durch die Modulation der Expression von CPT I und II und durch eine Herabregulierung der bei der Entstehung der Tumorkachexie maßgeblich beteiligten Zytokine *[129, 130]*.

Was zeigen uns die real-life Daten beim Menschen

Für einen möglichen Schutz vor einer Carboplatin induzierten Polyneuropathie (CIPN) durch Acetyl-L-Carnitin und L-Carnitin gibt es beim Menschen widersprüchliche Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien. In einer klinischen Studie an 239 Patienten wurde der neuroprotektiven Effekt von Acetyl-L-Carnitin im Rahmen einer CPIN untersucht. Die Gabe von 3 g Acyl-L-Carnitin tgl. führte nach 8 Wochen bei 52 % der Patienten in Verumgruppe zu einer Verbesserung der Neurotoxizität, in der Plazebogruppe hingegen nur in 29 %. Es zeigte sich darüber hinaus eine Verbesserung des Karnofsky-Index in der Verumgruppe. Eine Beeinflussung der Chemotherapie oder vermehrte Nebenwirkungen fanden sich nicht *[131]*. Zwei weitere kleine Beobachtungsstudien (open-label) untersuchten den Effekt von L-Carnitin auf die Paclitaxel und Cisplatin induzierte Neuropathie. In einer Studie von Maestri et al. an 27 Patienten zeigte sich durch die Gabe von Acetyl-Carnitin 1 g tgl. i.v. über 1–2 h eine Besserung des Neuropathie-Scores in 73 % der Fälle *[132]*. Die Studie von Bianchi et al. an 28 Patienten mit der Gabe von Acetyl-L-Carnitin 1 g tgl. oral führte in 92 % der Fälle zu einer Besserung des Neuropathie-Scores sowie neurophysiologischer Messparameter *[133]*. In drei weiteren Studien mit insgesamt 578 Patienten konnten diese positiven Daten zu Acetyl-L-Carnitin und CPIN nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse von Hershmann et al., einer 2019 publizierten Studie an 409 Frauen unter adjuvanter, taxanhaltiger Chemotherapie mahnen insofern zur Vorsicht, als es in dieser Studie Hinweise darauf gibt, dass ALC die CIPN sogar verstärken könnte *[135]*.

Waldner et al. fanden in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 40 Lymphompatienten keine Evidenz dafür, dass L-Carnitin vor Anthrazyklin-bedingter Kardiotoxizität schützen könnte *[137]*, während Lissoni et al. in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 30 Patienten, die hochdosiertes Interleukin-2 erhielten, Evidenz dafür fanden, dass L-Carnitin präventiv gegen kardiale unerwünschte Ereignisse wirke *[138]*.

Die Erkenntnisse aus vielen Studien, die antiinflammatorischen und antioxidativen Eigenschaften von L-Carnitin sowie die antiapopotische Wirkung im Skelettmuskelzellen betreffend einhergehend mit einer erhöhten Bereitstellung energiereicher Substrate aus der β-Oxidation, haben zu mehreren klinischen Studien geführt, welche den Einfluss von L-Carnitin auf die tumorassoziierten Kardinalsymptome Fatigue, Kachexie/Sarkopenie, Anorexie und Lebensqualität untersuchten.

Aus vier aktuellen randomisierten Studien mit über 800 Teilnehmern und ausreichend robusten Parametern für das tumorassoziierte Fatigue (Cancer-related Fatigue – CRF) zeigen Metanalysen, dass L-Carnitin eine mittelschwere bis schwere CRF nicht signifikant zu reduzieren vermag *[139–141]*. Dies war auch der Fall in der bereits zitierten Studie im Zusammenhang mit einer taxanbasierten Chemotherapie *[132]*. In mehreren weiteren, nicht-kontrollierten Studien konnte wiederum gezeigt werden, dass L-Carnitin das tumorassoziiertes Fatigue-Syndrom positiv beeinflusst *[142–144]*.

Schaut man sich die Daten der Studien, in denen die Besserung des Fatique letztendlich kein Signifikanzniveau erreichte, genauer an, ergibt sich ein etwas differenzierteres Bild. In der Studie von Cruciani et al. an 376 Patienten mit invasiven Tumoren erfolgte

eine 4-wöchige Behandlung mit L-Carnitin 2 x 1g tgl. in der Verumgruppe, gefolgt von 4 Wochen L-Carnitin in der Verum- und Plazebogruppe. Nach 4 Wochen konnte kein signifikanter Einfluss auf die Verbesserung der Fatigue-Symptomatik gefunden werden. Die Tumorentitäten wurden nicht differenziert. In der Auswertung des Fragenbogens zur Fatigue-Symptomatik konnte bei den Patienten in der Verum- wie auch bei denjenigen in der Plazebogruppe nach 4 Wochen eine Besserung der Fatigue-Symptome gefunden werden, unabhängig vom L-Carnitin Status. Die Berechnung eines Signifikanzniveaus ist dadurch erschwert, wenn nicht sogar unmöglich. Gründe für die Verbesserung der Fatigue-Symptomatik in beiden Gruppen konnten auch in einer Subgruppenanalysen nicht gefunden werden *[139]*.

In unserer eigenen CARPAN-Studie *[140]*, einer Plazebo-kontrollierten, prospektiven, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie wurden 152 Patienten gescreent und schlussendlich 72 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom eingeschlossen. Es erfolgte die Gabe von L-Carnitin 2 x 2 g tgl. oral für 12 Wochen in der Verumgruppe oder aber Plazebo für 12 Wochen. Fast alle Patienten erhielten eine begleitende Chemotherapie. In der Studie zeigte sich in der mit L-Carnitin behandelten Gruppe ein deutlicher Anstieg der Carnitinspiegel im Serum. Bezüglich des vor Einschluss dokumentierten ungewollten Gewichtsverlustes, welcher im Mittel bei 12,5 kg lag, konnte in der Verumgruppe ein signifikanter Anstieg des BMI nach 12 Wo. verzeichnet werden, während der BMI in der Plazebogruppe abfiel ($p < 0{,}005$). Der Ernährungsstatus verbesserte sich in der Verumgruppe signifikant hinsichtlich Köperzellmasse und Körperfett und es fand sich darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der für den Patienten so relevanten Lebensqualität. Erstaunlicherweise fand sich zudem ein Trend hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit (im Mittel 519 Tage Verum vs. 399 Tage Plazebo). Ebenso konnte unter L-Carnitin Supplementierung eine kürzere Krankenhausverweildauer verzeichnet werden (36 Tage Verum vs. 41 Tage Plazebo). Die Daten hinsichtlich der Besserung der Fatigue-Symptomatik erreichten mathematisch keine Signifikanz. In der „per protocol" Analyse konnte jedoch durchaus ein deutlicher Trend hinsichtlich einer Verbesserung des brief fatique inventory (BFI) in der Verumgruppe gegenüber der Plazebogruppe gefunden werden. Somit gibt auch diese Studie durchaus Hinweise auf einen positiven Einfluss von L-Carnitin auf wesentliche Parameter der Tumor-bedingten Begleiterscheinungen wie Anorexie, Lebensqualität, Körperzusammensetzung und auch der Fatigue-Symptomatik.

Fazit

Aus den Studien zur Wirksamkeit von L-Carnitin bei Tumorpatienten gibt es durchaus berechtigte Hinweise darauf, das L-Carnitin unerwünschte Nebenwirkungen einer Chemotherapie (Cisplatin, Ifosfamid, Taxane) mildern kann. Auch das Tumor bedingte Anorexie-Kachexie Syndroms (CACS) wird durch die Supplementierung mit L-Carnitin positiv beeinflusst. L-Carnitin ist nicht teuer und weist zumindest in der zeitlich begrenzten Anwendung bei Tumorpatienten nahezu keine Nebenwirkungen auf. L-Carnitin führt in keiner Studie zu einer Interaktion mit einer begleitenden Chemotherapie. Nach Auffassung des Autors sollte L-Carnitin durchaus als Supplement bei Tumorpatienten in Betracht gezogen werden. Insbesondere auch in Kombination mit Omega-3-Fettsäuren und weiteren Vitaminen und Mikronährstoffen auf die hier nicht im Detail eingegangen werden kann.

Es wäre durchaus wünschenswert, die bisherigen Daten in weiteren gut angelegten Level A Studien mit ausreichender Expertise zu untermauern. Leider ist die Finanzierung dieser Studien schwierig. Seitens der Pharmaindustrie besteht kein Interesse. Zudem besteht bei den meisten pharmazeutisch gesponserten Studien die Schwierigkeit, die Patienten in eine weitere Studie einzuschließen, sodass sich die Rekrutierung von Probanden in nicht kommerzielle Studien als sehr schwierig erweist.

Es sei erneut darauf hingewiesen, dass das frühzeitige Erkennen einer Mangelernährung durch ein regelmäßiges Screening mit konsequenter Umsetzung einer indizierten Ernährungstherapie ein wesentlicher prädiktiver Faktor für Tumorpatienten hinsichtlich der Lebensqualität, der Therapieadhärenz und der Morbidität darstellt. Ebenso kann somit die Therapietreue der Patienten verlängert werden. Dies ist in den derzeitigen Leitlinien der DGEM und ESPEN auch so verankert. Die Arbeitsgruppe um Prof. Hauner der TU München machte es sich zum Ziel, das Risiko einer Mangelernährung bei Tumorpatienten in onkologischen Schwerpunktpraxen zu ermitteln *[145]*. Mit Hilfe des Tumorzentrums München wurden alle 44 Schwerpunktpraxen in Südbayern um eine Teilnahme gebeten. Nur 17 Praxen waren bereit, an der Erhebung teilzunehmen, somit konnten insgesamt 765 Patienten untersucht werden. Etwa 30 % der onkologischen Patienten wiesen ein hohes Risiko für eine Mangelernährung auf. Mit 47 % war das Risiko bei Patienten mit einem Tumor des Gastrointestinaltraktes wie zu erwarten besonders hoch. Bettlägerige Patienten konnten nicht an der Unter-

suchung teilnehmen. Vermutlich würde das Risiko für eine Mangelernährung bei Einschluss auch dieses Patientenklientels deutlich höher ausfallen. Bei nur 2 der 17 Praxen wurde eine Ernährungsfachkraft in den Praxisbetrieb eingebunden, in allen anderen Fällen erfolgten Ernährungsberatungen nur vereinzelt, oftmals durch die Ärzte selbst. Entgegen den aktuellen Leitlinienempfehlungen, regelmäßig (alle 4–5 Wochen) bei allen Tumorpatienten ein Mangelernährungsscreening durchzuführen, erhielten insgesamt nur 29 % aller Patienten (unabhängig vom Ernährungsstatus) jemals eine Ernährungsberatung. Dies spiegelt leider die aktuelle ernährungsmedizinische Versorgungspraxis von Tumorpatienten wieder.

Bevor wir also in eine Diskussion zur Optimierung einer Ernährungstherapie bei Tumorpatienten im Sinne eines „fine-tunings" einsteigen, sollte zunächst um Beachtung der gültigen Leitlinien geworben werden. Dies bedingt regelhaft ein Screening auf Mangelernährung durchzuführen und bei Auftreten einer solchen konsequent zu therapieren. Hierzu gilt es, die ärztlichen Kollegen zu sensibilisieren und zu motivieren, damit nicht – wie häufig zu beobachten – eine Ernährungstherapie erst im Stadium der refraktären Kachexie begonnen wird, wenn das „Kind schon in den Brunnen gefallen ist". Erfolge sind dann nicht mehr zu erwarten. Wenn es also gelingen würde, bei den Ärzten die Sensibilisierung für eine Mangelernährung zu erhöhen, könnte es in Zukunft mehr Sinn machen, über eine Optimierung supportiver ernährungstherapeutischer Interventionen konstruktiv und kontrovers zu diskutieren. Auch in Richtung eines multimodalen onkologischen Therapieansatzes bei Tumorpatienten unter Einschluss einer begleitenden Bewegungstherapie zum Muskelaufbau/-erhalt.

Bislang muss festgehalten werden

Wir könnten viel besser, würden wir erst einmal früh mit einer multimodalen Therapie beginnen… Die Evidenz hierfür ist vorhanden.

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5 + 8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
T +49 (0) 6343.705-912
marketing@biomed-klinik.de

Literatur

[1] *Kendler BS: Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. Prev Med 1986, 15:373–390.*
[2] *Alesci S. Carnitine: The science behind a conditionally essential nutrient. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004, 1033,1–197*
[3] *De Vivo DC, Tein I: Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. Int Pediatr 1990, 5:8.*
[4] *Almannai M., Alfadhel M., and El-Hattab A. W. Carnitine inborn errors of metabolism. Molecules 2019, 24:3251.*
[5] *Longo N., Amat di San Filippo C., and Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. . 2006,142C, 77–85*
[6] *Rebouche CJ, Chenard CA: Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. J Nutr 1991, 121:539–546.*
[7] *Bene J., Hadzsiev K., and Melegh B. Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. Nutr. Diabetes 2018, 8:8*
[8] *Gong S., Lu X., Xu Y., Swiderski C. F. Jordan C. T. and Moscow J. A. Identification of OCT6 as a novel organic cation transporter preferentially expressed in hematopoietic cells and leukemias. Exp. Hematol. 2002, 30:1162–1169.*
[9] *Console L, Scalise M, Mazza T, et al. Carnitine Traffic in Cells. Link With Cancer. Front Cell Dev Biol. 2020, 8:583–850.*
[10] *Koebsell H. The SCL22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. Mol. Aspects med. 34,413–435*
[11] *Okabe M., Szakács G., Reimers MA, Suzuki T., Hall MD, Abe T., et al.. Profiling SLCO and SLC22 genes in the NCI-60 cancer cell lines to identify drug uptake transporters. Mol. Cancer Ther. 2008, 7:3081–3091.*
[12] *Okabe M, Unno M, Harigae H, Kaku M, Okitsu Y, Sasaki T, et al.. Characterization of the organic cation transporter SLC22A16: a doxorubicin importer. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 333:754–762*
[13] *Sagwal SK, Pasqual-Melo G., Bodnar Y., Gandhirajan RK, and Bekeschus S. Combination of chemotherapy and physical plasma elicits melanoma cell death via upregulation of SLC22A16. Cell Death Dis. 2018, 9:1179.*
[14] *Aouida M, Poulin R, and Ramotar D. The human carnitine transporter SLC22A16 mediates high affinity uptake of the anticancer polyamine analogue bleomycin-A5. J. Biol. Chem. 2010, 285:6275–6284.*
[15] *Kunii E., Oguri T, Kasai D, Ozasa H, Uemura T, Takakuwa O, et al. Organic cation transporter OCT6 mediates cisplatin uptake and resistance to cisplatin in lung cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 2015, 75:985–991.*
[16] *Stanley CA, Hale DE, Berry GT, Deleeuw S., Boxer J., and Bonnefont JP. Brief report: a deficiency of carnitine-acylcarnitine translocase in the inner mitochondrial membrane. N. Engl. J. Med. 1992, 327:19–23*
[17] *Magoulas PL and El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet. J. Rare Dis. 2012, 7:68*
[18] *Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, Ardon O., Pasquali M., and Longo N. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency. Hum. Mutat. 2012, 33:118–123*
[19] *Rebouche CJ: Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. Ann N Y Acad Sci 2004, 1033:30–41.*

[20] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013,19(5):576–585
[21] Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, et al. l-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. J Clin Invest. 2019;129(1):373–387. doi:10.1172/JCI94601
[22] Heianza Y, Sun D, Smith SR, Bray GA, Sacks FM, Qi L. Changes in Gut Microbiota-Related Metabolites and Long-term Successful Weight Loss in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS Lost Trial. Diabetes Care. 2018;41(3):413–419. doi:10.2337/dc17–2108
[23] Zhou T, Heianza Y, Chen Y, et al. Circulating Gut Microbiota Metabolite Trimethylamine N-Oxide (TMAO) and Changes in Bone Density in Response to Weight Loss Diets: The POUNDS Lost Trial. Diabetes Care. 2019;42(8):1365–1371. doi:10.2337/dc19–0134
[24] Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. Biochim Biophys Acta. 2016;1863(10):2422–2435.
[25] Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. J Inherit Metab Dis. 2010;33:469–477.
[26] Bieber LL. Carnitine. Annu Rev Biochem. 1988;57:261–283
[27] Vidal-Casariego A, Burgos-Pelaez R, Martinez-Faedo C, et al. Metabolic effects of L-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121:234–8.
[28] Fathizadeh H, Milajerdi A, Reiner Ž, Kolahdooz F, Asemi Z. The effects of L-carnitine supplementation on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. EXCLI J. 2019;18:631–643.
[29] Bene J, Hadzsiev K, Melegh B. Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. Nutr Diabetes. 2018;8(1):8.
[30] Di Stefano G, Di Lionardo A, Galosi E, Truini A, Cruccu G. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. J Pain Res. 2019;12:1341–1351.
[31] Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. Nutrients. 2020;12(11):3254.
[32] Boyacioglu M, Turgut H, Akgullu C, Eryilmaz U, Kum C, Onbasili OA. The effect of L-carnitine on oxidative stress responses of experimental contrast-induced nephropathy in rats. J Vet Med Sci. 2014;76(1):1–8.
[33] Hua X, Deng R, Li J, et al. Protective Effects of L-Carnitine Against Oxidative Injury by Hyperosmolarity in Human Corneal Epithelial Cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(9):5503–5511.
[34] Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of L-carnitine supplementation on lipid profiles in patients with coronary artery disease. Lipids Health Dis. 2016;15:107.
[35] Durazzo A, Lucarini M, Nazhand A, et al. The Nutraceutical Value of Carnitine and Its Use in Dietary Supplements. Molecules. 2020;25(9):2127.
[36] Terruzzi I, Montesano A, Senesi P, et al. L-Carnitine Reduces Oxidative Stress and Promotes Cells Differentiation and Bone Matrix Proteins Expression in Human Osteoblast-Like Cells. Biomed Res Int. 2019;2019:5678548
[37] Malaguarnera M, Cauli O. Effects of l-Carnitine in Patients with Autism Spectrum Disorders: Review of Clinical Studies. Molecules. 2019;24(23):4262.
[38] Demarquoy C, Demarquoy J. Autism and carnitine: A possible link. World J Biol Chem. 2019;10(1):7–16
[39] Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. Neurochem Res. 2017;42(6):1661–1675.
[40] Cattaneo CI, Ressico F, Valsesia R, D'Innella P, Ballabio M, Fornaro M. Sudden valproate-induced hyperammonemia managed with L-carnitine in a medically healthy bipolar patient: Essential review of the literature and case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(39):e8117.
[41] Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, et al. Levocarnitine Use Is Associated With Improvement in Sarcopenia in Patients With Liver Cirrhosis. Hepatol Commun. 2019;3(3):348–355.
[42] Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetugu A, Takai K, Shimizu M. Usefulness of Carnitine Supplementation for the Complications of Liver Cirrhosis. Nutrients. 2020;12(7):1915.
[43] Sato S, Namisaki T, Furukawa M, et al. Effect of L-carnitine on health-related quality of life in patients with liver cirrhosis. Biomed Rep. 2020;13(6):65.
[44] Savic D, Hodson L, Neubauer S, Pavlides M. The Importance of the Fatty Acid Transporter L-Carnitine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Nutrients. 2020;12(8):2178. Published 2020 Jul 22.
[45] Bonomini M, Di Liberato L, Zammit V, Arduini A. Current Opinion on Usage of L-Carnitine in End-Stage Renal Disease Patients on Peritoneal Dialysis. Molecules. 2019;24(19):3449
[46] Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference Practice recommendations for the use of l-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. Am. J. Kidney Dis. 2003;41:868–876.
[47] Chen Y, Abbate M, Tang L, Cai G, Gong Z, Wei R, Zhou J, Chen X. L-Carnitine supplementation for adults with end-stage kidney disease requiring maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2014;99:408–422.
[48] Fatouros IG, Douroudos I, Panagoutsos S, Pasadakis P, Nikolaidis MG, Chatzinikolaou A, Sovatzidis A, Michailidis Y, Jamurtas AZ, Mandalidis D, et al. Effects of l-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease. Med. Sci. Sports Exerc. 2010;42:1809–1818.
[49] Pertosa G, Grandaliano G, Simone S, Soccio M, Schena FP. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients. J. Ren. Nutr. 2005;15:8–12.
[50] Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. l-carnitine treatment of anemia. Am. J. Kidney Dis. 2003;41:S27–S34.

[51] Kletzmayr J, Mayer G, Legenstein E, Heinz-Peer G, Leitha T, Hörl WH, Kovarik J. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. Kidney Int. Suppl. 1999;69:S93–S106.
[52] Yee J. l-carnitine for anemia in hemodialysis patients: A last resort. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012;7:1746–1748.
[53] Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of l-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: A systematic review. J. Am. Soc. Nephrol. 2002;13:708–714
[54] Armaly Z, Artol S, Jabbour AR, et al. Impact of pretreatment with carnitine and tadalafil on contrast-induced nephropathy in CKD patients. Ren Fail. 2019;41(1):976–986.
[55] KATZ AM, KATZ PB. Diseases of the heart in the works of hippocrates Br Heart J. 1962;24:257–264.
[56] Warren S. The immediate cause of death in cancer. Am J Med Sci.1932;184:610–619.
[57] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative oncology Group. Am J Med. 1980;69(4):491–497
[58] Anker MS, Holcomb R, Muscaritoli M, von Haehling S, Haverkamp W, Jatoi A, et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. (2019) 10:22–34.
[59] Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol. (2008) 9:629–35.
[60] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12(5):489–495.
[61] Sakurai Y, Klein S. Metabolic alteration in patients with cancer: nutritional implications. Surg Today. 1998; 28: 247-57.
[62] Boshier PR, Heneghan R, Markar SR, Baracos VE, Low DE. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus 2018;31.
[63] Chang K-V, Chen J-D, Wu W-T, Huang K-C, Hsu C-T, Han D-S. Association between loss of skeletal muscle mass and mortality and tumor recurrence in hepatocellular carcinoma: a systematic review and metaanalysis. Liver cancer 2018;7:90–103.
[64] Gruber ES, Jomrich G, Tamandl D, Gnant M, Schindl M, Sahora K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [published correction appears in PLoS One. 2020 Dec 29;15(12):e0244896].
[65] Anandavadivelan P, Brismar TB, Nilsson M, Johar AM, Martin L. Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients Clin Nutr. 2016 Jun; 35(3):724–30.
[66] Ezeoke CC, Morley JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. J Cachexia Sarcopenia Muscle. (2015) 6:287–302.
[67] Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW, Bauskin AR, et al. Tumorinduced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. Nat Med. (2007) 13:1333–40.
[68] Webster JM, Kempen LJAP, Hardy RS, Langen RCJ. Inflammation and Skeletal Muscle Wasting During Cachexia. Front Physiol. 2020;11:597675. Published 2020 Nov 19.
[69] Penna F, Bonetto A, Muscaritoli M, Costamagna D, Minero VG, Bonelli G, Rossi Fanelli F, Baccino FM, Costelli P. Muscle atrophy in experimental cancer cachexia: is the IGF-1 signaling pathway involved? Int J Cancer. 2010; 127: 1706–17.
[70] Kwon Y, Song W, Droujinine IA, Hu Y, Asara JM, Perrimon N. Systemic organ wasting induced by localized expression of the secreted insulin/IGF antagonist ImpL2. Dev Cell. 2015; 33: 36–46.
[71] Tan CR, Yaffee PM, Jamil LH, et al. Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics. Front Physiol. 2014;5:88. Published 2014 Mar 3.
[72] Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States. Am J Med Sci. 2015; 350: 250–6.
[73] Loumaye A, de Barsy M, Nachit M, Lause P, Frateur L, van Maanen A, Trefois P, Gruson D, Thissen JP. Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 2030–8.
[74] Sun YS, Ye ZY, Qian ZY, Xu XD, Hu JF. Expression of TRAF6 and ubiquitin mRNA in skeletal muscle of gastric cancer patients. J Exp Clin Cancer Res. 2012; 31: 81.
[75] Giordano A, Calvani M, Petillo O, Carteni M, Melone MR, Peluso G. Skeletal muscle metabolism in physiology and in cancer disease. J Cell Biochem. 2003; 90: 170–86.
[76] Baracos VE, Mackenzie ML. Investigations of branched-chain amino acids and their metabolites in animal models of cancer. J Nutr. (2006) 136(1Suppl):237s-42s
[77] Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs. (2005) 9(Suppl 2):S39–50.
[78] Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. J Cachexia Sarcopenia Muscle. (2013) 4:95–109.
[79] Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, Robinson AG, Garon EB, Riess JW, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res. (2018) 24:5841–9.
[80] Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. J Clin Oncol 2005; 23: 8500–11.
[81] Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. Support Care Cancer 2008; 16: 447–51.
[82] Kubrak C, Olson K, Jha N, et al. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. Head Neck 2010; 32: 290–300.

[83] Chopard A, Hillock S, Jasmin BJ. Molecular events and signalling pathways involved in skeletal muscle disuse-induced atrophy and the impact of countermeasures. J Cell Mol Med 2009: 13: 3032–50.

[84] Paddon-Jones D, Sheffi eld-Moore M, Cree MG, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4836–41.

[85] Reid J, McKenna HP, Fitzsimons D, McCance TV. An exploration of the experience of cancer cachexia: what patients and their families want from healthcare professionals. Eur J Cancer Care (Engl) 2010; 19: 682–89.

[86] Hawkins C, Waterfi eld K, Hildreth AJ, Kirkpatrick G, Andrew IM. Quantifying the impact of standardized assessment and symptom management tools on symptoms associated with cancer-induced anorexia cachexia syndrome. Palliat Med 2009; 23: 680–88.

[87] Strasser F. Appraisal of current and experimental approaches to the treatment of cachexia. Curr Opin Support Palliat Care 2007;1: 312–16.

[88] Krüger J, Meffert PJ, Kraft M, Vogt LJ, et al. Early Parenteral Nutrition in Patients with Biliopancreatic Mass Lesions, a Prospective, Randomized Intervention Trial. PLoS One. 2016;11(11):e0166513. Published 2016 Nov 18.

[89] Du H, Liu B, Xie Y, et al. Comparison of different methods for nutrition assessment in patients with tumors. Oncol Lett. 2017;14 (1):165–170.

[90] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003;22(4):415–421.

[91] Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, et al. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. Clin Nutr. 2013;32(1):65–72.

[92] Arends J., Bertz H., Bischoff S. C., Fietkau R. et al. Clinical Nutrition in Oncology. Aktuel Ernaehrungsmed 2015; 40: e1–e74

[93] Cardoso ICR, Aredes MA, Chaves GV. Applicability of the direct parameters of bioelectrical impedance in assessing nutritional status and surgical complications of women with gynecological cancer. Eur J Clin Nutr. 2017;71(11):1278–1284

[94] Trutschnigg B, Kilgour RD, Reinglas J, et al. Precision and reliability of strength (Jamar vs. Biodex handgrip) and body composition (dual-energy X-ray absorptiometry vs. Bioimpedance analysis) measurements in advanced cancer patients. Appl Physiol Nutr Metab. 2008;33(6):1232–1239.

[95] Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. Curr Opin Support Palliat Care. 2009;3(4):269–275.

[96] Lindenberg KS, Weydt P, Muller HP, et al. Two-point magnitude MRI for rapid mapping of brown adipose tissue and its application to the R6/2 mouse model of Huntington disease. PLoS One.2014;9(8):e105556.

[97] Bieliuniene E, Brondum Frokjaer J, Pockevicius A, et al. CT- and MRI-based assessment of body composition and pancreatic fibrosis reveals high incidence of clinically significant metabolic changes that affect the quality of life and treatment outcomes of patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Medicina (Kaunas). 2019;55(10):649.

[98] Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res. 2009;15(8):2920–2926.

[99] Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1):16717.

[100] Dolan RD, Daly LE, Simmons CP, et al. The Relationship between ECOG-PS, mGPS, BMI/WL Grade and Body Composition and Physical Function in Patients with Advanced Cancer. Cancers (Basel). 2020;12(5):1187.

[101] Tong T, Guan Y, Xiong H, Wang L, Pang J. A Meta-Analysis of Glasgow Prognostic Score and Modified Glasgow Prognostic Score as Biomarkers for Predicting Survival Outcome in Renal Cell Carcinoma. Front Oncol. 2020;10:1541

[102] Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. Br J Cancer. 2011;104(4):726–734.

[103] Zhang H, Ren D, Jin X, Wu H. The prognostic value of modified Glasgow Prognostic Score in pancreatic cancer: a meta-analysis. Cancer Cell Int. 2020;20:462.

[104] Zhou T, Wang B, Liu H, et al. Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(2):306–314

[105] Josep M. Argilés, Francisco J. López-Soriano, Míriam Toledo, Angelica Betancourt, Roberto Serpe, Sílvia Busquets. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011 Jun; 2(2): 87–93. Published online 2011 May 15.

[106] Argilés J, Betancourt A, Guàrdia-Olmos J, et al. Validation of the CAchexia SCOre (CASCO). Staging Cancer Patients: The Use of miniCASCO as a Simplified Tool. Front Physiol. 2017;8:92.

[107] Malaguarnera M, Risino C, Gargante MP et al.: Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer cachexia. World J Gastroenterol 2006;12:4541–4545

[108] Vinci E, Rampello E, Zanoli L et al.: Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. Eur J Internal Med 2005;16:419–423

[109] Sachan DS, Dodson WL: The serum carnitine status of cancer patients. J Am Coll Nutr 1987;6:145–150

[110] Szefel J, Kruszewski WJ, Ciesielski M et al.: L-carnitine and cancer cachexia. I. L-carnitine distribution and metabolic disorders in cancer cachexia. Oncol Rep 2012;28:319–323

[111] Heuberger W, Berardi S, Jacky E, Pey P. Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998;54, 503–508.
[112] Marthaler NP, Visarius T, Küpfer A, Lauterburg BH. Increased urinary losses of carnitine during ifosfamide chemotherapy. Cancer Chemother. Pharmacol. 1999;44, 170–172.
[113] Di Cesare ML, Ghelardini C, Toscano A et al.: The neuropathy-protective agent acetyl-L-carnitine activates protein kinase C-gamma and MAPKs in a rat model of neuropathic pain. Neuroscience 2010;165:1345–1352
[114] Ossipov MH: Growth factors and neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep , 2011;15:185–192
[115] Jin HW, Flatters SJ, Xiao WH et al.: Prevention of paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy by acetyl-L-carnitine: effects on axonal mitochondria, sensory nerve fiber terminal arbors, and cutaneous Langerhans cells. Exp Neurol 2008;210:229–237
[116] Vanella A, Russo A, Acquaviva R et al.: L -propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. Cell Biol Toxicol 2000;6:99–104
[117] Ucuncu H, Ertekin MV, Yoruk O et al.: Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced oral mucositis and myelosuppression: a controlled study in a rat model. J Radiat Res 2006;47:91–102
[118] Arafa HM. Carnitine deficiency aggravates carboplatin nephropathy through deterioration of energy status, oxidant/anti-oxidant balance, and inflammatory endocoids. Toxicology 2008;254:51–60
[119] Haschke M, Vitins T, Lude S et al. Urinary excretion of carnitine as a marker of proximal tubular damage associated with platin-based antineoplastic drugs. Nephrol Dial Transplant 2010;25:426–433
[120] Heuberger W, Berardi S, Jacky E, Pey P, Krahenbuhl S, et al. Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:503–508
[121] Mancinelli A, D'Iddio S, Bisonni R et al.: Urinary excretion of L-carnitine and its short-chain acetyl-L-carnitine in patients undergoing carboplatin treatment. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 60:19–26
[122] Roscilli G, Marra E, Mori F et al.: Carnitines slow down tumor development of colon cancer in the DMH-chemical carcinogenesis mouse model. J Cell Biochem 2013;114:1665–1673
[123] Dionne S, Elimrani I, Roy MJ, Qureshi IA, Sarma DR, Levy E, et al. Studies on the chemopreventive effect of carnitine on tumorigenesis in vivo, using two experimental murine models of colon cancer. Nutr Cancer 2012; 64:1279–1287
[124] Bianchi G, Vitali G, Caraceni A et al.: Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. Eur J Cancer 2005;41:1746–1750
[125] Maestri A, De Pasquale CA, Cundari S et al.: A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. Tumori 2005; 91:135–137
[126] Sayed-Ahmed MM, Alrufaiq BI, Alrikabi A, Abdullah ML, Hafez MM, Al-Shabanah OA. Carnitine Supplementation Attenuates Sunitinib-Induced Inhibition of AMP-Activated Protein Kinase Downstream Signals in Cardiac Tissues. Cardiovasc Toxicol. 2019;19(4):344–356.
[127] Sue YM, Chou HC, Chang CC, Yang NJ, Chou Y, Juan SH. L-carnitine protects against carboplatin-mediated renal injury: AMPK- and PPARα-dependent inactivation of NFAT3. PLoS One. 2014;9(8):e104079.
[128] Kazantzis M, Seelaender MC: Cancer cachexia modifies the zonal distribution of lipid metabolism-related proteins in rat liver. Cell Tissue Res 2005;321:419–427
[129] Laviano A, Molfino A, Seelaender M et al.: Carnitine administration reduces cytokine levels, improves food intake, and ameliorates body composition in tumor-bearing rats. Cancer Invest 2011;29:696–700
[130] Liu S, Wu HJ, Zhang ZQ et al.: L-carnitine ameliorates cancer cachexia in mice by regulating the expression and activity of carnitine palmityl transferase. Cancer Biol Ther 2011;12:125–130, 2011.
[131] Sun Y, Shu Y, Liu B, et al. A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Exp Ther Med. 2016;12(6):4017–4024
[132] Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, Zanna C, Cortesi E, Crinò L. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. Tumori. 2005;91(2):135–138.
[133] Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. Eur J Cancer. 2005;41(12):1746–1750.
[134] Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, et al. A doubleblind, randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of acetyl-L-carnitine in the prevention of sagopilone-induced peripheral neuropathy. Oncologist. 2013;18(11):1190–1191
[135] Hershman DL, Unger JM, Crew KD et al.: Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. J Clin Oncol 2013;31:2627–2633
[136] Callander N, Markovina S, Eickhoff J, et al. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with bortezomib, doxorubicin and low-dose dexamethasone: a study from the Wisconsin Oncology Network. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;74(4):875–882.
[137] Waldner R, Laschan C, Lohninger A et al.: Effects of doxorubicin-containing chemotherapy and a combination with L-carnitine on oxidative metabolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol 2006;132:121–128

[138] Lissoni P, Galli MA, Tancini G, Barni S: Prevention by L-carnitine of interleukin-2 related cardiac toxicity during cancer immunotherapy. Tumori 1993;79:202–204,
[139] Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J, Cella D, Ansari B, Fisch MJ. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2012;30:3864–3869
[140] Kraft M, Kraft K, Gärtner S et al.: L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) – a randomized multicentre trial. Nutr J. 2012;11:52
[141] Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P et al.: L-carnitine supplementation in patients with advanced cancer and carnitine deficiency: a double-blind, placebo-controlled study. J Pain Symptom Manage 2009;37:622–631
[142] Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. Nutrition 2006;22:136–145
[143] Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Malamud S, Culliney B, Lapin J, et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study. J Pain Symptom Manage 2006;32:551–559
[144] Graziano F, Bisonni R, Catalano V, Silva R, Rovidati S, Mencarini E, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. Br J Cancer 2002;86:1854–1857, 2002.
[145] Hauner H et al. Prevalence of malnutrition risk in patients of cancer outpatient clinics – a cross-sectional survey. Dtsch Med Wochenschr 2020;145:e1-e9

Opioide, das Immunsystem und der Darm – Freunde oder Feinde?

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Unter dem Terminus „Opioide" werden verschiedene Substanzen zusammengefasst, welche Ihre Wirkung über Opioid-Rezeptoren entfalten. Nicht nur bei Tumorpatienten wird diese Substanzgruppe eingesetzt, um langfristig Schmerz zu kontrollieren, oder kurzfristig zu einer Schmerzlinderung im Rahmen von chirurgischen Interventionen zu führen. Obwohl Opioide ausgezeichnete Analgetika sind, erhöhen ihre euphorischen Wirkungen die Neigung zum Missbrauch mit Suchtpotential. Tatsächlich hat dies in den USA zu einer Opioidkrise geführt, in der mehr als 115 Menschen pro Tag an einer Opioid-Überdosierung sterben (siehe Centers for Disease Control and Prevention – CDC WONDER]. Wie jedes Medikament bergen auch Opioide das Risiko von Nebenwirkungen *[Boland et al., 2013]*. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass Opioide durchaus in der Lage sind, die Funktionalität des Immunsystems zu beeinträchtigen *[Grace et al., 2015; Wigmore and Farquhar-Smith, 2016; Ramaswamy and Langford, 2017]*. Tumorpatienten weisen per se, insbesondere aber auch unter einer laufenden systemischen Chemotherapie, ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko auf. Ziel sollte es diesem Grunde sein, das Immunsystem mit Medikamenten so wenig wie möglich zusätzlich zu kompromittieren. Es verdichten sich die Hinweise, dass Opioide durch direkten Einfluss auf das Immunsystem das Infektionsrisiko bei Krebspatienten erhöhen können. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Morphintherapie mehr Infektionen entwickelten als Patienten, welche eine Schmerztherapie mit Oxycodon erhielten *[Suzuki et al., 2013]*. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass sich das Infektionsrisiko nachweislich um 2 % pro 10 mg Erhöhung der oralen Morphin-Äquivalent-Tagesdosis erhöht. Zumindest diesbezüglich scheinen sich einzelne Morphin-Derivate nicht zu unterscheiden *[Shao et al., 2017]*.

Im Folgenden soll auf pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Opioiden und dem Immunsystem sowie dem Darm näher eingegangen werden.

Das Immunsystem

Immunität (lat. in munis für ‚im Gelde' im Bezug auf die Gesundheit, synonym Ansteckungsschutz) ist die Unempfindlichkeit oder Unempfänglichkeit des Organismus gegenüber äußeren Angriffen bzw. die Fähigkeit des Organismus, bestimmte Pathogene ohne Symptome zu eliminieren *[Abbas et al., 2014]*. Die Basis jeglicher Immunabwehr des Körpers stellt zunächst die Verhinderung des Eindringens von Pathogenen in den Körper dar, welche durch unsere Epithelien, insbesondere die Haut und den Darm, gewährleistet wird. Dies ist nicht nur ein passiver Mechanismus im Sinne einer mechanischen Barriere, sondern wird aktiv durch die Epithelzelle generiert (Abb. 1). Falls dieser Schutzwall überwunden wird, kommt es bei einem intakten Immunsystem zu einer schnellen Reaktion desselbigen auf das eingedrungene Agens. Diese

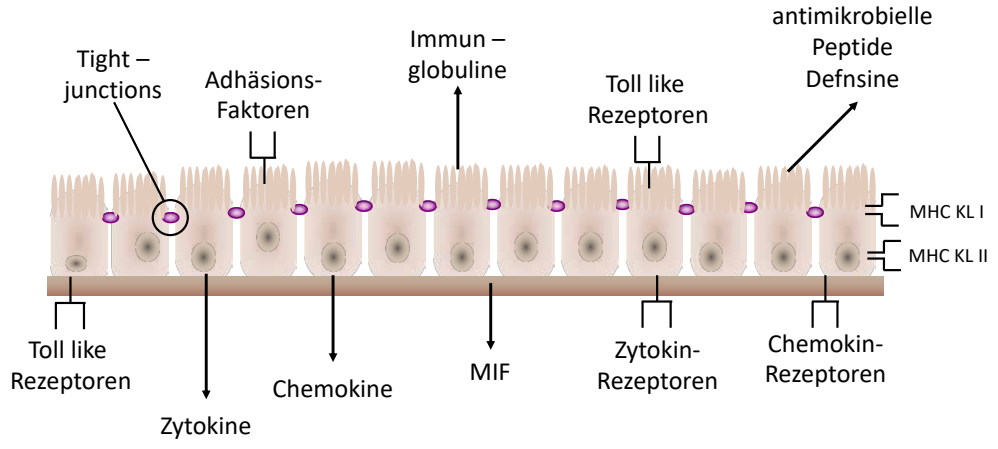


Abb. 1 *epitheliale Barrieremechanismen*

Immunabwehr ist sehr unspezifisch und dient der akuten Eindämmung einer Verbreitung und Vermehrung des Erregers (angeborenes Immunsystem). Zu den Komponenten des angeborenen Immunsystems zählen die bereits erwähnten epithelialen Barrieremechanismen sowie Makrophagen, Mastzellen, dendritischen Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Das angeborene Immunsystem erfüllt unter anderem folgende Funktionen: Rekrutierung von Immunzellen zu den Infektionsherden durch die Produktion von chemotaktischen Botenstoffen (Zytokine, Chemokine) sowie die Aktivierung der Komplementkaskade. In einer späteren Reaktion, welche dann sehr spezifisch und Ziel gerichtet ist, werden einzelne Epitope des Erregers (Antigen) den T-Zellen prozessiert. Das lernfähige und sehr spezifische Immunsystem wird somit rekrutiert und nachfolgend die Immunreaktion verstärkt und spezifiziert. Dieses System nennt man adaptives Immunsystem. Zelluläre Bestandteile sind die T- und B-Lymphozyten. Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems erfolgt Ziel gerichtet auf ein Pathogen. Grundlage ist die Antigenpräsentation von Eiweißfragmenten des Pathogens (Antigen), welche über MHC-Klasse I (intrazelluläre Erreger) oder MHC-Klasse II (extrazelluläre Pathogene) den T-Zellen (T-Zellrezeptor, TZR) präsentiert werden *[Roy et al., 2011; Abbas et al., 2014]*. Die adaptive Immunität generiert ein immunologisches Gedächtnis nach einer ersten Reaktion auf einen bestimmten Erreger, vermittelt vornehmlich durch Antikörper. Durch das immunologische Gedächtnis wird dann eine schnelle Immunantwort eingeleitet, sollte der Erreger erneut in den Körper eindringen *[Abbas et al., 2014]*. Diesem Prinzip folgt die Vakzination.

Zum Auslösen einer protektiven T-Zell-Immunantwort werden zwei Signale benötigt: Signal 1 entsteht durch die Aktivierung des T-Zell-Rezeptors (TZR), Signal 2 durch die Stimulation des CD28-Moleküls. Die sogenannte Kostimulation von CD28 und dem TZR ist notwendig, da der TZR zwar sehr gut körpereigene und -fremde Strukturen (Antigene) unterscheiden kann, jedoch nicht alle körperfremden Antigene (beispielsweise die aus Lebensmitteln) für den Körper gefährlich sind. Das heißt, ein starkes CD28-Signal vermittelt der T-Zelle, dass Gefahr droht und eine Immunantwort erfolgen muss. Zur Vermeidung von Autoimmunität und überschießenden Antworten benötigt das Immunsystem allerdings eine weitere Ebene der Regulation, die der „Immuncheckpoints - ICP". Die am besten erforschten Checkpointmoleküle „cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4" (CTLA-4) und „programmed cell death 1" (PD-1) schwächen beide physiologisch das kostimulatorische CD28-Signal ab. Im pathologischen Kontext machen sich Malignome die Wirkung von ICP zunutze, indem sie etwa Liganden für PD-1 an der Zelloberfläche exprimieren und dadurch eine Attacke der T-Zellen abwehren. Die Kenntnis dieser regulatorischen Rückkopplungsmechanismen führte zur Entwicklung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die bereits sehr erfolgreich Eingang in die klinische Versorgung von Patienten mit Tumorerkrankung gefunden haben *[Chen and Flies 2013; Curran MA et al. 2010]*.

Opioide und das angeborene Immunsystem

Viele Studien an Tiermodellen belegen, dass Morphine die Effektivität des Immunsystems beeinträchtigen und zu einer Schwächung desselbigen führen können. Durch die Bindung an den μ-Rezeptor modulieren Opioide sowohl das angeborene, wie auch das adaptive Immunsystem. Folglich kommt es zu einer eingeschränkten Fähigkeit, Krankheitserreger zu beseitigen. So reduziert Morphin die Anzahl der Makrophagen, die auf eine Infektion reagieren. Ursächlich hierfür ist eine Hemmung der Reifung aus Progenitorzellen sowie eine Hemmung der Rekrutierung dieser Zellen in das entzündete Gewebe entlang eines chromataktischen Gradienten. Pathophysiologisch von Relevanz scheint hierfür zu sein, dass die Aktivierung des μ-Rezeptors zu einer Phosphorylierung und somit Desensibilisierung von Chemokinrezeptoren (z. B. CCR1, CCR2, CXCR1 und CXCR2) auf Makrophagen führt und somit eine Rezeptorunempfindlichkeit generiert. Zusätzlich beeinträchtigt eine chronische Morphinexposition die Möglichkeit der Opsonierung (= Markierung der Oberfläche von Mikroorganismen durch Antikörper und/oder Faktoren des Komplementsystems) durch Makrophagen und somit die damit verbundene Fähigkeit zur Phagozytose *[Ninkovic und Roy, 2013]*. Dies wiederum beeinflusst die Möglichkeit zur intrazellulären Abtötung von Bakterien und in letzter Konsequenz die Abwehrfähigkeit gegenüber einem eingedrungenen Erreger *[Casellas et al., 1991; Bhaskaran et al., 2001; Menzebach et al., 2004; Wang et al., 2005]*. Dendritische Zellen spielen bei der Verknüpfung des angeborenen und adaptiven Immunsystems eine Schlüsselrolle. Als genuine Antigen-präsentierende Zellen (APC) prozessieren sie fremde Antigene und präsentieren sie den T-Zellen *[Banchereau und Steinman, 1998]*. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Morphinbehandlung die Präsentation der Antigene an die T-Zellen durch dendritische Zellen negativ beeinflusst, indem sie die Produktion von IL-23 hemmt *[Wang et al., 2011]*.

Die Wirkung von Morphin auf das Immunsystem, insbesondere auch auf Makrophagen, scheint hierbei dosisabhängig zu sein. Während niedrigere bis moderate Dosierungen deren Fähigkeit zur Opsonin-vermittelten Phagozytose hemmen, führen höhere Dosierungen zu einer Morphin-induzierten Apoptose der Immunzellen, welches u.a. durch den Toll-like Rezeptor 9 (TLR9) und den p38 MAPK-Weg vermit-

telt wird. TLR gehören zu einer Genfamilie, von der beim Menschen bislang zehn verschiedene Varianten identifiziert worden sind (TLR 1 bis 10) und sitzen in der Plasmamembran von Monozyten, natürlichen Killerzellen, Mastzellen oder myeloiden dendritischen Zellen aber auch in Darmepithelien. Die TLR haben eine zentrale Bedeutung für die angeborene Immunabwehr. So können die TLR 2, 4, 5 und 6 bakterielle Lipoproteine und Lipopolysaccharide sowie virale Proteine erkennen.

Die intrazellulär und häufig in Endosomen von Immunzellen exprimierten TLR 3, 7, 8 und 9 binden dagegen vor allem bakterielle und virale Nukleinsäuren. Dabei haben die verschiedenen intrazellulären TLR ihre eigenen Vorlieben: manche erkennen hauptsächlich einzelsträngige, andere doppelsträngige RNA, wieder andere unmethylierte DNA mit vielen Cytidin-Guanosin-Dinukleotiden (CpG), die für Bakterien charakteristisch ist. TLR stimulieren nicht nur unspezifische Abwehrmechanismen, sondern stellen über direkte und indirekte Effekte auch die Weichen für die Bildung spezifischer Immunreaktionen und des immunologischen Gedächtnisses. So können dendritische Zellen, die verschiedene TLR synthetisieren, auch B- und T-Lymphozyten aktivieren. In diesem Zusammenhang konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Interaktion von Morphin mit MicroRNAs (miRNAs) – das sind kurze, einzelsträngige RNA-Moleküle (20–40 Basenpaare) – einen wesentlichen Einfluss auf die Kompetenz des Immunsystems hat. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Morphin dosisabängig die Wirkung von miR-873 aufhebt. Ursache scheint hier wiederum die Interaktion von Morphin mit dem TLR-Signaltransduktionsweg zu sein *[Li et al., 2015]*. Sensibilisiert man Makrophagen mit Lipoteichonsäure (LTA) in Gegenwart von Morphin, findet sich eine verminderte Phagozytosefähigkeit, welche ebenfalls über Toll-like Rezeptoren vermittelt wird *[Ninkovic und Roy, 2013]*. Lipoteichonsäure ist ein Zellwandbestandteil gram-positiver Bakterien, welches als exogenes Pyrogen bekannt wurde.

Weitere Wirkungen einer Morphinbehandlung sind die Unterdrückung der Singnaltransduktion vermittelt durch NF-κB, die Reduktion der Sekretion des Chemokins CXCL2 (CXCR2-Ligand) und der NF-κB-abhängigen Gentranskription als Reaktion auf eine Infektion mit S. pneumonia (deren Zellwand u.a. LTA beinhaltet) im Mausmodell. NF-κB (nuclear factor-kB) ist ein induzierbarer Transkriptionsfaktor. Nach seiner Aktivierung kann es die Transkription verschiedener Gene aktivieren und dadurch Entzündungen regulieren. NF-κB zielt nicht nur direkt auf Entzündungen ab, indem es die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen erhöht, sondern auch die Zellproliferation, Apoptose, Morphogenese und Differenzierung reguliert.

Eine aktuelle Studie, die sich auf humane periphere Blutmonozyten konzentrierte, hat den zugrunde liegenden Mechanismus der Opioid-induzierten Immunsuppression weiter untersucht *[Long et al., 2016]*. Die Ergebnisse zeigen, dass zwei miRNAs in Monozyten von Heroinabhängigen (miR 582–5p und miR-590–5p) im Vergleich zu Monozyten von gesunden Kontrollen erniedrigt sind. Diese miRNAs zielen auf das cAMP-Response-Element-bindende Protein 1 (CREB1) bzw. das cAMP-Response-Element-bindende Protein 5 (CREB5) ab. Die Herunterregulierung beider miRNAs führt zu einer Abnahme von CREB1/CREB5, was wiederum die NF-κB-Phosphorylierung und die TNF-α-Spiegel in Monozyten reduziert. Diese Ergebnisse bestätigten frühere Ergebnisse, die zeigten, dass die Opioid-induzierte Immunsuppression wesentlich über die Modulation des NF-κB-Weges vermittelt wird. Einzelne Opioide verringern die bakterizide Funktion von Neutrophilen, indem sie die Produktion von Superoxid hemmen *[Roy et al., 2011]*. Bereits 1985/86 konnte gezeigt werden, dass die Migration von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen nach Morphin Behandlung in den Herd der Entzündung abnimmt *[Sharp et al.,1985; Simpkins et al.,1986]*. Zudem hemmt Morphin die Mastzell-Aktivierung über einen negativen Crosstalk zwischen Opioidrezeptoren und dem TLR4-Signaltransduktionsweg *[Meng et al., 2013]*.

Opioide und das adapative Immunsystem

Ähnlich wie seine Wirkung auf das angeborene Immunsystem führt eine länger dauernde Morphintherapie zu einer Schwächung der adaptiven Immunantwort *[Roy et al., 2011]*. So kommt es μ-Rezeptor-vermittelt zu einer Beeinträchtigung der T-Zell-Funktion, einer veränderten Expression von Zytokinen, einer Unterdrückung der T-Zell-Apoptose, einer Modifikation der T-Zell-Differenzierung sowie zu einer Reduktion der B-Zellen Funktion über den. Eine Moprhinbehandlung führt bei professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) zu einer verminderten Expression von Haupthistokompatibilitätskomplexes Klasse II (HLA-/MHC-II) Molekülen an deren Oberfläche. Dies wiederum führt zu einer verminderten Aktivierung von T-Zellen, einer verminderten T-Zell-Proliferation sowie zu einem shift der T-Zell Antwort in Richtung des T-Helferzelltyps 2 (TH2) mit einer vermehrten Sekretion der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10. Es wird postuliert, dass dieser über die u-Rezeptoren vermittelte Wechsel zu einer TH2 dominierten Immunantwort der funktionelle Schritt ist, der zu einer Beeinträchtigung der adaptiven Immunantwort führt. Einschränkend muss fest gehalten werden, dass angesichts der Komplexität der T-Zell-Immunologie die funktionelle Relevanz in vivo noch nicht in Gänze bekannt ist.

All diese Daten legen jedoch den Schluss nahe, dass ein chronischer Morphingebrauch in vivo eine funkti-

onell relevante Hemmung der humoralen und adaptiven Immunantwort nach sich zieht. Zusammenfassend zeigt sich der Einfluss von Opioiden auf vielen Ebenen des Immunsystems, ist sehr komplex und bislang in seine Komplexität in Gänze noch nicht endgültig verstanden (Abb. 2).

Opioide, das Mikrobiom und das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe

Das Mukosa assoziierte lymphatische Gewebe (GALT) ist gekennzeichnet durch eine komplexe Interaktion zwischen luminalen Strukturen (Bakterien, Nahrungsmittelbestandteile), den Darmepithelzellen, den submukösen intestinalen Immunzellen und den angrenzenden Gefäßen. Im rahmen eines fein regulierten Netzwerkes aus Signalen, vermittelt durch Chemokine und Zytokine, wird eine dauerhafte Entzündungsreaktion im Darm verhindert (Abb. 3). Neben dem Einfluss von Morphin auf das Immunsystem zeigte sich in multiplen Studien, dass es unter Morphineinfluss zu einer Alteration der Schleimhautbarriere des Darmes kommt. Morphin ist in der Lage, systemischen Infektionen Vorschub zu leisten, indem es die Empfindlichkeit der Darmepithelzellen gegenüber der TLR-Aktivierung erhöht, was eine Translokation von Darmbakterien aus dem Lumen in die Submukosa ermöglicht *[Meng et al., 2013]*. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Morphin die Barrierefunktion von Darmepithelzellen beeinträchtigt, indem es die Verteilung von Tight-Junction-Proteinen (Okkludine, ZO-1) im epithelialen Zellverband bei Mäusen sowohl in vivo als auch in vitro stört. Diese Störung wird durch die Aktivierung von TLR2 und TLR4 durch μ-Rezeptor-Agonisten vermittelt. Der Einfluss von Morphin war bei TLR2/4 knock-out Mäusen nicht nachweisbar. Als Ergebnis konnte im Mausmodell eine Translokation von Escherichia coli-Bakterien in die mesenterialen Lymphknoten und in das Lebergewebe nach Morphinbehandlung nachgewiesen werden. Darüber hinaus verändert die chronische Morphinbehandlung die mikrobielle Zusammensetzung des Darms signifikant und induziert eine bevorzugte Ausbreitung von Gram-positiven Krankheitserregern und eine Verringerung der gallensäure-dekonjugierenden Bakterienstämme. In diesem Zusammenhang spielt pathophysiologisch insbesondere auch die Störung der gastrointestinalen

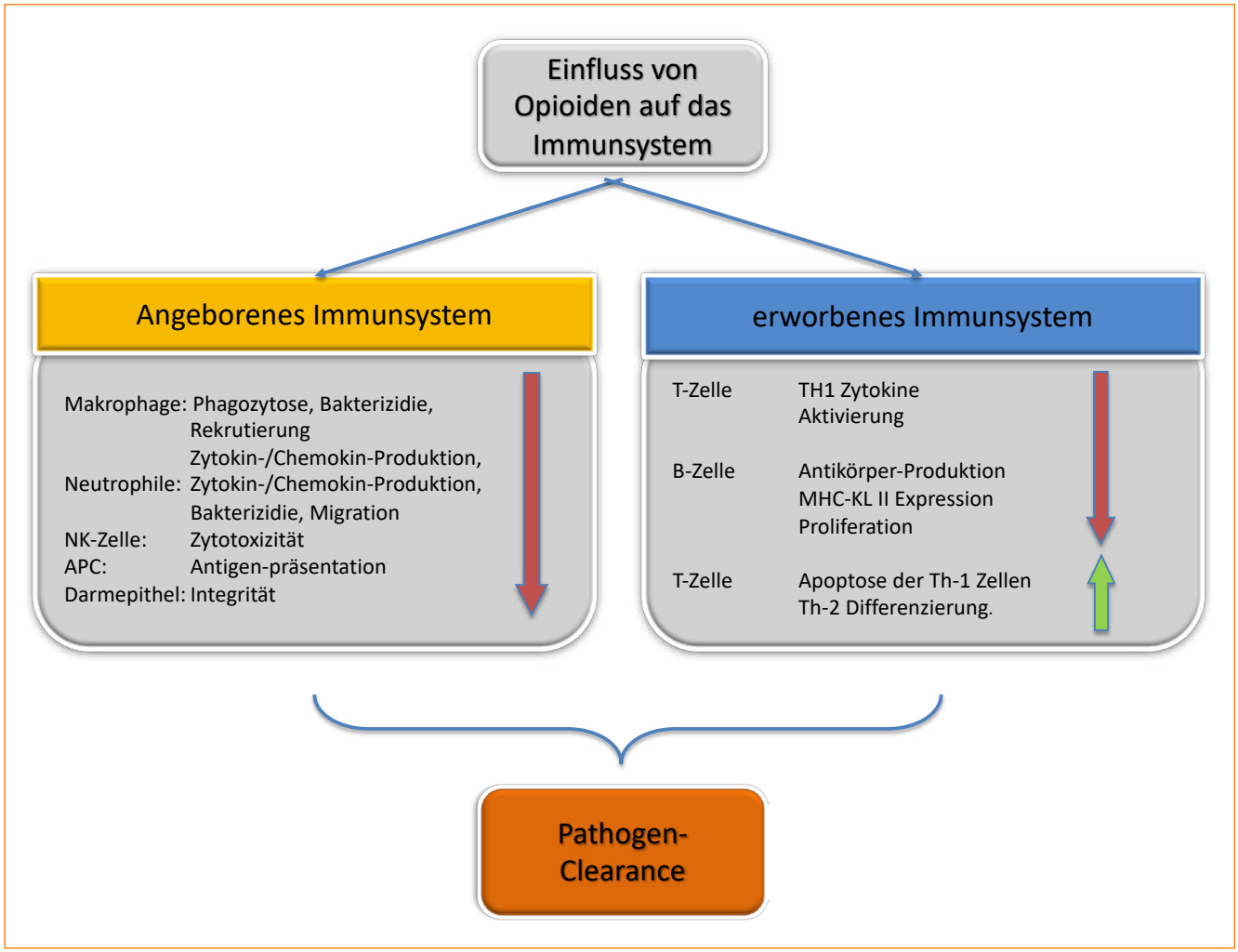


Abb. 2

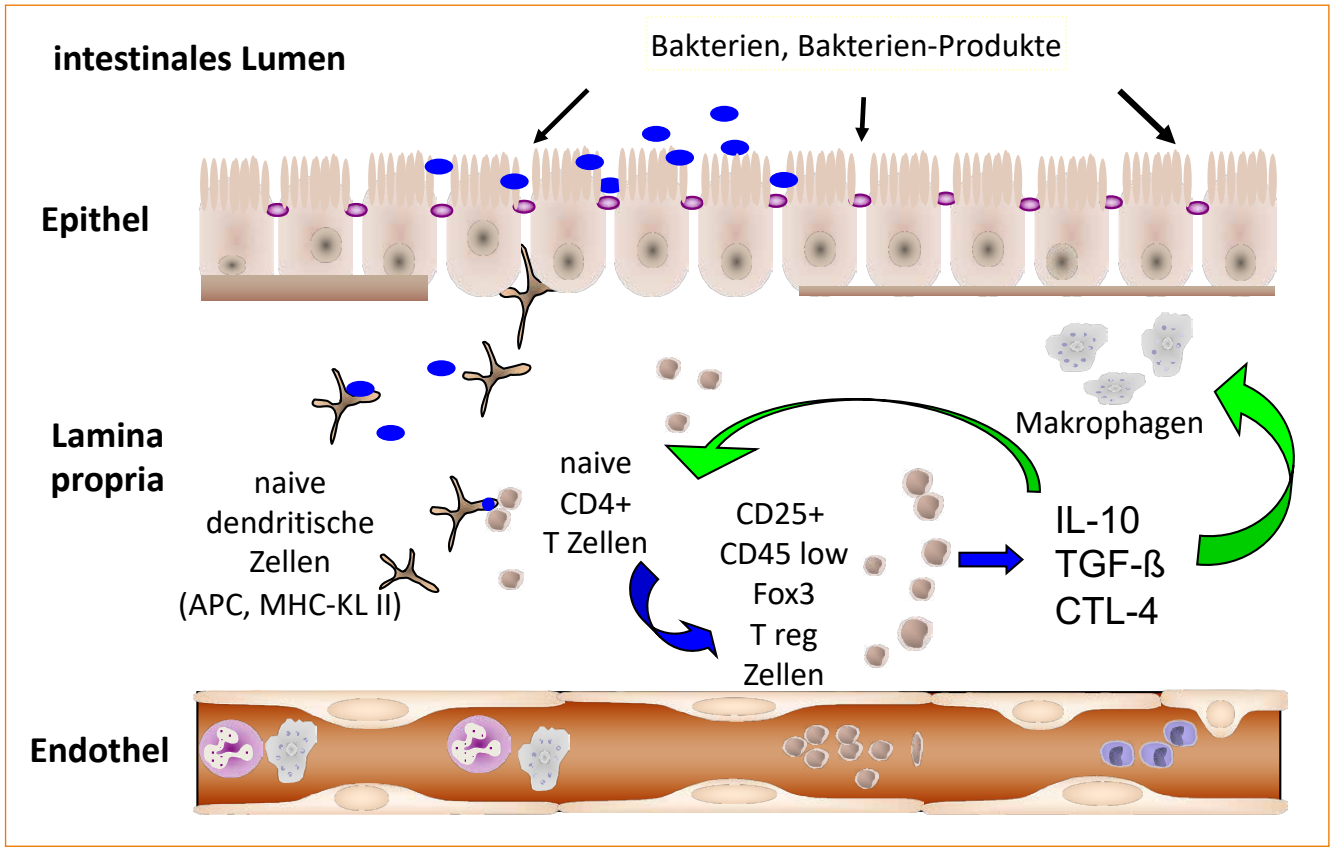


Abb. 3 *Das mukosale Immunsystem: Im mukosalen Immunsystem des Gesunden überwiegen anti-inflammatorische gegenüber pro-inflammatorische Zytokine. Hierfür scheinen dendritische Zellen in der Darmwand eine zentrale Rolle zu spielen. Diese präsentieren den Lamina propria Lymphozyten Ag und induzieren die Bildung regulatorischer T-Zellen (Treg), welche u.a. IL-10 und TGF-β produzieren. Diese Zytokine vermindern den durch Makrophagen vermittelten pro-inflammatorischen Einfluss und hemmen CD4 positive T-Zellen in der Lamina propria.*

Motilität eine wesentliche Rolle. Eine Verlangsamung der Magen-Darm-Transitzeit durch Opioide verändert das Darmmikrobiom erheblich, wie bei Patienten mit Verstopfungs-prädominantem RDS festgestellt wurde *[Touw K et al. 2017]*. Eine weitere Studie berichtete bei heroinabhängigen Personen über eine deutliche Zunahme der Diversität in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen *[Xu Y et al. 2017]*. Bei Patienten mit Leberzirrhose, die mit Opioiden behandelt wurden, war die mikrobielle Dysbiose bei chronischer Opioidanwendung nicht assoziiert mit der zu Grunde liegenden Lebererkrankung und führte zu einer erhöhten Endotoxinämie und Wiedereinweisungen ins Krankenhaus *[Acharya C et al. 2017]*. Eine Querschnittsstudie an afroamerikanischen Männern mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) zeigte eine signifikante Wechselwirkung des Opioidkonsums mit Veränderungen des Darmmikrobioms, einschließlich erhöhter Bifidobacterium-Spiegel bei Patienten mit T2DM mit einer Opioidkonsumstörung in der Vorgeschichte *[Barengolts E et al. 2018]*. Die Auswirkungen auf das Darmmikrobiom bei Opioidkonsum finden sich auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Auswertungen der Daten aus dem TREAT-Register mit >6.000 Patienten mit Morbus Crohn legen nahe, dass ein Opioidkonsum mit einem 1,5-fach erhöhten Mortalitätsrisiko durch Dickdarmentzündung und einem dreifach erhöhten Infektionsrisiko im Vergleich zu Patienten, die keine Opioid-Analgetika erhielten, verbunden war *[Cross et al. 2005; Lichtenstein GR et al. 2012]*. Auch präklinische Studien korrelieren mit diesen Ergebnissen *[Akbarali HI et al. 2017]*. Zum Beispiel wird bei Mäusen, die eine chronische Morphinbehandlung erhalten, eine mikrobielle Dysbiose beobachtet. Die Bakterienpopulationen, die durch eine chronische Morphinbehandlung verändert wurden, umfassten eine Zunahme der Häufigkeit von Staphylococcus, Enterococcus und Proteobakterien und eine Abnahme der Häufigkeit von Bacteriodales, Clostridiales und Lactobacillales. Im Zusammenhang mit den opioidinduzierten Veränderungen im Darmmikrobiom waren ein Verlust der epithelialen Integrität, bakterielle Translokation und eine erhöhte Expression proinflammatorischer Zytokine wie IL-1β im Dickdarmgewebe nachweisbar. Interessanterweise verhinderte die Erschöpfung der Darmbakterien bei Mäusen durch Antibiotika die Entwicklung einer Toleranz gegenüber einer chronischen Morphinbehandlung, was darauf hindeutet, dass die Folge von Ereignissen, die aus Veränderungen im Mikrobiom zur Entwick-

lung eines Entzündungszustands resultieren, zu einer Toleranz gegenüber den antinozizeptiven Wirkungen vüon Morphin führen könnte *[Mischel RA et al. 2018]*. Die pathophysiologischen Zusammenhänge, über welche die intestinale Inflammation zu einer antinozizeptiven Toleranz im Rahmen eines chronischen Morphinkonsum führen, sind noch nicht gänzlich geklärt. Sie legen jedoch einen wichtigen kausalen Zusammenhang zwischen dem Darm und den Wirkungen von Opioiden im zentralen Nervensystem nahe. Studien haben gezeigt, dass die Aktivierung von nicht-neuronalen Zellen, einschließlich der Mikroglia und den Astrozyten, durch Opioide entzündungsfördernd wirkt und hierdurch die Morphin-Toleranz gefördert und die Opioid-Wirksamkeit abgeschwächt wird. Dies erfolgt wahrscheinlich aufgrund einer erhöhten Erregbarkeit von Neuronen durch Entzündungsmediatoren. Systemische Entzündungsfaktoren, die ihren Ursprung im Darm haben, können durch eine geschwächte Blut-Hirn-Schranke, die durch chronischen Opioidkonsum verursacht wird, zu zentralen Effekten führen. Im Mausmodell wurde gezeigt, das Kolonüberstände von chronisch mit Morphin behandelten Mäuse μ-Opioidrezeptoren in den Spinalganglien-Neuronen desensibilisieren *[Hutchinson MR et al. 2011]*. Somit scheint insbesondere das Darmepithel aktiv an diesem Prozess beteiligt zu sein. Hierbei wird postuliert, dass die Abnahme der Darmmotilität bei chronischem Opioidkonsum ein primärer Effekt für die Entwicklung einer langfristigen Schmerzmitteltoleranz über Veränderungen im Darmmikrobiom sein könnte. Daher könnte die Verbesserung des Magen-Darm-Transits eine Strategie sein, um die Induktion einer chronischen Opioidtoleranz zu verhindern. In diesem Zusammenhang wäre eine Behandlung mit kurzkettigen Fettsäuren (Acetat, Propionat und Butyrat) von potenziellem Nutzen. Es ist gut dokumentiert, dass Butyrat nicht nur die Integrität des Darmepithels aufrechterhält, sondern auch die Kolonmotilität entweder direkt über die Aktivierung des G protein-coupled receptor 43 (GPR43) auf der glatten Darmmuskulatur oder indirekt, über die Aktivierung der enterischen Reflexwege erhöht *[ZhaoZ et al.2018]*. Der Butyratspiegel wird durch den peripheren μ-Opioidrezeptor-Agonisten und das Antidiarrhoikum Loperamid als Folge einer Abnahme der Butyrat-produzierenden Bakterien reduziert *[Lin and Zhang 2017]*. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine orale Behandlung mit Butyrat eine antinozizeptive Morphintoleranz bei Mäusen verhindert, die mit chronischem Morphin behandelt wurden. Ein möglicher Ansatz zur Verhinderung der Induktion einer Morphintoleranz könnte daher eine Behandlung mit Butyrat bei chronischem Opioid-Abusus umfassen. Eine Morphin-induzierte mikrobielle Dysbiose und eine Störung der Darmbarriere können des Weiteren durch eine fäkale Stuhltransplanation von Mikrobiota aus Placebo-behandelten Mäusen in die verum Population rekonstituiert werden *[Banerjee et al., 2016]*.

Zusammenfassung

Zahlreiche in vitro und vivo Daten belegen, dass Opioide über die Bindung an den μ-Rezeptor zu einer relevanten Modulation des Immunsystems führen. Dies insbesondere durch Modifikationen im NF-ϰB Signaltransdukationsweg, durch Modifikationen der Toll-like-Rezeptor Funktionalität, den Einfluss auf das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe, Veränderungen im Mikrobiom des Darmes und der epithelialen Barrierefunktion durch Modifikation der Tight-junctions. Die klinische Relevanz ist aktuell nicht sicher zu definieren, aber sollte zumindest zu einer Sensibilisierung führen. Sicherlich spielt in diesem Zusammenhang auch die Interaktion des Darms mit dem ZNS eine wesentliche Rolle („gut-brain axis", Abb. 4)

In Anbetracht der zunehmenden Tumor-Therapien mit Immuntherapeutika ist ein intaktes Immunsystem essentiell für deren Wirksamkeit. Da Tumorpatienten per se eine mehr oder minder ausgeprägte Immundefizienz aufweisen, diese durch die durchgeführten Chemotherapien noch verstärkt wird und häufig eine Opioid-Therapie bei diesen Patienten eingeleitet werden muss, sollten die vorliegenden Daten durchaus zu einem reflektierten Einsatz der μ-Rezeptoragonisten dieser Substanzgruppe führen. Die komplementäre onkologische Therapie sollte diesem Umstand Rechnung tragen und präventiv-medizinische Ansätze bieten, dass Immunsystem bei einem chronischen Einsatz von Opioiden zu unterstützen. Zudem sollte unter einer Morphin-Therapie ein kritischer Blick auf das Mikrobiom des Darmes geworfen werden. Eine Veränderung des Mikrobioms kann durchaus mit einer verminderten Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie assoziiert sein *[Audrey Humphries 2018; Shui Lin et al. 2020; Kim E. et al. 2021]*. Diesem Umstand sollte Rechnung getragen werden, um bei begründetem Verdacht auf ein Morphin-induziertes „leacky gut"-Syndrom und eventuellem Wirkungsverlust der Immuntherapeutika dementsprechende diagnostische Schritte und Therapien einleiten zu können. Hierfür bedarf es jedoch in diesem Spezialgebiet versierter und ausgebildeter Fachkräfte, die leider ob fehlendem Interesse oder geringer Sensibilisierung nicht zahlreich angetroffen werden. Ziel sollte es aus diesem Grunde sein, ein Kompetenznetz aufzubauen, an welches sich betroffene Patienten und behandelnde Ärzte mit diesbezüglicher Fragestellung wenden können.

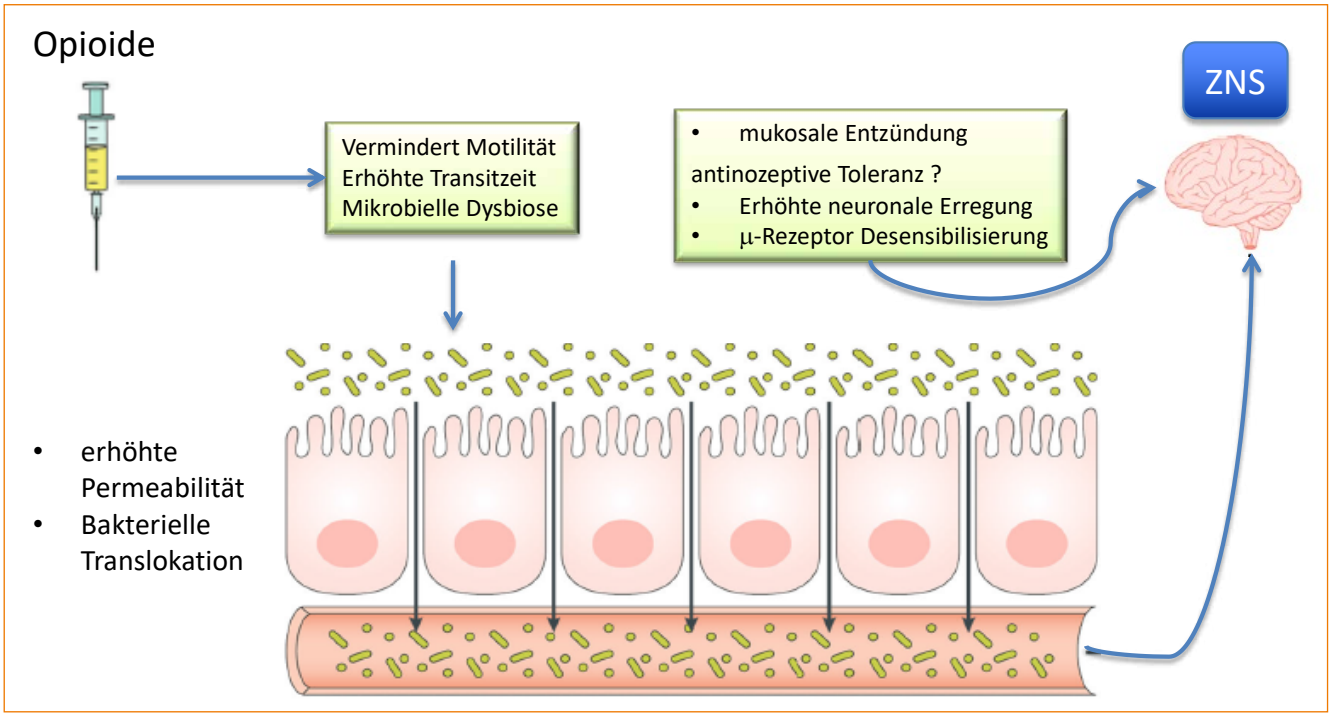


Abb. 4 *Opioide, das Darm und das ZNS*

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

Boland J, Boland E, Brooks D (2013). Importance of the correct diagnosis of opioid-induced respiratory depression in adult cancer patients and titration of naloxone. Clin Med 13: 149–151.

Grace PM, Maier SF, Watkins LR (2015). Opioid-induced central immune signaling: implications for opioid analgesia. Headache 55: 475–489.

Wigmore T, Farquhar-Smith P (2016). Opioids and cancer: friend or foe? Curr Opin Support Palliat Care 10: 109–118

Ramaswamy S, Langford R (2017). Antinociceptive and immunosuppressive effect of opioids in an acute postoperative setting: an evidence-based review. BJA Education 17: 105–110

Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K, Watanabe S, Satoh N (2013). Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. Am J Hosp Palliat Care 30: 712–716.

Shao YJ, Liu WS, Guan BQ, Hao JL, Ji K, Cheng XJ et al. (2017). Contribution of opiate analgesics to the development of infections in advanced cancer patients. Clin J Pain 33: 295–299.

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2014). Functions and disorders of the immune system. In: Basic Immunology, Fourth edn. Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA.

Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, Charboneau RG et al. (2011). Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. J Neuroimmune Pharmacol 6: 442–465.

Chen L, Flies DB (2013) Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat Rev Immunol 13:227–242

Curran MA, Montalvo W, Yagita H et al (2010). PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 107:4275–4280

Ninkovic J, Roy S (2013). Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. Amino Acids 45: 9–24.

Casellas AM, Guardiola H, Renaud FL (1991). Inhibition by opioids of phagocytosis in peritoneal macrophages. Neuropeptides 18: 35–40.

Bhaskaran M, Reddy K, Sharma S, et al. (2001). Morphine-induced degradation of the host defense barrier: role of macrophage injury. J Infect Dis 184: 1524–1531.

Menzebach A, Hirsch J, Nost R, et al. (2004). Morphine inhibits complement receptor expression, phagocytosis and oxidative burst by a nitric oxide dependent mechanism. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 39: 204–211.

Wang J, Ma J, Charboneau R, et al. (2011). Morphine inhibits murine dendritic cell IL-23 production by modulating Toll-like receptor 2 and Nod2 signaling. J Biol Chem 286: 10225–10232.

Banchereau J, Steinman RM. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. Nature Mar 19;392(6673):245–52.

Long X, Li Y, Qiu S, et al. (2016]. MiR-582–5p/miR-590–5p targeted CREB1/CREB5-NF-kappaB signaling and caused opioidinduced immunosuppression in human monocytes. Transl Psychiatry 6: e757.

Sharp BM, Keane WF, Suh HJ, et al. (1985]. Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and macrophages. Endocrinology 117: 793–795.

Simpkins CO, Alailima ST, Tate EA, et al. (1986]. The effect of enkephalins and prostaglandins on O-2 release by neutrophils. J Surg Res 41: 645–652.

Meng J, Yu H, Ma J, et al. (2013]. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-dependent manner. PLoS One 8: e54040.

Touw K, Daina L. R., Nathaniel H., et al. (2017) Mutual reinforcement of pathophysiological host-microbe interactions in intestinal stasis models . 5; 6; e13182

Xu Y, Xie Z, Wang H et al (2017]. Bacterial diversity of intestinal microbiota in patients with substance use disorders revealed by 16S rRNA gene deep sequencing. Sci. Rep 7, 3628.

Acharya C, Betrapally N. S., Gillevet P. M. et al, (2017) Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis 45, 2; 319–331

Barengolts E et al. (2018) Gut microbiota varies by opioid use, circulating leptin and oxytocin in African American men with diabetes and high burden of chronic disease. PLOS ONE 13, e0194171

Cross RK, Wilson KT, Binion DG. (2005]. Narcotic use in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 100(10):2225–9.

Lichtenstein GR, Feagan BR, Cohen RD et al. (2012) Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry Am J Gastroenterol 107(9):1409–22.

Akbarali HI and Dewey WL. (2017) The gut brain interaction in opioid tolerance. Curr Opin Pharmacol. 37:126–130.

Akbarali HI and Dewey WL 2019 Gastrointestinal motility, dysbiosis and opioid-induced tolerance: is there a link? Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 16, 323–324

Mischel RA, Dewey WL, Akbarali HI (2018) Tolerance to morphine-induced inhibition of TTX-R sodium channels in dorsal root ganglia neurons is modulated by gut-derived mediators. iScience 2;193–209

Hutchinson MR et al. (2011) Exploring the neuroimmuno-pharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. Pharmacol. Rev 63, 772–810. [PubMed: 21752874]

Zhao Z, Chen F, Wei W et al. (2018) GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3 Mucosal Immunol. May; 11(3): 752–762.

Lin L. and Zhang J. (2017]. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. BMC Immunology 18:2

Banerjee S, Sindberg G, Wang F et al. (2016) Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. Mucosal Immunol. 9(6):1418–1428.

Audrey Humphries and Adil Daud (2018]. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors Hum Vaccin Immunother. 14(9): 2178–2182.

Shui Lin, Yang Xi, Li Jian et al. (2020) Gut Microbiome as a Potential Factor for Modulating Resistance to Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 17;10:2989

Kim E., Ahn H. & Park H. A review on the role of gut microbiota in immune checkpoint blockade therapy for cancer. Mamm Genome (2021, ehead of print].

Vitamin K – mehr als nur Gerinnung?

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Vitamin K wurde 1929 von dem dänischen Biochemiker Dr. Henrik Dam als fettlösliche, für die Blutgerinnung notwendige Substanz entdeckt *[Dam H., 1935]* und nach dem deutschen Wort „Koagulationsvitamin" benannt. Dr. Henrik Dam erhielt 1943 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin zusammen mit dem amerikanischen Biochemiker Dr. Edward A. Doisy, der die Struktur der beiden Vitamine K1 und K2 charakterisierte *[Doisey et al., 1940]*. Erst 30 Jahre später wurde die Rolle von Vitamin K als notwendiger Faktor für die γ-Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren entdeckt *[Nelsestuen et al., 1974; Stenflo et al., 1974]*. Aktuell weiß man, dass der gesundheitliche Nutzen von Vitamin K über die Homöostase des Blutes hinausgeht. Das Auftreten von chronisch entzündlichen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Arthrose, Demenz, kognitiven Beeinträchtigungen sowie Knochengesundheit und Gebrechlichkeit werden mit diesem Vitamin in Verbindung gebracht. Die natürlich vorkommenden Vitamin K Derivate sind Phyllochinon (Vitamin K1) und eine Reihe von Menachinonen, die allgemein als Vitamin K2 bezeichnet werden. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Quelle, Absorptionsrate, Gewebeverteilung, Bioverfügbarkeit und Aktivität am Zielorgan. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den Leser über den spezifischen Beitrag und die Wirkung der einzelnen K1- und K2-Vitamine auf die menschliche Gesundheit zu informieren. Gesunde Fette, Vitamine, Mineralstoffe und Polyphenole mit antioxidativer und entzündungshemmender Wirkung können die Lebensqualität verbessern und den Alterungsprozess beeinflussen, und unter diesen Faktoren spielt Vitamin K (VITAMIN K) eine wichtige Rolle *[Harshman, S. et al. 2016]*.

Die K-Vitamine gehören zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine welche eine gemeinsame chemische Struktur aufweisen: ein 2-Methyl-1,4-Naphthochinonring und eine variable aliphatischen Seitenkette. Die variable aliphatische Kette generiert zwei Isoformen: Vitamin K1 (VK1) oder Phyllochinon (PK), und Vitamin K2 (VK2), auch Menachinon (MK) genannt. MK existiert in mehreren Strukturen, je nach Anzahl der Isoprenyleinheiten und der Sättigung der Seitenkette (MK-n, wobei n die Anzahl der Isoprenyleinheiten ist) *[Braasch-Turi, M. et al 2020]*. Die beim Menschen am häufigsten vorkommenden Subtypen sind das kurzkettige MK-4, das als einziges MK im menschlichen Körper durch Umwandlung von Phyllochinon in Menachinon gebildet werden kann, und MK-7 bis MK-10, die von Bakterien synthetisiert werden. VK3 (Menadion), ohne Seitenkette und als Pro-Vitamin eingestuft, ist eine synthetische Form dieses Vitamins. Dunkelgrünes Blattgemüse ist die Hauptquelle für Vitamin K1 (z. B. Kohl, Rüben, Brokkoli, Spinat, Grünkohl: 70–700 µg/100 g). Des Weiteren verschiedene Früchte (z. B. getrocknete Pflaumen, Kiwis, Avocado, Blaubeeren, Brombeeren, Trauben: 15–70 µg/100 g) und einige Nüsse (Pinienkerne, Cashews, Pistazien: 10–75 µg/100 g) *[Schurgers, L. et al. 2000; Turck, D et al . 2017]*. Hauptquellen für Vitamin K2 sind fermentierte Lebensmittel wie Käse, Eier und Fleisch *[Elder, S.J. et al. 2006; Melse-Boonstra, A. 2020]*. Vitamin K1 wird nur zu 5–10 % absorbiert, während Vitamin K2 aus Milchprodukten fast vollständig absorbiert werden. Der Grund liegt darin, dass Vitamin K1 fest an die Chloroplasten der Pflanzen gebunden ist und es häufig mit Phytochemikalien (z. B. Saponine, Tannine, Fasern, Phytaten aus Hülsenfrüchten) verdaut werden muss, um für den Menschen bioverfügbar zu werden. Vitamin K1 aus Kohl und Brokkoli ist besser bioverfügbar als Vitamin K1 aus Spinat *[Booth, S.L. et al. 2012; Margier, M. et al. 2019]*.

Sowohl Vitamin K1 als auch K2 können als Cofaktoren im Carboxylierungsprozess von Vitamin-K-abhängigen Proteinen (VKDPs) fungieren (Abb. 1). Vitamin K1 und Vitamin K2 gelten als Kofaktoren für das Enzym γ-Glutamylcarboxylase (GGCX), das Glutaminsäure (Glu) in γ-Carboxyglutaminsäure (Gla) umwandelt. Die Biosynthese VK-abhängiger Proteine (VKDPs) benötigen eine Carboxylierung, um biologisch aktiv zu werden *[Halder, M. et al 2019; Wei, F.-F. et al. 2019]*. Dieser Prozess wird durch die Oxidation von Vitamin-K-Hydrochinon (KH2) zu Vitamin-K-Epoxid (KO) im Vitamin-K-Zyklus angetrieben. Die Vitamin-K-Oxidoreduktase (VKOR) wandelt KO in Vitamin K und zurück in KH2 um, wodurch ein Kreislauf von Vitamin K entsteht *[Willems B.A. et al, 2014; van Gorp et al., 2015]*. Folglich hemmen Vitamin K Antagonisten die VKOR und damit das Recycling von Vitamin K, was zu einem medikamenteninduzierten Vitamin-K-Mangel führt *[Stafford D.W. 2005]*. VKDPs können in hepatische und extrahepatische unterteilt werden (Tab. 1). Zu den hepatischen VKDPs gehören die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie das gerinnungshemmende Protein C, Protein S und Protein Z, die alle an der Regulierung der Blutgerinnung beteiligt sind. Zu den extrahepatischen VKDPs gehören Matrix-Gla-Protein (MGP), Osteocalcin und Gla-reiches Protein (GRP) *[Willems, B.A.G. et al. 2014]*. Diese VKDPs sind in erster Linie an der Aufrechterhaltung der Knochenhomöostase beteiligt und hemmen die ektopische Verkalkung *[Hauschka, P.V.; 1975]*. MGP wird hauptsächlich in vaskulären glatten Muskelzellen und Chondrozyten exprimiert. Es ist bekannt, dass dieses

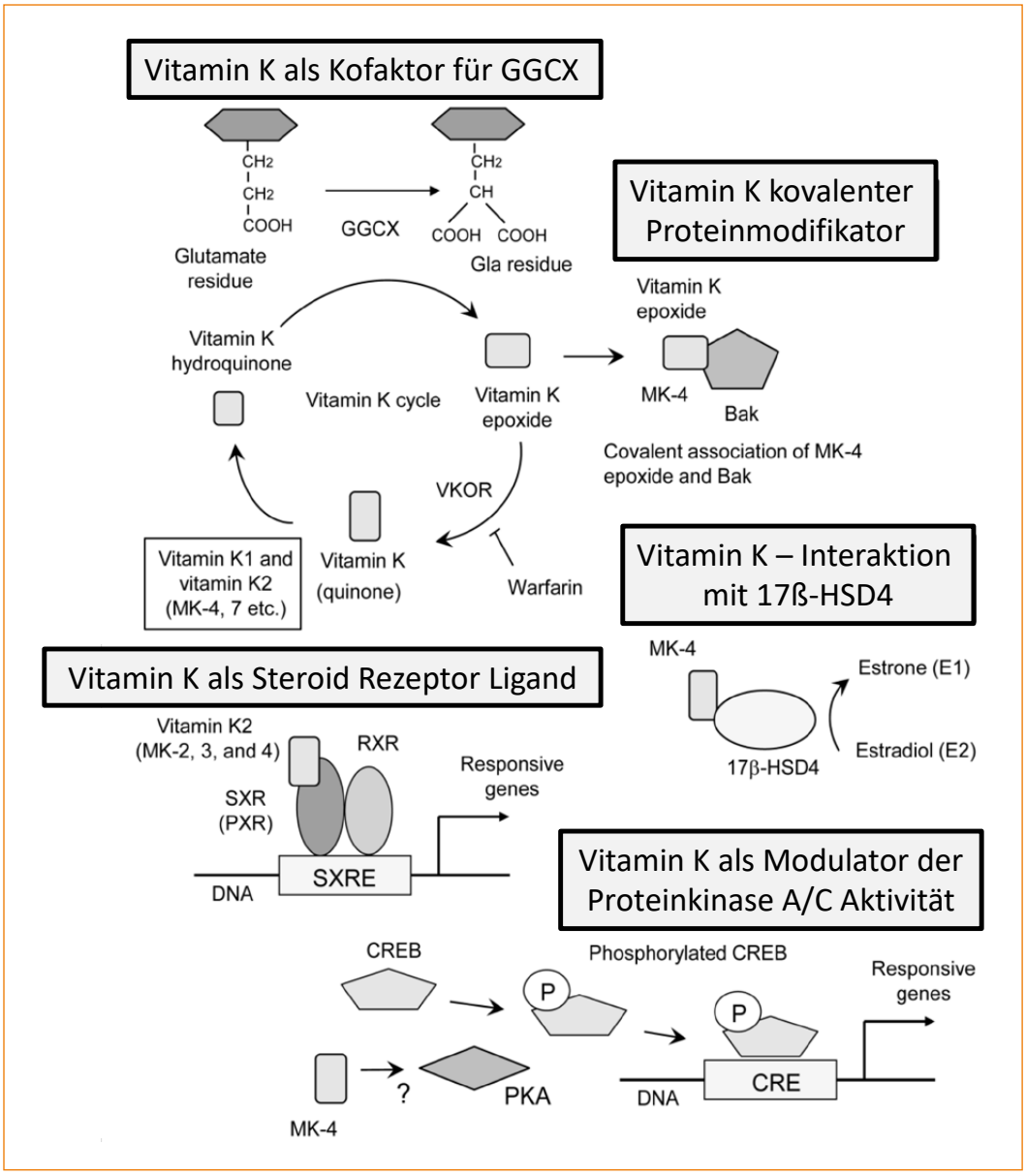


Abb. 1

Protein die Mineralisierung der extrazellulären Matrix von Gefäßläsionen hemmt und am vaskulären Remodeling beteiligt ist *[Luo, G. et al. 1997; Murshed, M. et al. 2004; Schurgers, L.J. et al 2005 40–42]*. Osteocalcin kann als ein gewebespezifisches Protein definiert werden und ist an der Regulierung der Mineralablagerung beteiligt *[Willems, B.A.G. et al. 2014; Neve, A. et al. 2010]*. GRP kommt in verkalktem Knorpel und in der Gefäßwand vor, wo es die Kristallbildung/Reifung und die Verkalkung der glatten Gefäßmuskelzellen direkt bindet und hemmt *[Viegas, C.S. et al. 2015; Willems, B.A., 2018]*. In den letzten Jahren hat sich mehr und mehr gezeigt, dass Vitamin K auch antioxidative Eigenschaften aufweist. Diese sind 10- bis 100-mal höher als die anderer bekannter Radikalfänger, wie z. B. Alpha-Tocopherol und Ubichinon *[Mukai, K. et al. 1993]*. Auch hemmt Vitamin-K-Zellen vor der Lipidoxidation *[Vervoort, L.M.; 1997]*. Sowohl Vitamin K1 als auch K2 verhindern oxidativen Stress in neuronalen Zellen und primären Oligodendrozyten durch Hemmung der 12-Lipoxygenase *[Wang, H. et al. 2004; Li, J. et al. 2009; 49,50]*. Ein paraloges Enzym von VKORC1, genannt VKORC1-like1 (VKORC1L1), wird in vielen Geweben exprimiert. Es hat sich gezeigt, dass VKORC1L1 die Vitamin-K-abhängige intrazelluläre antioxidative Funktion in der menschlichen Zellmembran vermittelt *[Westhofen, P. et al. 2011]*. Zusätzlich zu den antioxidativen Eigenschaften wurde berichtet, dass Vitamin K die ATP-Erzeugung fördert und mitochondriale Funktionsstörungen behebt *[Vos, M. et al; 2012]*. Somit weisen extrahepatische VKDPs pleiotrope Funktionen auf: Osteocalcin (OC) reguliert die Knochenbildung und -mineralisierung, das Matrix-Gla-Protein (MGP) ist ein wirksamer Inhibitor der Gefäßverkalkung, Nephrocalcin ist an den Nierenfunktionen beteiligt und das

	Bezeichnung	Funktion
hepatisch	Faktor II	Blutgerinnung
	Faktor VII	Blutgerinnung
	Faktor IX	Blutgerinnung
	Faktor X	Blutgerinnung
	Protein C	Ant-Koagulans, anti-inflammatorisch, anti-apoptotisch
	Protein S	Ko-Faktor für Protein C
	Protein Z	Anti-thrombotisch
extrahepatisch	Osteocalcin (OC)	Hemmt: Knochenformation, fördert Knochenmineralisierung, stabilisiert Knochenmatric Glukosemetabolismus
	Matrix-Gla Protein (MGP)	Hemmt Gewebeverkalkung, moduliert Angiogenese und Tumorwachstum
	Growth-arrest specific Protein 6 (GaS 6)	Signaltransduktion, Proliferation, Migration, Adhäsion, Differenzierung, Apopotose, anti-entzündlich, Plättchenaktivierung, Thrombusstabilisierung
	Gla-reiches Protein (GRP)	Hemmung: Gewebekalzifizierung, Kristallisierungsvorgängen und Wachstum derselbigen im Blut. , anti-entzündlich
	Periostin 1-4	Regulation der Zell-Matrix Interaktion, Adhäsion, Proliferation und Differenzierungsprozessen, Wundheilung, Angiogenese
	Prolin reiches Gla Protein 1/2 (PRGP1/2)	Signaltransduktion
	Transmembranöses Gla-Protein 3/4 (TGM3/4)	Signaltransduktion
Endoplasmatisches Retikulum	GGCG	γ-Carboxylierung von VKDPs

Tab. 1

wachstumsstoppspezifische Protein 6 (Gas6) an der Entwicklung und Differenzierung des Nervensystems *[Gröber, U. et al 2015; Bender K 2003]*. Die antioxidativen Eigenschaften von VK beruhen auf einer Schutzwirkung gegen oxidative Zellschäden und Zelltod. Sie neutralisieren direkt reaktive Sauerstoffspezies (ROS), begrenzen die intrazelluläre Akkumulation freier Radikale und hemmen die Aktivierung der 12-Lipoxygenase *[Simes, D. 2020; Li, J. et al 2003; Sinbad, O.O. et al. 2019]*. In diesem Zusammenhang scheint auch wesentlich, dass VK die Aktivierung des Nuklearfaktors Kappa B (NF-κB) hemmt und so in signifikantem und umgekehrtem Zusammenhang mit einzelnen Entzündungs-Biomarkern und Entzündungsprozessen steht *[Fusaro, M. et al. 2017]*.

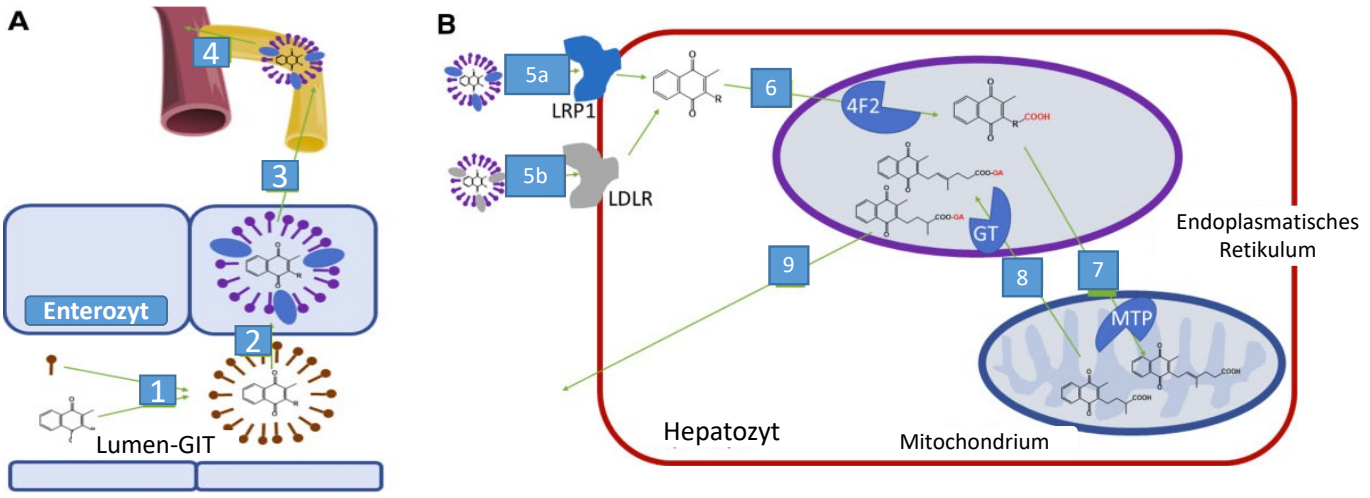
Die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin K ist nicht klar definiert und schwankt von Land zu Land. Die Empfehlungen aus Amerika (90 bzw. 120 µg für Frauen und Männer) sowie die Richtlinien im Vereinigten Königreich (1 µg/kg Körpergewicht/Tag) reichen jedoch nicht aus, um eine vollständige Carboxylierung aller VKDPs zu bewirken. Nur MK-7, das eine höhere Bioverfügbarkeit und eine längere Halbwertszeit aufweist, hat sich bei den derzeit empfohlenen Mengen als förderlich für die γ-Carboxylierung extrahepatischer VKDPs erwiesen *[Akbulut, A. et al. 2020]*. Auf Grund der pleiotropen Effekte von Vitamin K legen neue Daten nahe, dass höhere Zufuhrsempfehlungen für den VK-Konsum formuliert werden sollten *[Vermeer, C. 2012]*. Da sowohl die Bioverfügbarkeit von VK aus der Nahrung als auch die körpereigene VK-Produktion gering sind, sollte eine Supplementierung von VK bei einer Reihe von chronischen Erkrankungen, insbesondere bei älteren Menschen, in Betracht gezogen werden *[Schwalfenberg, G.K. 2017]*. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation (FAO) liegt die Dosierung bei 65 µg/Tag für Männer und 55 µg/Tag für Frauen auf der Grundlage von 1 µg/Tag/kg Vitamin K. Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften legt eine RDI für Vitamin K von 75 µg/Tag fest *[National research concil 2000; Beulens, J.W.J. 2013; WHO 2004 ; EU 2016]*. Im Falle von Vitamin K1 impliziert die NAM, dass die durchschnittliche Zufuhr derzeit bereits höher als ausreichend ist (über 100 %) *[WHO 2004]*. Daher kann die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin K1 durch die westliche Ernährung problemlos erreicht werden,

da bisher bei gesunden Erwachsenen kein Mangel an Vitamin K1 festgestellt wurde *[NRC 2000]*. Die Aufnahme von Vitamin K2 über die Nahrung entspricht jedoch nur 25 % bzw. 5 % der gesamten Vitamin-K-Aufnahme *[Beulens, J.W.J. 2013]*. Daher könnte die Verabreichung von K2 über Nahrungsergänzungsmittel in hoher Dosierung ratsam sein, um die erforderliche tägliche Zufuhr zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu decken *[NRC 2000]*.

Als fettlösliches Vitamin wird VK im Dünndarm in Gegenwart von Nahrungsfett, vor allem über das Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) Protein, ein Cholesterin- und Phytosterol-Transporter, der in Enterozyten und Hepatozyten vorkommt, aufgenommen und nach der Resorption an die Leber und andere Gewebe abgegeben *[Louka, M. et al 2017; Kim, Y. et al, 2017]* (Abb. 2). Mehrere wissenschaftliche Arbeiten belegen die positive Wirkung von VK bei verschiedenen chronischen Krankheiten, aber Empfehlungen für eine Supplementierung sind schwer zu formulieren. Eine Reihe präklinischer und klinischer Studien bestätigte jedoch die Sicherheit des VK-Konsums. Mehrere Dosen, die um ein Vielfaches über der geschätzten Nahrungsaufnahme für MK-7 liegen, zeigten bei Versuchstieren keine Toxizität *[Ravishankar, B.; 2015]*. In klinischen Studien wurden sehr hohe Dosen von MK-4 bei der Behandlung von Osteoporose eingesetzt, ohne dass es zu Nebenwirkungen kam *[Huang, Z.; 2015]*.

Die Wirkung von Vitamin K bei Entzündungsprozessen

Unabhängig von seiner GGCX-Cofaktor-Aktivität, wie oben bereits angeführt, wirkt Vitamin K als entzündungshemmendes und antioxidatives Vitamin. Mehrere In-vitro- und Tierstudien haben gezeigt, dass Vitamin K die Aktivierung des Nuklearfaktors Kappa B (NFκB) verringert und die α/β-Phosphorylierung der IkappaB-Kinase (IKB) hemmt, was zu einem Rückgang der Produktion pro-inflammatorischer Zytokine führt *[Ohsaki, Y. et al. 2006; Ohsaki, Y. et al. 2010; Fujii, S. et al. 2015]*.



A Orale Aufnahme von Vitamin K

1: Bildung von Mizellen aus Vitamin K und Gallensäuren.
2: Aufnahme von Vitamin K aus einer Mizelle in einen Enterozyten.
3: Bildung und Freisetzung eines Vitamin K enthaltenden Chylomikrons.
4: Chylomikron mit Vitamin K gelangt via Lymphe in den systemischen Kreislauf

B: Metabolisierung von Vitamin K in den Hepatozyten

Ein mit Vitamin K beladenes oder mit Aufnahme von Vitamin K in den Hepatozyten
5a: Chylomikron bindet an das Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 (LRP1)
5b: Vitamin K beladene LDL-Partikel binden an LDL-Rezeptoren (LDLRs, 5 b)
6: Vitamin K wird durch Cytochrom 4F2 im endoplasmatischen Retikulum x-hydroxyliert
7: Dieser Metabolit wird anschließend durch das mitochondriale trifunktionale Protein (MTP) zu 5 C oder 7 C oder 10 C (nicht gezeigt) beta-oxidiert
8: Glucuronidierung durch die UDP-Glucuronosyltransferase (GT, 8) im endoplasmatischen Retikulum
9: Ausscheidung von Glucuroniden in den Fäzes und Urin

Abb. 2 *Vitamin K wird traditionell mit der Blutgerinnung in Verbindung gebracht. Diese Verbindung ist zwar richtig, aber Vitamin K hat viele andere Funktionen in der menschlichen Physiologie. Vitamin K istnotwendig für die posttranslationale Modifikation von 18 oder19 Proteinen, von denen 11 oder 12 nicht mit der Blutgerinnung zusammenhängen.Insbesondere seine Beteiligung an der BindegewebsBindegewebsverkalkung hat intensive Forschungen ausgelöst, obwohldie Daten noch nicht schlüssig sind. Vitamin K ist nicht eineeinzelne Verbindung. In der Tat sind die Vielfalt und die unterschiedlichenbiologischen Eigenschaften der verschiedenen Formen von Vitamin Kkönnen möglicherweise erklären, warum es der Forschung bis heute nicht gelungen istdie Rolle von Vitamin K im menschlichen Körper eindeutigMenschen spielt. Offensichtlich sind zusätzliche (und insbesondere prospektiveklinische Studien erforderlich, um die nichtnicht gerinnungsbedingten Wirkungen beim Menschen zu klären. Wie dem auch sei,ist die Supplementierung mit natürlichen Formen von Vitamin Kweitgehend sicher und ist daher unter bestimmten Bedingungen akzeptabel,wie zum Beispiel bei postmenopausaler Osteoporose.Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)*

Die anti-inflammatorische Wirkung wird wahrscheinlich durch den Naphthochinonring von Vitamin K vermittelt. Somit ist es nicht überraschend, dass sowohl Vitamin K1, als auch K2 (MK-3, MK-4 und MK-7), im Mausmodel eine durch Lipopolysaccharid (LPS) induzierte Entzündung unterdrücken. Atherosklerose (vascular calcification/VC), ein Kennzeichen der Seneszenz und ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse, ist ein weiterer chronischer Entzündungszustand, der durch die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine ausgelöst und durch den NF-κB-Signalweg vermittelt wird. Vitamin K kann entzündungshemmende Wirkungen entfalten und durch Antagonisierung der NF-κB-Signalübertragung eine kardiovaskuläre Erkrankung verhindern *[Mukai, K. et al 1992]*. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass neben Nf-κB auch die Signaltransduktion via Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) eine wichtige Rolle bei der Blockierung der ROS-Bildung, der DNA-Schäden und der Entzündung bei der Wirkung von Vitamin K spielen könnten *[84]*. Die reduzierte Form von Vitamin K, Vitamin KH2, schützt darüber hinaus Phospholipidmembranen durch direkte Aufnahme von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) vor Peroxidation *[Mukai, K. et al 1992, Vervoort, L.M.T et al. 1997]*. Ein wichtiger Akteur bei dieser antioxidativen Aktivität ist das paraloge Enzym des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplexes Untereinheit 1 (VKORC1) – die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex-Untereinheit 1 (VKORC1)-like 1 (VKORC1L1). Diese ist für die intrazelluläre Erhöhung von Vitamin KH2 und die Begrenzung der Menge an intrazellulären ROS verantwortlich *[Westhofen, P. et al. 2011]*. In kultivierten Neuronen und Oligodendrozyten wurde gezeigt, dass Vitamin K den durch oxidativen Stress verursachten Zelltod verhindert, indem es die Aktivierung der 12-Lipoxygenase (12-LOX) hemmt. Sowohl Vitamin K1 als auch K2 haben nachweislich antioxidative Eigenschaften *[Li, J. et al. 2003; Li, J. et al. 2009]*. Kürzlich wurde in einer Studie zur Bewertung der Wirkung von Vitamin K auf den Redox-Stoffwechsel menschlicher Osteoblasten, die in Gegenwart von Biomaterialien auf Hydroxylapatit-Basis kultiviert wurden, gezeigt, dass Vitamin K ein Redox-Ungleichgewicht verhindert, indem es die ROS-Werte senkt. Die stärkste Wirkung wurde mit MK-7 erzielt *[Ambrożewicz, E. et al. 2019]*.

Bei der Translation dieser in vitro Ergebnisse in die klinische Praxis finden sich mehrere Hinweise auf eine Wirkung auch beim Menschen in vivo.

Das Altern und verschiedene pathologische Zustände wie Fettleibigkeit, Diabetes oder chronische Nierenerkrankungen (CKD) verursachen degenerative Veränderungen der Gefäßwände, einschließlich Entzündungen und Gefäßverkalkung, was zu einer Versteifung der Arterien und einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt *[Mozos, I. et al 2017]*. Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass ein Vitamin-K-Mangel erheblich an diesem Verkalkungsprozess zusammenhängt *[Jaminon, A.M.G. et al. 2020; Shioi, A. et al. 2020; Dai, L. et al. 2020]*. Es wird vermutet, dass Vitamin K durch die Aktivierung von VKDPs, wie z. B. MGP, eine Gefäßverkalkung hemmen und vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen kann. Um seine Funktion erfüllen zu können, muss MGP, dass in inaktiver Form sezerniert wird, aktiviert (carboxyliert) werden. Dies geschieht in Gegenwart von Vitamin K. Nach der Aktivierung bindet MGP Kalzium mit hoher Affinität und hemmt so den Prozess einer Gefäßverkalkung *[Jaminon, A.M.G. et al. 2020]*.

Bei chronische Nierenerkrankungen (CKD) ist eine Arteriosklerose bereits in frühen Stadien weit verbreitet *[Simes, D.C. et al. 2019]*. Abgesehen von der sorgfältigen Beachtung des Kalzium- und Phosphathaushalts gibt es keine spezielle Therapie, die eine Rückbildung oder Verhinderung des Fortschreitens ermöglicht *[Cozzolino, M. et al. 2019]*. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Gefäßverkalkung ein aktiver Prozess ist, an dem Promotoren und Inhibitoren der Verkalkung beteiligt sind. Das aktive MGP, dass in hohem Maße vom Vitamin-K-Spiegel abhängt, wird als starker Inhibitor der Schädigung der elastischen Gefäßfasern und der Gefäßverkalkung angesehen *[Dofferhoff, A.S.M. et al. 2020]* und ist auch der einzige Faktor, der den Prozess tatsächlich umkehren kann *[Roumeliotis, S. et al. 2020]*. Die inaktive, uncarboxylierte Form dieses Proteins spiegelt den Vitamin-K-Status wider und wurde mit VK und CV-Ereignissen in Verbindung gebracht. Es gibt immer mehr wissenschaftliche Daten die zeigen, dass Vitamin-K-abhängiges MGP die altersbedingte Abnutzung der Arterien, die Gefäßverkalkung und die Entwicklung von CVD ausgleichen könnte *[Shea, M.K. et al, 2019]*. Bisher wurden in einer Reihe von Experimenten und Beobachtungsstudien die Auswirkungen einer VK-Supplementierung und der Nahrungsaufnahme auf die Gefäßverkalkung und CVD untersucht.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein höherer Verzehr von Vitamin K2 die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) signifikant reduziert *[Geleijnse, J.M. et al. 2004; Gast, G.C.M. et al. 2009]*. In diesen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von VK1 und KHK festgestellt, obwohl für Störfaktoren adjustiert wurde. Nach der Beobachtung von 2.987 Teilnehmern während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren war nur die Aufnahme von MKs, nicht aber von VK1, signifikant mit einem geringeren KHK-Risiko verbunden *[Haugsgjerd, T.R. et al. 2020 117]*. Es wurde wissenschaftlich nachgewiesen, dass Vitamin K1 hauptsächlich VK-abhängige Faktoren in der Leber carboxyliert, während Vitamin K2 für die Carboxylierung von VKDPs in den extrahepatischen Geweben verantwortlich ist *[Caluwé, R. et al. 2020 118]*. Höhere Vitamin K1-Dosen, nämlich 2 mg/d, scheinen auch in extrahepatischen

Geweben zu wirken und das Fortschreiten von VC verzögern zu können *[Brandenburg, V. et al. 2017 110]*. Darüber hinaus wurde ein niedriger Vitamin K1-Plasmastatus mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko *[Shea, M.K. et al. 2020 115]* und mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei älteren Patienten, die wegen Bluthochdruck behandelt werden, in Verbindung gebracht *[Shea, M.K. et al. 2017 111]*.

Ein funktioneller Vitamin-K-Mangel steht in starkem Zusammenhang mit einem Anstieg der Werte des nicht-carboxylierten VK-abhängigen Proteins und des extrahepatischen dephosphorylierten-uncarboxylierten Matrix-Gla-Proteins (dp-ucMGP) *[Van Den Heuvel, E.G.H.M. et al. 2014 99]*. Die Vitamin-K-Aufnahme verlangsamte bei asymptomatischen älteren Männern und Frauen das Fortschreiten einer bereits bestehenden Koronararterienverkalkung (CAC), einem bekannten unabhängigen Prädiktor für das CVD-Risiko *[Shea, M.K. et al. 2009 92]*. Darüber hinaus wurde ein angemessener Verzehr von VK-reichen Lebensmitteln sowohl als präventive Maßnahme als auch als prospektive adjuvante Therapie gegen Atherosklerose und Schlaganfall vorgeschlagen *[Wessinger, C.et al. 2020116]*. Wissenschaftliche Erkenntnisse haben gezeigt, dass Vitamin K die dp-ucMGP-Spiegel modulieren kann und dass die dp-ucMGP-Spiegel im Plasma nach der Einnahme von Vitamin K dosisabhängig abnehmen *[Heidenreich, S. et al 2012; Caluwé, R. et al. 2014 97,100]*. Die zirkulierenden dp-ucMGP-Plasmaspiegel stiegen bei vielen Krankheiten progressiv an und standen in direktem Zusammenhang mit dem Schweregrad der VK, der Herzfunktion und der Langzeitmortalität *[Schurgers, L.J. et al. 2010; Ueland, T. et al. 2010; Schlieper, G et al. 2011; Ueland, T. et al. 2011 93, 94, 95, 96]*. Auch in einer Studie mit 2.318 Probanden erhöhte ein erhöhter dp-ucMGP-Wert das Risiko für eine kardiovaskuläre ($p = 0{,}027$) und eine Gesamtmortalität ($p \leq 0{,}008$) *[Liu, Y.-P. et al 2015 119]*. In ähnlicher Weise sind bei Diabetespatienten mit hohem CV-Risiko erhöhte dp-ucMGP-Werte und niedrigere ucMGP-Gesamtwerte (t-ucMGP) unabhängig voneinander mit dem Schweregrad der peripheren Arterienverkalkung assoziiert *[Liabeuf, S. et al. 2014 101]*. Jüngste Daten deuten darauf hin, dass der dp-ucMGP-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität verbunden sein könnte. Eine Metaanalyse, die 11 Studien und 33.289 Patienten umfasste, ergab, dass hohe zirkulierende dp-ucMGP-Werte mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität verbunden waren *[Zhang, S. et al. 2019 122]*. In einer weiteren großen Metaanalyse, die 21 Artikel und 222.592 Probanden umfasste, konnten diese Daten bestätigt werden. In dieser Studie wurde auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verzehr von VK1 und MK mit dem Gesamtrisiko für KHK festgestellt (HR = 0,92 bzw. 0,70), aber es wurde keine Korrelation zwischen dem Verzehr von VK und der Gesamtmortalität oder der Sterblichkeit aufgrund von KHK festgestellt *[Chen, H. et al. 2019 123]*. Diabetische CKD-Patienten mit dp-ucMGP-Plasmaspiegeln oberhalb des Medians ($\geq$ 656 pM) hatten ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem dp-ucMGP *[114]*. Hohe dp-ucMGP-Werte waren signifikant mit höheren Triglycerid- ($p = 0{,}03$) und C-reaktiven Protein-Werten ($p = 0{,}03$), der kardiovaskulären Mortalität ($p = 0{,}037$), der Gesamtmortalität ($p = 0{,}02$) und dem Fortschreiten von CKD ($p = 0{,}024$) verbunden *[Roumeliotis, S. et al. 2020 114]*. Eine prospektive Studie, in der 4.275 Personen (53 ± 12 Jahre alt, 46,0 % männlich) über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht wurden, kam ebenfalls zu dem Schluss, dass dp-ucMGP im Plasma mit der Gesamtmortalität (Hazard Ratio (HR) = 1,14; 95 % CI: 1,10–1,17, $p \leq 0{,}001$) und der CV-Mortalität (HR = 1,17; 95 % CI: 1,11–1,23, $p \leq 0{,}001$) assoziiert war *[Riphagen, I.J. et al. 2017 121]*. Bei Diabetikern mit stabiler KHK war eine kombinierte Supplementation mit MK-7, VitD und Ca mit einer signifikanten Verringerung der Höchstwerte der Intima-Media-Dicke der linken Karotis (ein Parameter, der positiv mit Diabetes, Blutdruck, Lipidprofilen und entzündlichen Zytokinen zusammenhängt), des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Malondialdehyds (MDA) sowie mit einem signifikanten Anstieg der Werte des High-Density-Lipoproteins (HDL)-Cholesterins verbunden *[Asemi, Z. et al. 2016 105]*. Bei CKD- und Hämodialyse-Patienten kann es häufig zu einem vaskulären VK-Mangel kommen, da die VK-Zufuhr deutlich zu niedrig ist, was zu einem erhöhten Risiko für VK und Knochenbrüche führt *[Fusaro, M. et al. 2017 120]*. Nach drei Jahren täglicher Einnahme von 180 µg MK-7 sank der dp-ucMGP-Spiegel im Vergleich zu Placebo um 50 % *[Knapen, M.H.J. et al. 2015 103]*. Auch nach einem kürzeren Zeitraum von 12 Wochen sank das ucMGP in den MK-7-Supplementierungsgruppen im Vergleich zu Placebo signifikant *[Dalmeijer, G.W. et al. 2012 98]*. Andere Interventionen mit unterschiedlichen Mengen an MK-7 (100 µg/d und 360 µg/d) hatten signifikante Auswirkungen auf das dp-ucMGP *[Fulton, R.L. et al. 2016; Aoun, M. et al. 2017]*

Adipositas und Typ-2-Diabetes (T2D) sind Stoffwechselstörungen, die die Weltbevölkerung betreffen und schwerwiegende gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen haben. Fettleibigkeit und Übergewicht sind ein Risikofaktor für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Die Daten zeigen, dass eine Vitamin K-Supplementierung das Gesamtüberleben und die Insulinresistenz reduziert und die Progression der metabolischen Risikobiomarker für T2D verringert. Es bestand ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der zirkulierenden Vitmain K- und der abhän-

gigen Osteocalcin (OC)-Konzentration, Fettleibigkeit und dem T2D-Risiko *[Al-Suhaimi, E. et a. 2020 124]*. Wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass OC, ein von den Osteoblasten stammendes Hormon, über mehrere Mechanismen am Glukose- und Energiestoffwechsel beteiligt ist. Es reguliert die Sekretion und die Insulinsensitivität durch Erhöhung der β-Zellfunktion und steigert die Adiponektin-Expression in Adipozyten. Stoffwechselstörungen, einschließlich Fettleibigkeit oder Diabetes, können die Synthese und Wirkung von OC beeinträchtigen, was zu einer Störung der Knochen-Energie-Stoffwechselachse führt *[Lacombe, J. et al. 2020 125]*. Der Zusammenhang zwischen OC und Energiestoffwechsel wurde in einer Querschnittsstudie untersucht, an der 146 postmenopausale Frauen mit und ohne T2D teilnahmen. Diabetikerinnen wiesen niedrigere tOC-Serumspiegel auf ($p < 0,05$). Es gab signifikante negative Korrelationen zwischen der OC-Konzentration und dem glykosylierten Hämoglobin (HbA1c), den Serumtriglyceriden und dem Body-Mass-Index (p für alle $< 0,05$), unabhängig vom Vorliegen einer T2D *[Dumitru, N. et al. 2019 139]*. In ähnlicher Weise wurde in einer Studie, die an postmenopausalen Frauen ohne Osteoporose durchgeführt wurde, festgestellt, dass die OC bei Frauen mit metabolischem Syndrom (metS) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger war ($p < 0,001$). In dieser Studie wurde eine signifikante positive Korrelation ($p = 0,008$) zwischen Vitamin D und OC festgestellt *[Guney, G. et al. 2019 140]*. Die Supplementierung von Vitamin D zeigte günstige Auswirkungen auf die Messungen des metabolischen Profils und der depressiven Symptome bei T2D-Patienten *[Bigman, G. 2020 144]*. In einer 12-wöchigen Studie mit T2D-Patienten führte die tägliche Einnahme von 200 µg MK-7 zu einer signifikanten Senkung des Nüchternblutzuckers ($p = 0,02$) und des HbA1c ($p = 0,01$) im Vergleich zur Placebogruppe. Obwohl die MK-7-Supplementierung die glykämischen Indizes verbesserte, änderte sich das Lipidprofil weder innerhalb noch zwischen den Gruppen signifikant *[Karamzad, N. e al. 2020 149]*. Die gleichen Parameter wurden in einer anderen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit einer höheren Zufuhr von MK-7, 180 µg zweimal täglich, untersucht. Nach 12 Wochen wiesen die T2D-Patienten in der MK-7-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant niedrigere Nüchtern-Plasmaglukose- und HbA1c-Werte auf, während bei den Lipidprofilen wiederum keine signifikanten Veränderungen festgestellt wurden. Nüchterninsulin und HOMA-IR sanken in der MK-7-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert signifikant, was auf eine Abnahme der Insulinresistenz hindeutet *[Sakak, F. et al. 2020 143]*.

Knapen et al. untersuchten die Fettmasse und die Körperzusammensetzung bei postmenopausalen Frauen. Die Gruppe, die 180 µg MK-7 pro Tag erhielt, wies höhere Werte von zirkulierendem cOC auf. Bei den Probandinnen mit einem überdurchschnittlichen cOC-Spiegel wurde ein signifikanter Anstieg des Adiponektinspiegels und eine Abnahme der Bauchfettmasse und der Fläche des viszeralen Fettgewebes im Vergleich zur Placebogruppe und den Probandinnen mit niedrigem cOC-Spiegel beobachtet. Die Einnahme von MK-7 könnte also das Körpergewicht oder das Bauch- und Viszeralfett bei Probanden reduzieren, die einen starken Anstieg des cOC aufweisen *[Knapen, M.H.J. et al. 2018 138]*.

Eine Studie, in der die Wirkung von VitD3- und VK2-Präparaten allein oder in Kombination auf den OC-Spiegel und Stoffwechselparameter untersucht wurde, wurde an 40 Diabetikern durchgeführt. Bei Diabetikern kommt es zu einer Demineralisierung der Knochen und zu Veränderungen der OC-Werte. In der Gruppe vitD3 plus VK2 wurde ein signifikanter Rückgang der Glykämie ($p = 0,002$), des Prozentsatzes der β-Zellen der Bauchspeicheldrüse ($p = 0,004$) und des uOC/cOC-Index ($p = 0,023$) festgestellt. In der VK2-Gruppe wurde wiederum ein signifikanter Rückgang der Glykämie ($p = 0,002$), des Prozentsatzes der β-Zellen der Bauchspeicheldrüse ($p = 0,002$) und des HOMA-IR ($p = 0,041$) sowie ein statistisch signifikanter Anstieg der cOC-Konzentrationen beobachtet. Der Anstieg der cOC-Konzentration könnte durch die Wirkung von Vitamin K2 als Cofaktor von Carboxylasen während der Aktivierung von OC erklärt werden *[Aguayo-Ruiz, J.I. et al. 2020 141]*.

Der Verzehr von Vitamin K wurde mit einem erhöhten cOC in Verbindung gebracht, zusätzlich zu einer Verbesserung des glykämischen Status, der Dyslipidämie, des Seruminsulins, des OS und der Entzündung bei T2D *[152]*. Mögliche Mechanismen dieser Wirkungen könnten eine verringerte hepatozytäre Glukoneogenese und Lipogenese, eine verringerte Produktion entzündlicher Zytokine und höhere Adiponektinspiegel, eine Inaktivierung des NF-κB-Signalwegs oder eine erhöhte Genexpression der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) und von Sirtuin-1 (SIRT-1) sein, wichtige Signalmoleküle bei der Regulierung der Glukosehämostase, des Fettstoffwechsels und der Insulinsensitivität *[Karamzad, N. et al. 2020; Dihingia, A. et al. 2018 152, 153]*.

Ausgehend von der aktuellen Literatur können gesündere Ernährungsgewohnheiten und ein gesünderer Lebensstil, wie der Verzehr von grünem Blattgemüse und fermentierten Lebensmitteln, die wichtige Quellen für VK sind, unabhängig voneinander zur Verringerung des Risikos von Stoffwechselstörungen beitragen.

Korrelation zwischen Vitamin K und Lungenkrankheiten, einschließlich COVID-19

Die häufigste chronische Atemwegserkrankung ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit chronischer Bronchitis und Emphysem. In einer Querschnittsstudie wurde der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von dunkelgrünem Gemüse und dem Emphysemstatus bei Erwachsenen in den USA untersucht. Der Verzehr der empfohlenen Mengen an VK war mit einem Rückgang der Emphysemwahrscheinlichkeit um 39 % verbunden. Es zeigte sich, dass VK den emphysematischen Prozess verlangsamen kann und zusammen mit Vitamin A wichtig für die Lungengesundheit ist *[Shen, T. et al. 2020]*.

VK kann intrahepatische und extrahepatische gerinnungsfördernde oder gerinnungshemmende Faktoren aktivieren, wie z. B. Protein S. Dieses Protein, ein VK-abhängiges Plasmaglykoprotein, spielt eine Rolle bei der Gerinnungshemmung, bei der es als Kofaktor für Protein C fungiert *[ten Kate, M. et al. 2008]*. Darüber hinaus kann Protein S die Produktion von Entzündungszytokinen verhindern, die mit dem bei akuten Lungenverletzungen beobachteten Zytokinsturm verbunden sind *[Zagórska, A. et al. 2014]*. Veränderungen des Serumspiegels von Protein S können mit dem Fortschreiten von Fibrose und entzündlichen Erkrankungen in Lunge, Leber oder Herz zusammenhängen *[Tutusaus, A. et al. 2020]*. Niedrige Protein-S-Spiegel korrelierten in letzter Zeit mit höherer Thrombogenität, klinischem Schweregrad und tödlichem Ausgang bei COVID-19-Patienten, unabhängig von Alter oder sogar entzündlichen Biomarkern *[Baicus, C et al. 2021]*. Bei COVID-19-Patienten kann die verminderte Aktivierung von MGP und Protein S aufgrund der durch die Lungenentzündung verursachten VK-Depletion zu einer Eskalation der Lungenschädigung und Thrombose führen *[Janssen, R. et al. 2019; 231]*.

Schlussfolgerung

Die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse, die in dieser Übersicht zusammengefasst wurden, deuten darauf hin, dass Vitamin K eine bedeutende Rolle bei der Milderung entzündlicher Prozesse und der Vorbeugung altersbedingter Krankheiten spielt. Insbesondere zeigten die wissenschaftlichen Daten, dass Vitamin K durch die Carboxylierung von OC, einem wichtigen Protein für den Transport und die Einlagerung von Kalzium in den Knochen, eine wesentliche Rolle im Knochenstoffwechsel spielt. MK-4 erwies sich als wirksamerer Antiosteoporosewirkstoff als Vitamin K1, der durch die Hemmung des NF-κB-Stoffwechsels eine verstärkte pro-osteoblastische und anti-osteoklastogene Wirkung entfaltet. Vitamin D verbessert die OC-Carboxylierung und kann zusammen mit Vitamin-K- und Magnesiumsupplementen eine bessere Strategie zur Verringerung von Knochenbrüchen sein. Darüber hinaus kam die Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass eine Vitamin-K-Supplementierung ein sicherer Ansatz zur Verringerung der Morbidität und Mortalität von CVD sein könnte. Durch die Aktivierung des Matrix-Gla-Proteins verhindert Vitamin K, dass sich Kalzium in den Wänden der Blutgefäße anreichert, was Vitamin K zu einer potenziellen Behandlung für Patienten mit einem Risiko für Vitamin K oder CVD macht. Darüber hinaus kann Vitamin K das Risiko für Stoffwechselstörungen wie T2D durch Verbesserung der Insulinsensitivität und der entzündungshemmenden Wirkung sowie für Fettleibigkeit durch eine lipidsenkende Wirkung verringern. Die neuesten Erkenntnisse über Vitamin K und Lungenerkrankungen beruhen auf der Tatsache, dass Vitamin K das Protein S aktivieren kann, von dem kürzlich gezeigt wurde, dass es die Bildung von Entzündungszytokinen und Zytokinstürmen verhindert, die in COVID-19-Fällen festgestellt wurden. Niedrige Protein-S-Spiegel, die auf eine durch Lungenentzündung verursachte VITAMIN K-Depletion zurückzuführen sind, korrelierten mit einer höheren Thrombogenität und einem möglicherweise tödlichen Ausgang bei COVID-19-Patienten.

Eine gesunde Ernährung ist während des gesamten Alterungsprozesses wichtig, um das Wohlbefinden zu erhalten und zu fördern. Für die Bevölkerung besteht das Risiko einer suboptimalen Nährstoffzufuhr, einschließlich Vitamin K. Eine Vitamin K-reiche Ernährung oder die Einnahme von Vitamin K-Ergänzungspräparaten könnte daher altersbedingten Krankheiten vorbeugen und/oder die Wirksamkeit von medizinischen Behandlungen unterstützen. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die genaue empfohlene Zufuhr von Vitamin K, einschließlich Vitamin K1, MK-4 und MK-7, aufgrund ihrer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit und biologischen Aktivitäten zu bestimmen. Dieser Übersicht zufolge sind höhere Werte für die Vitamin-K-Zufuhr erforderlich, insbesondere bei älteren Menschen und Menschen mit Begleiterkrankungen, bei denen ein Vitamin-K-Mangel sehr wahrscheinlich ist.

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

Dam, H. The antihemorrhagic vitamin of the chick: Occurrence and chemical nature. Nature1935,135,652–653.

Doisy, E.A.; Binkley, S.B.; Thayer, S.A.; McKee, R.W. VITAMIN K. Science 1940,91, 58–62.

Nelsestuen, G.L.; Zytkovicz, T.H.; Howard, J.B. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. J. Biol. Chem.1974,249, 6347–6350.

Stenflo, J.; Fernlund, P.; Egan, W.; Roepstorff, P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residuesin prothrombin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA1974,71, 2730–2733.

Harshman, S.; Shea, M. The Role of Vitamin K in Chronic Aging Diseases: Inflammation, Cardiovascular Disease, and Osteoarthritis. Curr. Nutr. Rep. 2016, 5, 90–98.

Braasch-Turi, M.; Crans, D.C. Synthesis of Naphthoquinone Derivatives: Menaquinones, Lipoquinones and Other Vitamin K Derivatives. Molecules 2020, 25, 4477.

Schurgers, L.; Vermeer, C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. Haemostasis 2000, 30, 298–307.

Turck, D.; Bresson, J.-L.; Burlingame, B.; Dean, T.; Fairweather-Tait, S.; Heinonen, M.; Hirsch-Ernst, K.I.; Mangelsdorf, I.; McArdle, H.; Naska, A.; et al. Dietary reference values for vitamin K. EFSA J. 2017, 15, e04780.

Elder, S.J.; Haytowitz, D.B.; Howe, J.; Peterson, J.W.; Booth, S.L. Vitamin K Contents of Meat, Dairy, and Fast Food in the U.S. Diet. J. Agric. Food Chem. 2006, 54, 463–467.

Melse-Boonstra, A. Bioavailability of Micronutrients from Nutrient-Dense Whole Foods: Zooming in on Dairy, Vegetables, and Fruits. Front. Nutr. 2020, 7, 101.

Booth, S.L. Vitamin K: Food composition and dietary intakes. Food Nutr. Res. 2012, 56, 5505.

Margier, M.; Antoine, T.; Siriaco, A.; Nowicki, M.; Halimi, C.; Maillot, M.; Georgé, S.; Reboul, E. The Presence of Pulses within a Meal can Alter Fat-Soluble Vitamin Bioavailability. Mol. Nutr. Food Res. 2019, 63, e1801323. 3.

Halder, M.; Petsophonsakul, P.; Akbulut, A.C.; Pavlic, A.; Bohan, F.; Anderson, E.; Maresz, K.; Kramann, R.; Schurgers, L. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 896.

Wei, F.-F.; Trenson, S.; Verhamme, P.; Vermeer, C.; Staessen, J.A. Vitamin K-Dependent Matrix Gla Protein as Multifaceted Protector of Vascular and Tissue Integrity. Hypertension 2019, 73, 1160–1169.

Willems, B.A.G.; Vermeer, C.; Reutelingsperger, C.P.M.; Schurgers, L.J. The realm of vitamin K dependent proteins: Shifting from coagulation toward calcification.Mol. Nutr. Food Res.2014,58, 1620–1635.

van Gorp, R.; Schurgers, L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists(VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs).Nutrients2015,7, 9538–9557.

Stafford, D.W. The vitamin K cycle.J. Thromb. Haemost.2005,3, 1873–1878.

Hauschka, P.V.; Lian, J.B.; Gallop, P.M. Direct identification of the calcium-binding amino acid,gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue.Proc. Natl. Acad. Sci. USA1975,72, 3925–3929.

Luo, G.; Ducy, P.; McKee, M.D.; Pinero, G.J.; Loyer, E.; Behringer, R.R.; Karsenty, G. Spontaneous calcificationof arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein.Nature1997,386, 78–81.

Murshed, M.; Schinke, T.; McKee, M.D.; Karsenty, G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally;different roles of two gla-containing proteins.J. Cell Biol.2004,165, 625–630.

Schurgers, L.J.; Teunissen, K.J.F.; Knapen, M.H.J.; Kwaijtaal, M.; van Diest, R.; Appels, A.;Reutelingsperger, C.P.; Cleutjens, J.P.; Vermeer, C. Novel conformation-specific antibodies against matrixgamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: Undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascularcalcification.Arter. Thromb. Vasc. Biol.2005,25, 1629–1633

Neve, A.; Corrado, A.; Cantatore, F.P. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions.Cell Tissue Res.2010,343, 289–302

Viegas, C.S.B.; Rafael, M.S.; Enriquez, J.L.; Teixeira, A.; Vitorino, R.; Luis, I.M.; Costa, R.M.; Santos, S.;Cavaco, S.; Neves, J.; et al. Gla-Rich Protein Acts as a Calcification Inhibitor in the Human CardiovascularSystem.Arter. Thromb. Vasc. Biol.2015,35, 399–408.

Willems, B.A.; Furmanik, M.; Caron, M.M.J.; Chatrou, M.L.L.; Kusters, D.H.M.; Welting, T.J.M.; Stock, M.;Rafael, M.S.; Viegas, C.S.B.; Simes, D.C.; et al. Ucma/GRP inhibits phosphate-induced vascular smoothmuscle cell calcification via SMAD-dependent BMP signalling.Sci. Rep.2018,8, 4961.

Mukai, K.; Morimoto, H.; Kikuchi, S.; Nagaoka, S.-I. Kinetic study of free-radical-scavenging action ofbiological hydroquinones (reduced forms of ubiquinone, vitamin K and tocopherol quinone) in solution.Biochim. Biophys. Acta (BBA)1993,1157, 313–317.

Vervoort, L.M.; Ronden, J.E.; Thijssen, H.H. The potent antioxidant activity of the vitamin K cycle inmicrosomal lipid peroxidation. Biochem. Pharm.1997,54, 871–876

Wang, H.; Li, J.; Follett, P.L.; Zhang, Y.; Cotanche, D.A.; Jensen, F.E.; Volpe, J.J.; Rosenberg, P.A.12-Lipoxygenase plays a key role in cell death caused by glutathione depletion and arachidonic acidin rat oligodendrocytes.Eur. J. Neurosci.2004,20, 2049–2058.

Li, J.; Wang, H.; Rosenberg, P.A. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes.J. Neurosci. Res.2009,87, 1997–2005

Westhofen, P.; Watzka, M.; Marinova, M.; Hass, M.; Kirfel, G.; Müller, J.; Bevans, C.G.; Müller, J.; Oldenburg, J.Human Vitamin K 2,3-Epoxide Reductase Complex Subunit 1-like 1 (VKORC1L1) Mediates VitaminK-dependent Intracellular Antioxidant Function.J. Biol. Chem.2011,286, 15085–15094.

Vos, M.; Esposito, G.; Edirisinghe, J.N.; Vilain, S.; Haddad, D.M.; Slabbaert, J.R.; van Meensel, S.; Schaap, O.;De Strooper, B.; Meganathan, R.; et al. Vitamin K2 Is a Mitochondrial Electron Carrier That Rescues Pink1Deficiency.Science2012,336, 1306–1310

Gröber, U.; Reichrath, J.; Holick, M.F.; Kisters, K. Vitamin K: An old vitamin in a new perspective. Dermato Endocrinol. 2015, 6, e968490.

Bender, D.; Vitamin, K. Nutritional Biochemistry of the Vitamins; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2003; pp. 131–147; ISBN 9780521803885.

Simes, D.; Viegas, C.; Araújo, N.; Marreiros, C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. Nutrients 2020, 12, 138

Li, J.; Lin, J.C.; Wang, H.; Peterson, J.W.; Furie, B.C.; Furie, B.; Booth, S.L.; Volpe, J.J.; Rosenberg, P.A. Novel Role ofVitamin K in Preventing Oxidative Injury to Developing Oligodendrocytes and Neurons. J. Neurosci. 2003, 23, 5816–5826

Sinbad, O.O.; Folorunsho, A.A.; Olabisi, O.L.; Ayoola, A.O.; Temitope, J. Vitamins as Antioxidants. J. Food Sci. Nutr. Res. 2019, 2, 214–235.

Fusaro, M.; Gallieni, M.; Rizzo, M.A.; Stucchi, A.; Delanaye, P.; Cavalier, E.; Moysés, R.M.A.; Jorgetti, V.; Iervasi, G.; Giannini, S.; et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. Clin. Chem. Lab. Med. 2017, 55, 789–799.

Akbulut, A.; Pavlic, A.; Petsophonsakul, P.; Halder, M.; Maresz, K.; Kramann, R.; Schurgers, L. Vitamin K2 Needs an RDI Separate from Vitamin K1. Nutrients 2020, 12, 1852

Vermeer, C. Vitamin K: The effect on health beyond coagulation—An overview. Food Nutr. Res. 2012, 56

Schwalfenberg, G.K. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. J. Nutr. Metab. 2017, 2017, 6254836.

National Research Council.Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium,Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc; National Academy Press:Washington, DC, USA, 2000.

Beulens, J.W.J.; Booth, S.L.; van den Heuvel, E.G.H.M.; Stoecklin, E.; Baka, A.; Vermeer, C. The role ofmenaquinones (vitamin K2) in human health.Br. J. Nutr.2013,110, 1357–1368

World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin K.InVitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition, 2nd ed.; World Health Organization: Geneva,Switzerland, 2004; pp. 108–129

Commission of the European Communities.Commission Directive 2008/100/EC of 28 October2008 Amending Council Directive 90/496/EEC on Nutrition Labelling for Food Stuffs as RegardsRecommended Daily Allowances, Energy Conversion Factors and Definitions.Available online:http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/? uri14celex%3A32008L0100 (accessed on 26 July 2016)

Louka, M.; Fawzy, A.; Naiem, A.; Elseknedy, M.; Abdelhalim, A.; Abdelghany, M. Vitamin D and K signaling pathways in hepatocellular carcinoma. Gene 2017, 629, 108–116

Kim, Y.; Keogh, J.; Clifton, P. Benefits of nut consumption on insulin resistance and cardiovascular risk factors: Multiple potential mechanisms of actions. Nutrients 2017, 9, 1271.

Ravishankar, B.; Dound, Y.A.; Mehta, D.S.; Ashok, B.K.; de Souza, A.; Pan, M.-H.; Ho, C.-T.; Badmaev, V.; Vaidya, A.D.B. Safety assessment of menaquinone-7 for use in human Nutrition. J. Food Drug Anal. 2015, 23, 99–108.

Huang, Z.; Wan, S.; Lu, Y.; Ning, L.; Liu, C.; Fan, S. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: A meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2015, 26, 1175–1186.

Ohsaki Y., Shirakawa H., Hiwatashi K., Furukawa Y., Mizutani T., Komai M. Vitamin K Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in the Rat. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006;70:926–932

Ohsaki Y., Shirakawa H., Miura A., Giriwono P.E., Sato S., Ohashi A., Iribe M., Goto T., Komai M. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κB through the repression of IKKα/β phosphorylation. J. Nutr. Biochem. 2010;21:1120–1126.

Fujii S., Shimizu A., Takeda N., Oguchi K., Katsurai T. Systematic synthesis and anti-inflammatory activity of x-carboxylated menaquinone derivatives. Investigations on identified and putative vitamin K2 metabolites. Bioorg. Med. Chem. 2015;23:2344–2352.

Mukai K., Shingo I., Morimoto H. Stopped-flow Kinetic Study of Vitamin E Regeneration Reaction with Biological Hydroquinones (Reduced Forms of Ubiquinone, Vitamin K and Tocopherolquinone) in Solution. Biol. Chem. 1992;267:22277–22281.

Vervoort L.M.T., Ronden J.E., Thijssen H.H.W. The Potent Antioxidant Activity of the Vitamin K Cycle in Microsomal Lipid Peroxidation. Biochem. Pharmacol. 1997;54:871–876.

Westhofen P., Watzka M., Marinova M., Hass M., Kirfel G., Mu J., Bevans C.G., Mu C.R., Oldenburg J. Human Vitamin K 2,3-Epoxide Reductase Complex Subunit 1-like 1 (VKORC1L1) Mediates Vitamin K-dependent Intracellular Antioxidant Function. Biol. Chem. 2011;286:15085–15094.

Li J., Lin J.C., Wang H., Peterson J.W., Furie B.C., Furie B., Booth S.L., Volpe J.J., Rosenberg P.A. Novel Role of Vitamin K in Preventing Oxidative Injury to Developing Oligodendrocytes and Neurons. J. Neurosci. 2003;23:5816–5826.

Li J., Wang H., Rosenberg P.A. Vitamin K Prevents Oxidative Cell Death by Inhibiting Activation of 12-Lipoxygenase in Developing Oligodendrocytes. J. Neurosci. Res. 2009;87:1997–2005.

Ambrożewicz E., Muszyńska M., Tokajuk G., Grynkiewicz G., Žarković N., Skrzydlewska E. Beneficial Effects of Vitamins K and D3 on Redox Balance of Human Osteoblasts Cultured with Hydroxypatite-Based Biomaterials. Cells. 2019;8:325.

Cutler R.G., Kelly J., Storie K., Pedersen W.A., Tammara A., Hatanpaa K., Troncoso J.C., Mattson M.P. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004;101:2070–2075.

Mozos I., Stoian D., Luca C.T. Crosstalk between Vitamins A, B12, D, K, C, and E Status and Arterial Stiffness. Dis. Markers. 2017;2017:8784971.

Jaminon A.M.G., Dai L., Qureshi A.R., Evenepoel P., Ripsweden J., Söderberg M., Witasp A., Olauson H., Schurgers L.J., Stenvinkel P. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and meDial. vascular calcification in chronic kidney disease. Sci. Rep. 2020;10:6586.

Shioi A., Morioka T., Shoji T., Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. Nutrients. 2020;12:583.

Dai L., Schurgers L.J., Shiels P.G., Stenvinkel P. Early vascular ageing in chronic kidney disease: Impact of inflammation, vitamin K, senescence and genomic damage. Nephrol. Dial. Transplant. 2020;35:ii31–ii37.

Simes D.C., Viegas C.S.B., Araújo N., Marreiros C. Vitamin K as a Powerful Micronutrient in Aging and Age-Related Diseases: Pros and Cons from Clinical Studies. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:4150.

Cozzolino M., Fusaro M., Ciceri P., Gasperoni L., Cianciolo G. The Role of Vitamin K in Vascular Calcification. Adv. Chronic Kidney Dis. 2019;26:437–444.

Dofferhoff A.S.M., Piscaer I., Schurgers L.J., Visser M.P.J., van den Ouweland J., de Jong P., Gosens R., Hackeng T., van Daal H., Lux P., et al. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe COVID-19. Clin. Infect. Dis. 2020:ciaa1258.

Roumeliotis S., Dounousi E., Salmas M., Eleftheriadis T., Liakopoulos V. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Vitamin K- Dependent Matrix Gla Protein. Front. Med. 2020;7:154.

Shea M.K., Booth S.L. Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Unanswered Questions. Curr. Dev. Nutr. 2019;3:nzz077.

Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D.E., Schurgers L.J., Knapen M.H.J., van der Meer I.M., Hofman A., Witteman J.C.M. Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: The Rotterd. Am. Study J. Nutr. 2004;134:3100–3105

Gast G.C.M., De Roos N.M., Sluijs I., Bots M.L., Beulens J.W.J., Geleijnse J.M., Witteman J.C., Grobbee D.E., Peeters P.H.M., Van Der Schouw Y.T. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009;19:504–514

Haugsgjerd T.R., Egeland G.M., Nygård O.K., Vinknes K.J., Sulo G., Lysne V., Igland J., Tell G.S. Association of dietary vitamin K and risk of coronary heart disease in middle-age adults: The Hordaland Health Study Cohort. BMJ Open. 2020;10:e035953.

Caluwé R., Verbeke F., De Vriese A.S. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2020;35:23–33

Brandenburg V., Reinartz S., Kaesler N., Krüger T., Dirrichs T., Kramann R., Peeters F., Floege J., Keszei A., Marx N., et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. Circulation. 2017;135:2081–2084.

Shea M.K., Barger K., Booth S.L., Matuszek G., Cushman M., Benjamin E.J., Kritchevsky S.B., Weiner D.E. Vitamin K status, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A participant-level meta-analysis of 3 US cohorts. Am. J. Clin. Nutr. 2020;111:1170–1177.

Shea M.K., Booth S.L., Weiner D.E., Brinkley T.E., Kanaya A.M., Murphy R.A., Simonsick E.M., Wassel C.L., Vermeer C., Kritchevsky S.B. Circulating Vitamin K Is Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease Risk among Those Treated for Hypertension in the Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC) J. Nutr. 2017;147:888–895.

Van Den Heuvel E.G.H.M., Van Schoor N.M., Lips P., Magdeleyns E.J.P., Deeg D.J.H., Vermeer C., Den Heijer M. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. Maturitas. 2014;77:137–141.

Shea M.K., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Dallal G.E., Dawson-Hughes B., Ordovas J., Price P.A., Williamson M.K., Booth S.L. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. Am. J. Clin. Nutr. 2009;89:1799–1807.

Wessinger C., Hafer-Macko C., Ryan A.S. Vitamin K Intake in Chronic Stroke: Implications for Dietary Recommendations. Nutrients. 2020;12:3059.

Westenfeld R., Krueger T., Schlieper G., Cranenburg E.C.M., Magdeleyns E.J., Heidenreich S., Holzmann S., Vermeer C., Jahnen-Dechent W., Ketteler M., et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: A randomized trial. Am. J. Kidney Dis. 2012;59:186–195.

Caluwé R., Vandecasteele S., Van Vlem B., Vermeer C., De Vriese A.S. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: A randomized dose-finding study. Nephrol. Dial. Transplant. 2014;29:1385–1390

Schurgers L.J., Barreto D.V., Barreto F.C., Liabeuf S., Renard C., Magdeleyns E., Vermeer C., Choukroun G., Massy Z. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: A preliminary report. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010;5:568–575.

Ueland T., Gullestad L., Dahl C.P., Aukrust P., Aakhus S., Solberg O.G., Vermeer C., Schurgers L.J. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. J. Int. Med. 2010;268:483–492.

Schlieper G., Westenfeld R., Krüger T., Cranenburg E.C., Magdeleyns E.J., Brandenburg V.M., Djuric Z., Damjanovic T., Ketteler M., Vermeer C., et al. Circulating Nonphosphorylated Carboxylated Matrix Gla Protein Predicts Survival in ESRD. J. Am. Soc. Nephrol. 2011;22:387–395

Ueland T., Dahl P., Gullestad L., Aakhus S., Broch K., Skårdal R., Vermeer C., Aukrust P., Schurgers L. Circulating levels of non-phosphorylated undercarboxylated matrix Gla protein are associated with disease severity in patients with chronic heart failure. Clin. Sci. (Lond.) 2011;121:119–127

Liu Y.-P., Gu Y.-M., Thijs L., Knapen M.H.J., Salvi E., Citterio L., Petit T., Carpini S.D., Zhang Z., Jacobs L., et al. Inactive Matrix Gla Protein Is Causally Related to Adverse Health Outcomes: A Mendelian Randomization Study in a Flemish Population. Hypertension. 2015;65:463–470

Liabeuf S., Bourron O., Vemeer C., Theuwissen E., Magdeleyns E., Aubert C.E., Brazier M., Mentaverri R., Hartemann A., Massy Z.A. Vascular calcification in patients with type 2 diabetes: The involvement of matrix Gla protein. Cardiovasc. Diabetol. 2014;13:85

Zhang S., Guo L., Bu C. Vitamin K status and cardiovascular events or mortality: A meta-analysis. Eur. J. Prev. Cardiol. 2019;26:549–553

Chen H., Sheng L., Zhang Y., Cao A., Lai Y., Kunutsor S., Jiang L., Pan A. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nutr. 2019;58:2195–2205

Roumeliotis S., Roumeliotis A., Stamou A., Leivaditis K., Kantartzi K., Panagoutsos S., Liakopoulos V. The Association of dp-ucMGP with Cardiovascular Morbidity and Decreased Renal Function in Diabetic Chronic Kidney Disease. Int. J. Mol. Sci. 2020;21:6035

Riphagen I.J., Keyzer C.A., Drummen N.E.A., de Borst M.H., Beulens J.W.J., Gansevoort R.T., Geleijnse J.M., Muskiet F.A.J., Navis G., Visser S.T., et al. Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVEND Study. Nutrients. 2017;9:1334

Asemi Z., Raygan F., Bahmani F., Rezavandi Z., Talari H.R., Rafiee M., Poladchang S., Mofrad M.D., Taheri S., Mohammadi A.A., et al. The effects of vitamin D, K and calcium co-supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic status in overweight type 2 diabetic patients with CHD. Br. J. Nutr. 2016;116:286

Dalmeijer G.W., van der Schouw Y.T., Magdeleyns E., Ahmed N., Vermeer C., Beulens J.W.J. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. Atherosclerosis. 2012;225:397–402

Fulton R.L., McMurdo M.E.T., Hill A., Abboud R.J., Arnold G.P., Struthers A.D., Khan F., Vermeer C., Knappen M.H.J., Drummen N.E.A., et al. Effect of Vitamin K on Vascular Health and Physical Function in Older People with Vascular DiseaseA Randomised Controlled Trial. J. Nutr. Heal Aging. 2016;20:325–333

Aoun M., Makki M., Azar H., Matta H., Chelala D.N. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: Risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial. BMC Nephrol. 2017;18:191

Al-Suhaimi E., Al-Jafary M. Endocrine roles of vitamin K-dependent-osteocalcin in the relation between bone metabolism and metabolic disorders. Rev. Endocr Metab. Disord. 2020;21:117–125

Lacombe J., Al Rifai O., Loter L., Moran T., Turcotte A., Grenier-Larouche T., Tchernof A., Biertho L., Carpentier A., Prud'homme D., et al. Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association with glucose metabolism and κcell function. Am. J. Physiol Endocrinol. Metab. 2020;318:E381–E391

Dumitru N., Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Dumitrache C., Ghemigian A. The Link Between Bone Osteocalcin and Energy Metabolism in a Group of Postmenopausal Women. Curr. Heal Sci. J. 2019;45:47–51

Guney G., Sener-Simsek B., Tokmak A., Yucel A., Buyukkagnici U., Yilmaz N., Engin-Ustun Y., Ozgu-Erdinc A.S. Assessment of the Relationship between Serum Vitamin D and Osteocalcin Levels with Metabolic Syndrome in Non-Osteoporotic Postmenopausal Women. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79:293–299

Bigman G. Vitamin D metabolites, D3 and D2, and their independent associations with depression symptoms among adults in the United States. Nutr. Neurosci. 2020:1–9

Karamzad N., Faraji E., Adeli S., Carson-Chahhoud K., Azizi S., Gargari P.B. Effects of MK-7 Supplementation on Glycemic Status, Anthropometric Indices and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2020;13:2239–2249

Sakak F., Moslehi N., Niroomand M., Mirmiran P. Glycemic control improvement in individuals with type 2 diabetes with vitamin K 2 supplementation: A randomized controlled trial. Eur. J. Nutr. 2020

Knapen M.H.J., Jardon K.M., Vermeer C. Vitamin K-induced effects on body fat and weight: Results from a 3-year vitamin K2 intervention study. Eur. J. Clin. Nutr. 2018;72:136–141

Aguayo-Ruiz J.I., García-Cobián T.A., Pascoe-González S., Sánchez-Enríquez S., Llamas-Covarrubias I.M., García-Iglesias T., López-Quintero A., Llamas-Covarrubias M.A., Trujillo-Quiroz J., Rivera-Leon E.A. Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, clinical trial. Diabetol. Metab. Syndr. 2020;12:73

Karamzad N., Maleki V., Carson-Chahhoud K., Azizi S., Sahebkar A., Gargari B.P. A systematic review on the mechanisms of vitamin K effects on the complications of diabetes and pre-diabetes. Biofactors. 2020;46:21–37.

Dihingia A., Ozah D., Baruah P., Kalita J., Manna P. Prophylactic role of vitamin K supplementation on vascular inflammation in type 2 diabetes by regulating the NF-κB/Nrf2 pathway via activating Gla proteins. Food Funct. 2018;9:450–462.

Matsubara, K.; Kayashima, T.; Mori, M.; Yoshida, H.; Mizushina, Y. Inhibitory effects of vitamin K3 on DNA polymerase and angiogenesis. Int. J. Mol. Med. 2008, 22, 381–387

Juanola-Falgarona, M.; Salas-Salvadó, J.; Martínez-González, M.; Corella, D.; Estruch, R.; Ros, E.; Fitó, M.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; et al. Dietary Intake of Vitamin K Is Inversely Associated with Mortality Risk. J. Nutr. 2014, 144, 743–750

Shen, T.; Bimali, M.; Faramawi, M.; Orloff, M.S. Consumption of Vitamin K and Vitamin A Are Associated With Reduced Risk of Developing Emphysema: NHANES 2007–2016. Front. Nutr. 2020, 7, 47.

ten Kate, M.; van der Meer, J. Protein S deficiency: A clinical perspective. Haemophilia 2008, 14, 1222–1228.

Zagórska, A.; Través, P.; Lew, E.; Dransfield, I.; Lemke, G. Diversification of TAM. receptor function. Nat. Immunol. 2014, 15, 920–928.

Tutusaus, A.; Marí, M.; Ortiz-Pérez, J.; Nicolaes, G.; Morales, A.; de Frutos, P. Role of Vitamin K-Dependent Factors Protein S and GAS6 and TAM. Receptors in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19-Associated Immunothrombosis. Cells 2020, 9, 2186

Baicus, C.; Stoichitoiu, L.E.; Pinte, L.; Badea, C. Anticoagulant Protein S in COVID-19: The Low Activity Level Is Probably Secondary. Am. J. Ther. 2021, 28, e139–e140

Janssen, R.; Visser, M.P.J.; Dofferhoff, A.S.M.; Vermeer, C.; Janssens,W.;Walk, J. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Coronavirus disease 2019. Br. J. Nutr. 2020, 1–8

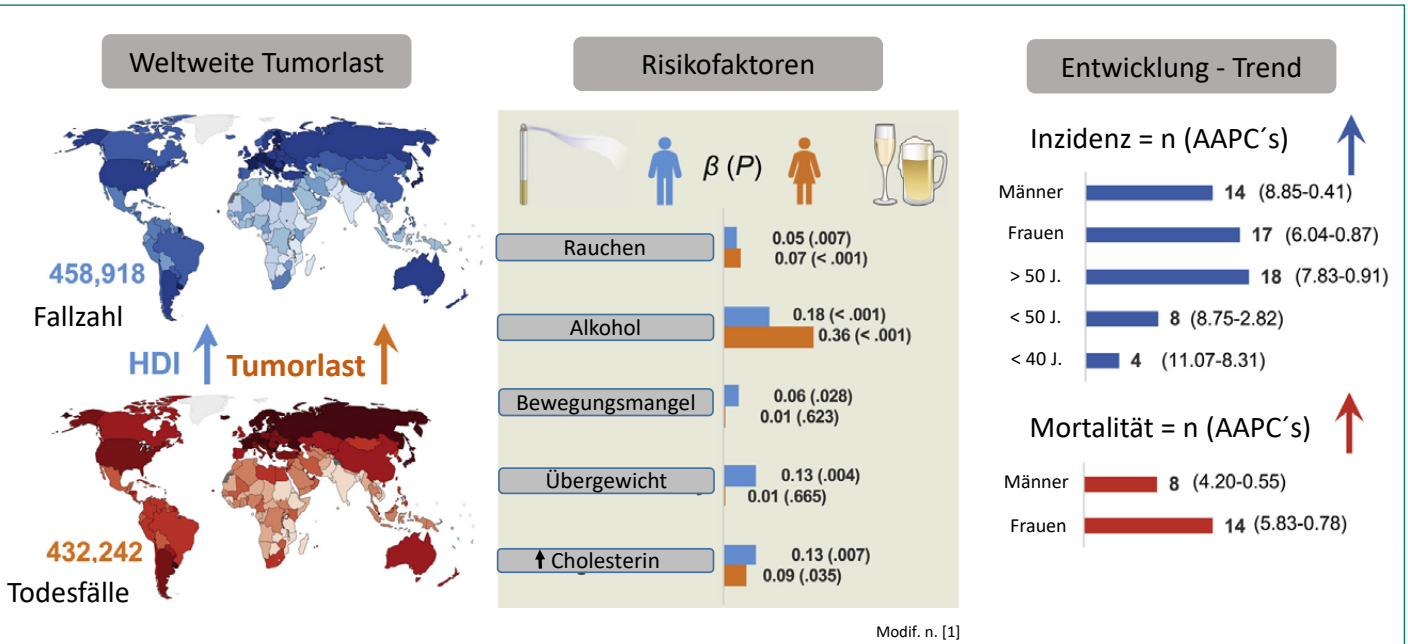
Ernährungstherapie beim duktalen Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) – what matters?

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Obgleich duktale Adenokarzinome des Pankreas (PDAC) weltweit hinsichtlich Ihrer Inzidenz deutlich hinter den Tumorentitäten Prostata, Lunge, Brust und Kolon rangieren, stehen sie bezüglich der Mortalitätsraten mit an oberster Stelle und die Zahlen deuten auf eine stetigen Anstieg der Fall- und Mortalitätszahlen hin, insbesondere bei Frauen und einem Alter > 50 Jahren (Abb. 1) *[1]*. Ursächlich hierfür sind neben dem geringen therapeutischen Ansprechen auf Grund der begrenzten verfügbaren therapeutischen Optionen sicherlich auch der konsumierende Charakter dieser Tumorentität. Während z.B. bei Tumoren der Prostata und der Brust, je nach Krankheitsstadium, im Rahmen einer Ernährungsberatung meist die Frage nach der optimalen Auswahl der Nährstoffe im Vordergrund steht, stellt sich diese Frage beim Pankreaskarzinom häufig zunächst nicht. Hier geht es oft primär um die essentielle Frage, wie es gelingt, den ungewollten Gewichtsverlust aufzuhalten und somit ggf. die Lebensqualität der Patienten zu sichern. Eine Tumorkachexie verschlechtert bekannterweise die Prognose und die Gesamtüberlebenszeit. Beim PDAC ist die Kachexie am häufigsten, und fast 80 % der Patienten weisen sie im Endstadium auf *[2]*. Sie steht in engem Zusammenhang mit 33 % der PDAC-Todesfälle und kann in Kombination mit Anämie und/oder chronischen Entzündungen zu Müdigkeit und einem verminderten Ansprechen auf die Tumortherapie führen (3). Darüber hinaus führt eine Kachexie zu vermehrten Nebenwirkungen im Rahmen der Chemotherapie und beeinträchtigt die postoperative Rekonvaleszenz. Die Ursachen für den meist rapiden Gewichtsverlust beim PDAC sind vielfältig.

Ziel dieser Übersichtsarbeit soll sein, wesentliche Aspekte der Pathophysiologie der Tumorkachexie sowie z. T. auch darauf basierende ernährungstherapeutische Interventionsmöglichkeiten zu erörtern.



Modif. n. [1]

AAPC: Average Annual Percent Change

HDI: Human Development Index

Abb. 1

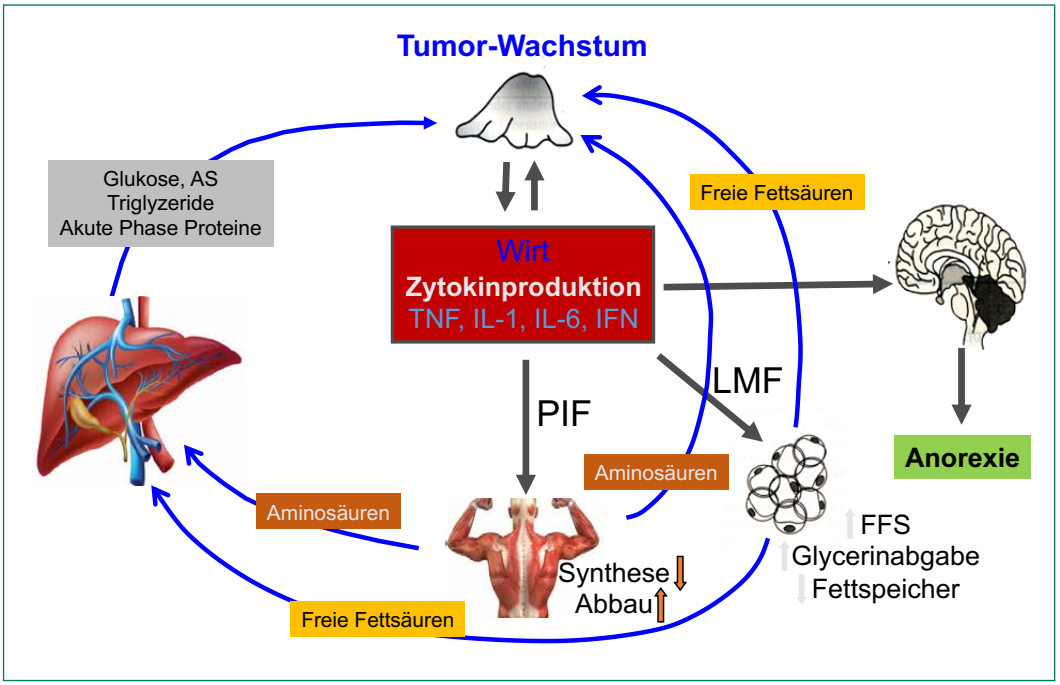


Abb. 2 *Pathophysiologie der Tumor-assoziierten Kachexie*

Hintergründe

Bei einer Kachexie liegt der Gedanke nahe, dem langsamen, aber stetigen körperlichen Verfall durch eine erhöhte Energiezufuhr entgegenzuwirken. Doch kann ein solcher Ansatz bei Patienten mit PDAC zielführend sein? Die Tumorkachexie wird durch eine verringerte Nahrungsaufnahme ausgelöst, die begleitet ist von einer ausgeprägten hormonellen Dysregulation des Stoffwechsels. In der Bilanz kommt es zu einem deutlich erhöhten Energieverbrauch und übermäßigem Katabolismus auf dem Boden chronischer Entzündungsprozesse. Hierin unterscheidet sich die Kachexie von einem Gewichtsverlust im Rahmen einer Nahrungskarenz, welche meist keine systemische Reaktion im Sinne einer Entzündung aufweist. Während bei einem reinen Kaloriendefizit der Organismus zunächst auf die Fettreserven zurückgreift, kommt es bei einer Tumorkachexie meist initial direkt zum Abbau von Muskelmasse, was auch treffend als „Autokannibalismus" bezeichnet wird. Der pathophysiologische Hintergrund einer Tumorkachexie muss somit in der Therapie Berücksichtigung finden *[2, 4]*.

Pathophysiologische Aspekte der Tumorkachexie

Die Entstehung der Tumorkachexie ist multifaktoriell. Neben Tumor bedingten mechanischen Ursachen (z. B. Stenosen, Cholestase, Sub-/Ileus), exogen induzierten Nebenwirkungen der Therapie (z. B. Mukositis, Geschmackstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Mikronährstoffverluste) sind hieran, wie bereits angerissen, vor allem auch endogene Faktoren beteiligt. Zu diesen zählen vor allem eine systemische Entzündungsreaktion, die Ausbildung einer peripheren Insulinresistenz, erhöhter oxidativer Stress, Anorexie, der Abbau von Muskelproteinen sowie Veränderungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel *[5]*. Vermittelt wird dies vornehmlich durch pro-inflammatorische Zytokine und Chemokine, welche aktiv vom Tumor selbst oder Tumor vermittelt vom Organismus gebildet werden *[5]* (Abb. 2). Letztendlich findet sich eine dysregulierte Überschwemmung des Körpers mit Entzündungsmediatoren, vergleichbar mit einem Zytokinsturm bei der SARS-Covid-19-Erkrankung oder einer Sepsis. Auch in diesen Fällen ist die Behandlung extrem schwierig *[6]*. Die bekanntesten Zytokine sind der Tumornekrosefaktor-α (TNF-α), die Interleukine (IL) -1 , -6, -8, das Interferon-γ (IFN-γ) und der Wachstums-Differenzierungsfaktor 15 (MIC-1) *[7]*. Pro-inflammatorische Zytokine wie TNF-α und IL-1 wirken direkt im zentralen Nervensystem (ZNS). Hier führen sie zu einer ausgeprägten Anorexie. Es wird postuliert, dass diese beiden Moleküle eine synergistische Rolle spielen, da TNF-α die IL-1-Sekretion hochreguliert und zusammen kaskadenartig die Produktion weiterer Zytokine wie IL-6 stimulieren *[8,9]*. Diese Zytokine interferieren wiederum mit gewichtsregulierenden Signalen im zentralen Nervensystem (ZNS), vor allem im vorderen Hypothalamus, mit Auswirkungen auf die neurohumoral vermittelte Appetitregulation. Zwei Arten von Neuronen sind dabei involviert: POMC-(Proopiomelanocortin-) und NPY-(Neuropeptid-Y-)/AgRP-(Agouti-Related-Peptide-)Neuronen *[10]*. In letzter Konsequenz kommt es zu einer Dysregulation dieser Neuronennetzwerke durch Beeinflussung der NPY-/AgRP-Neuronen (Abb. 2). Diese nehmen Einfluss

auf die Sekretion wesentlicher, zentral an der Appetitregulation beteiligter Hormone *[19]*. Die Hormone Ghrelin, Adiponektin, Leptin, Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), Glukokortikoide sowie das Neuropeptid Y (NPY) spielen hier die Hauptrolle *[11, 12]*. Darüber hinaus aktivieren Sie in den peripheren Organen die Transkription von Genen, die katabole Prozesse wie die Autophagozytose oder den Proteinabbau durch das Ubiquitin-Proteasom-System im Muskel aktivieren *[13]*. Dadurch kommt es zur Ausschüttung von Stresshormonen wie u. a. Adrenalin, Cortisol und Glukagon. Der durch Stresshormone induzierte hyperkatabole Metabolismus führt zu einer peripheren Insulin- und Wachstumshormon-Resistenz. Diese Signalmoleküle setzen normalerweise die Proteinsynthese in Gang. Die durch den Tumor vermittelte Hormonresistenz führt zu einer verminderten Proteinsynthese *[12]*.

Die Veränderungen des Stoffwechsels finden sich auf allen Ebenen. So zeigt sich bezüglich des Lipidstoffwechsels eine reduzierte Aktivität der Lipoprotein-Lipase (LPL) bei gleichzeitiger, jedoch etwas geringer ausgeprägten Erhöhung der Aktivität der hormonsensitiven Lipase (HSL). Eine daraus resultierende gesteigerte Lipolyse und Fettsäureoxidation führt zu einem übermäßigen Abbau der endogenen Fettspeicher. Konsekutiv kommt es zu einer Erhöhung freier Fettsäuren, Triglyceriden und Cholesterol im peripheren Blut. Bei kachektischen Patienten mit PDAC waren die Spiegel von Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Apolipoprotein C-II und III erhöht. GLP-1 scheint das Sättigungsgefühl auszulösen und die Nahrungsaufnahme durch Modulation im Hypothalamus zu hemmen *[14, 15]*. Beide Lipoproteine regulieren den Fettstoffwechsel und sind eng mit der Hemmung der Lipogenese und einer negativen Energiebilanz verbunden. Darüber hinaus wurden in einer aktuellen Studie auch erhöhte Werte von Zink-α2-Glykoprotein (ZAG), einem Stimulator der Lipolyse, festgestellt *[16, 17]*. Das von den Tumorepithelzellen produzierte IL-6 (s.u.) verschlimmert sowohl den Fett- als auch den Muskelabbau und führt zu Myosteatose und systemischen Entzündungen als Folge der erhöhten Lipolyse und der Produktion und Freisetzung von IL-6 und freien Fettsäuren *[18, 19]*.

Wesentliche Stoffwechselveränderungen betreffen auch den Kohlenhydratstoffwechsel. Normalerweise wird Glukose im Zytosol über den Embden-Meyerhof-Weg (Glykolyse) unter Bildung von - 2 Molekülen ATP pro Molekül Glukose metabolisiert. Das dabei entstehende Pyruvat wird unter aeroben Bedingungen über den Citrat-Zyklus zu Kohlendioxid und in der Atmungskette zu Wasser abgebaut (oxidative Phosphorylierung). Hierbei entstehen weitere 36 Moleküle ATP pro Molekül Glukose. Unter anaeroben Bedingungen hingegen wird Pyruvat im Zytosol zu Laktat, dem Anion der Milchsäure reduziert. Dieser Stoffwechselweg wird als Milchsäuregärung bezeichnet. Bereits 1923 erkannte Otto Heinrich Warburg, dass Tumoren auch in Gegenwart von Sauerstoff Glukose zu Laktat vergären *[20, 21]*. Hierzu sind in den Mitochondrien die Enzyme des Citrat-Zyklus und die Enzymkomplexe der Atmungskette notwendig (Ubichinon, Cytochrom C, Coenzym Q, Häm, Fe, Schwefel). Die bioenergetische Besonderheit von Tumorzellen, Laktat auch in Gegenwart von Sauerstoff zu bilden, wurde von O. Warburg als „aerobe Glykolyse" bzw. von seinem Umfeld als „Warburg-Effekt" bezeichnet. Aufgrund der geringen Energieausbeute der Milchsäuregärung weisen Tumorzellen einen erhöhten Verbrauch von Glukose auf *[22]*. Es resultiert hieraus regelhaft eine erhöhte Produktion von Laktat sowohl systemisch wie auch im Tumorgewebe, insbesondere im desmoplastischen Stromagewebe (TME). In der Leber wird das zirkulierende Laktat unter energetisch ungünstigen Bedingungen über die Glukoneogenese wieder zu Glukose verstoffwechselt, wodurch ein hoher Energieverlust beobachtet werden kann *[5]*. Neueste Studien weisen darauf hin, dass Laktat über den Citrat-Zyklus der wesentliche Energielieferant für Tumore darstellt und speziell beim Pankreaskarzinom L-Glutamin ein wichtiges Ausgangssubstrat für die Energiegewinnung zu sein scheint *[23]*. Dies vor allem im Rahmen von anaplerotischen Reaktionen des Citratzyklus. Die Blockade der Glutaminneosynthese via Hemmung der Glutamat-Ammonium Ligase (GLUL), welche für die de novo Synthese von Glutamin zuständig ist, wäre ein wirkungsvoller Ansatz, um die Stickstoff vermittelten anabolen Prozesse im PDAC zu hemmen *[24]*.

Neben den Veränderungen im Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel stellt insbesondere die aus dem ausgeprägten Proteinkatabolismus resultierende Sarkopenie ein großes Problem bei Pankreaskarzinompatienten dar. Eine Reihe von Studien konnten die zum Tumor assoziierten Muskelschwund beitragenden Mechanismen und Signalwege zumindest partiell aufzeigen. Insgesamt sind diese sehr vielfältig und durchaus verwirrend. Die vielleicht auffälligsten Merkmale sind auch hier eine systemische Entzündung und konsekutive Stoffwechselstörungen. Weitere Charakteristika des Muskelschwundes sind eine verstärkte Autophagie, die Hemmung der Myoblastendifferenzierung, Störungen im Renin-Angiotensin-System, zentralnervöse Veränderungen sowie exogen induzierte Veränderungen (durch Chemotherapie, Immuntherapie, Bewegungsmangel etc.) die alle zum Muskelabbau beitragen (Abb. 1). Wie nicht anders zu erwarten, sind diese Prozesse miteinander verknüpft und machen die therapeutischen Entscheidungen sowie die Wahl der optimalen Therapiestrategie nicht leichter. Die wesentlichen inflammatorischen Mediatoren des Tumor Wasting-Syndroms sind CRP, IL-1β, IL-8 sowie TNF-α, MCP-1 und IL-6 *[25]*. Die Rolle von

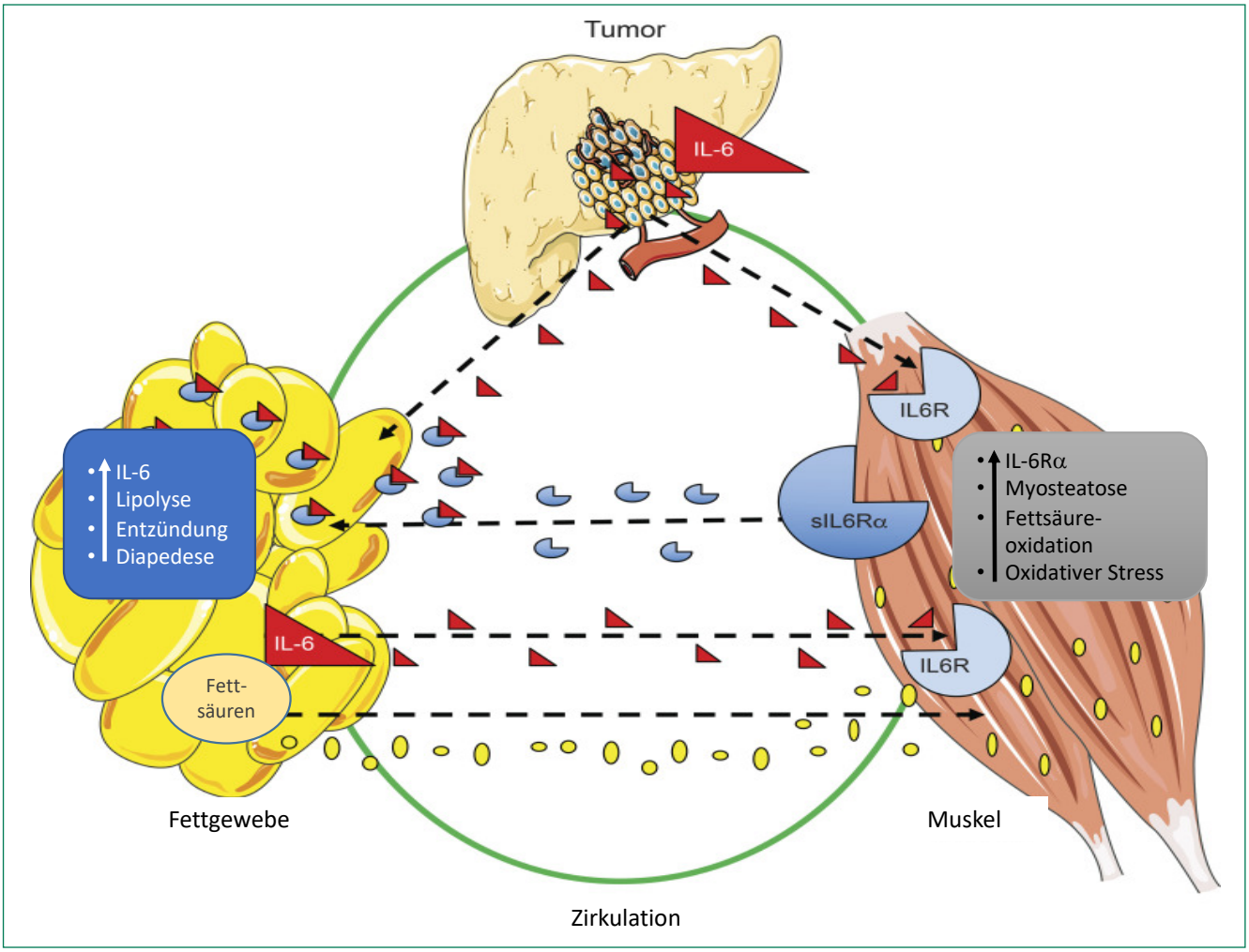


Abb. 3 *Tumor, Muskel und Fett bei PDAC-assoziierter Kachexie – die Rolle von Interleukin 6 (IL-6)*

IL-6 konnte eindrucksvoll im Mausmodell von der Arbeitsgruppe von Rupperts gezeigt werden. PDAC-Zellen aktivieren Adipozyten zur Sekretion von IL-6, wodurch es in den Muskelfasern zu einer Degeneration derselbigen kommt. Gleichzeitig aktivieren PDAC Zellen über den löslichen IL-6 Rezeptor (sIL-6R) aus Muskelfasern die Lipolyse in Adipozyten. Die PDAC vermittelte Kachexie ist somit das Ergebnis eines Gewebe-Crosstalks, der über eine IL-6 Signalschleife vermittelt wird, bei der auch der lösliche IL-6 Rezeptor (sIL-6R) und freie Fettsäuren (FAs) als wesentliche Mediatoren fungieren *[26]* (Abb. 3). Die Signalübertragung durch den Liganden TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) und seinen Rezeptor Fn14 (Fibroblast Growth Factor-inducible 14) der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Superfamilie hat tiefgreifende Auswirkungen auf den Zustand der Skelettmuskulatur, insbesondere als Reaktion auf akute und chronische Gewebeverletzungen. TWEAK wird in verschiedenen Geweben konstitutiv exprimiert; die Fn14-Expression wird durch pro-inflammatorische Zytokine induziert, die als Folge einer Verletzung freigesetzt werden. TWEAK führt bei Mäusen zu Muskelschwund *[27]*. Altersbedingte Sarkopenie ist mit erhöhten zirkulierenden TWEAK-Spiegeln verbunden, die durch ein intensives Lebensstilprogramm normalisiert werden können *[28]*. Johnston und Mitarbeiter wiesen nach, dass bei Brust-, Kopf- und Hals-, Lungen-, Darm- und Magenkrebs die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-1, IL-6, IL-8 und TNF) positiv mit der Expression von Fn14 korrelieren *[29]*. Sowohl TNF-α als auch IL-6 können den Transkriptionsfaktor nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of B cells (NF-ϰB) aktivieren, der bekanntermaßen die Differenzierung von Muskelzellen hemmt *[30, 31]* Ein auffälliges Merkmal des Muskelschwunds ist eine erhöhte Proteolyse, die auf eine gesteigerte Autophagie und die Induktion von Ubiquitin-Ligasen zurückzuführen ist. Diese bewirken den Abbau von Muskelproteinen über den proteasomalen Ubiquitin-Weg *[32]*. Zu den E3-Ubiquitin-Ligasen, die an der Pathogenese der Kachexie beteiligt sind und zur Proteolyse beitragen, gehören Atrogin1 (Fbxo32) und MuRF1 (Trim63) *[33, 34]*. Frühere Studien haben die Rolle der mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPKs) p38 und ERK (extrazelluläre signalregulierte Kinase) identifiziert, die zum erhöh-

ten Proteinabbau bei Kachexie beitragen, indem sie die Expression von Trim63 und Fbxo32 induzieren *[35, 36]*. Eine weitere MAPK, die c-Jun N-terminalen Kinase (JNK), spielt bekannterweise eine große Rolle in der normalen Muskelphysiologie. Die Aktivierung von JNK-Signalen reguliert die Differenzierung der Skelettmuskulatur negativ und wird während der Myogenese herunterreguliert *[37]*. Außerdem reguliert JNK den Muskelumbau durch Hemmung von Myostatin und SMAD2 *[38]*. Die JNK-Hemmung mildert die Krebskachexie im Mausmodell zumindest teilweise, indem sie die Expression von Proteolyse-induzierenden E3-Ubiquitin-Ligasen reduziert *[39]*. Studien haben gezeigt, dass der p38βMAPK-C/EBPβ-Signalweg eine zentrale Rolle bei der Aktivierung des Muskelabbaus in Tiermodellen der Krebskachexie spielt *[40, 41]*, während der Akt-FoxO1/3-Signalweg, der die Proteolyse als Reaktion auf Fasten, Immobilität und Denervierung reguliert, aufgrund der Aktivierung von Akt nicht wesentlich ist *[40, 42]*. Eine Akt-Aktivierung wurde auch in kachektischen Muskeln von Krebspatienten beobachtet *[43, 44]*. Somit scheint Akt nicht für den durch Krebs induzierten Muskelabbau verantwortlich zu sein. In der Hemmung von MAPK könnte ein therapeutischer Ansatz zur Hemmung der Proteinolyse beim PDAC liegen. Erst kürzlich konnte darüber hinaus der Einfluss von Hitzeschockproteinen (HSP70/90) im Rahmen des Skelettmuskelunterganges bei Tumorpatienten, welcher hier Toll-like Rezeptor (TLR-4) vermittelt war, aufgezeigt werden. Eine Blockade der HSP konnte den Skelettmuskelzerfall zumindest im Tiermodell aufhalten und verhindern *[45]*. Der Zink-Transporter ZIP4 wurde als Regulator des Wachstums und der Metastasierung von Bauchspeicheldrüsentumoren identifiziert *[46–48]*. Die Expression von ZIP4 korreliert auch mit der Tumorprogression und dem Überleben im Mausmodel für PDAC *[46, 47, 49–54]* im orthotopen Mausmodell, was darauf hindeutet, dass die funktionelle Rolle von ZIP4 dem Tumorgewebe eigen ist. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass ZIP4 auch eine bedeutende Rolle bei PDAC assoziierten Kachexie spielt. Es fördert durch eine gesteigerte Freisetzung von HSP 70 und HSP 90, vermittelt über extrazelluläre Vesikel (EV), den Muskelabbau. Die Ausschaltung von ZIP4 verringerte das Körpergewicht und den Verlust an Muskelmasse und erhöhte die Überlebensrate. Darüber hinaus verbesserte die Senkung der Spiegel dieses Zinktransporters den Muskelschwund, indem die Tumorfreisetzung von HSP70 und HSP90 über EVs durch die Unterdrückung der CREB-regulierten Expression von RAB27B, einer GTPase, die für die EV-Freisetzung erforderlich ist, abgeschwächt wurde *[55, 56]*. Auch im Zusammenhang mit Dickdarm-, Brust- und Lungenkrebs spielt der Metallionentransporter ZIP14 eine entscheidende Rolle bei der Kachexie. ZIP14 erhöht den Gehalt an intrazellulärem Zink in Muskelzellen und stört somit deren Zinkhomöostase *[57]*. Überschüssiges Zink in reifen Muskelfasern fördert den Muskelabbau, indem es den Verlust der schweren Myosinkette induziert. Zudem führen erhöhte Zinkspiegel in Muskelvorläuferzellen zu einer Hemmung der Differenzierung von Muskelzellen und verhindern die kompensatorische Neubildung von Muskelfasern *[58]*.

Praxis der Ernährungstherapie beim Pankreaskarzinom

Wie die Ausführungen zeigen, kommt es im Rahmen einer Krebserkrankung zu multiplen metabolischen Veränderungen, deren Ursachen zuvor nur oberflächlich angerissen wurden ohne die Komplexität aller Prozesse verstehen zu können. Zudem führen viele Tumortherapien zu Symptomen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit und Schmerzen. Dies hat eine niedrige Nahrungsaufnahme der Patienten zur Folge *[59,60]*. Kommt es dadurch zu einem Nährstoffmangel, mündet dieser konsequent in ein Fortschreiten des Muskelabbaus. Bestimmte Aminosäuren, insbesondere verzweigtkettige Aminosäuren wie Leucin, sind physiologischerweise proteinanabol, während ein Mangel dieser verzweigtkettigen Aminosäuren zur Aktivierung des Ubiquitin-Proteasom-Systems, Autophagie sowie Apoptose und somit zum Abbau von Muskelmasse führt *[13]*. Studien haben gezeigt, dass die Differenz zwischen der benötigten und der aufgenommenen Energie bei Krebspatienten bis zu 800 kcal/Tag entsprechen kann *[59]*, was den Mangel bestimmter Nährstoffe fördert. Bei gastrointestinalen Krebserkrankungen kommt erschwerend hinzu, dass die Tumore die physiologische Funktion des Verdauungstrakts beeinträchtigen können. So betreffen Tumore des Pankreas in 90 % der Fälle den exokrinen Teil des Organs. Dadurch ist die Sekretion wichtiger Verdauungsenzyme beeinträchtigt und es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz *[61]*. Bei Einbeziehung des Magenausgangs und des Duodenums kommen Transportstörungen der Nahrung durch Stenosen oder Motilitätsstörungen hinzu. Der Energiebedarf von Tumorpatienten orientiert sich an den Empfehlungen für gesunde Patienten und sollte mittels etablierter Methoden bestimmt werden. Wichtig ist jedoch, dass der Energiebedarf dauerhaft gedeckt wird, um der Gefahr einer Mangelernährung entgegenzuwirken. Eine hyperkalorische Ernährung sollte hingegen möglichst vermieden werden, da sie zu Hyperglykämie führen kann, die wiederum entzündliche Prozesse intensiviert.

Die Tumorkachexie wirkt sich negativ auf die Lebensqualität und die Prognose der Patienten aus. So lagen die erreichten Werte für körperliches, emotionales und funktionelles Wohlbefinden bei Krebspatienten in einer Spezialklinik für Tumorkachexie unterhalb des

25%-Quartils der Werte, die Krebspatienten im Allgemeinen erreichen *[62]*. Bei Patienten mit PDAC beeinflusste die Tumorkachexie postoperativ nicht nur den Performance Status, sondern wirkte sich auch negativ auf das Überleben der Patienten aus *[63]*. Die Prognose beim PDAC hängt vom Stadium der Kachexie ab. Insbesondere bei der refraktären Kachexie ist sie so stark vermindert, dass eine gezielte (Ernährungs-) Intervention in diesem Stadium sehr kritisch hinterfragt werden sollte, da sie nicht Ziel führend erfolgsversprechend scheint *[64]*.

Die Behandlung der multifaktoriell bedingten Tumorkachexie erfordert ein multimodales Therapiekonzept, welches neben der Ernährungstherapie mit erhöhter Eiweiß- und Kalorienzufuhr körperliches Training sowie eine individualisierte Nahrungsergänzung mit Vitaminen, Spurenelementen, ausreichender Zufuhr sekundärer Pflanzenstoffe und ggf. eine Therapie mit Pharmakonutrients umfassen kann *[65]*. Im Rahmen von ernährungstherapeutischen Maßnahmen sollte eine Ernährungsberatung mit dem Ziel, die Energie- und Proteinzufuhr des Patienten zu erhöhen, der erste Schritt sein *[66]*. Besonders zu beachten sind etwaige Wechselwirkungen mit den bestehenden Therapieschemata des Patienten. Diese sollten vor der Verabreichung von Nahrungsergänzungsmitteln recherchiert werden *[67]*.

Qualifizierte Ernährungsberatung

Der Wert einer Ernährungsberatung durch eine qualifizierte und zertifizierte Ernährungsfachkraft ist nicht hoch genug einzuschätzen. Sie sollte zum Ziel haben, darauf zu achten, dass neben der Energie- und Eiweißzufuhr *[68]* eine Optimierung der oralen Zufuhr von Nährstoffen und Mikronährstoffen auch mithilfe von Nahrungsergänzungsmitteln erfolgt.

Doch trotz des Wissens, dass eine frühzeitige Ernährungsintervention die klinische Entwicklung onkologischer Prozesse beeinflussen kann, und trotz mehrerer derzeit verfügbarer Instrumente zur Messung einer Mangelernährung bleibt eine beträchtliche Anzahl mangelernährter Patienten immer noch unerkannt *[69]*. Umso bemerkenswerter ist, dass neuere Studien berichten, dass nur 30–70 % der Patienten mit dem Risiko einer Mangelernährung eine Ernährungsberatung erhalten, respektive einem Ernährungsscreening unterzogen werden und nur die Hälfte von ihnen eine geeignete Maßnahme zur Therapie erhalten *[70–73]*. Dabei empfehlen die Leitlinien der DGEM zur klinischen Ernährung in der Onkologie den an die individuelle Situation angepassten Einsatz professioneller Ernährungsberatung. Diese wird sogar zu einem Großteil von der Krankenkasse bezuschusst bzw. komplett erstattet *[66, 74]*.

In der Praxis weisen ein Gewichtsverlust und das Auftreten von Fettstühlen auf das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz hin. Sie kann durch die Messung der fäkalen Elastase-1 (FE-1) bestätigt werden *[75]*, was durchaus erstattungsrelevant sein kann. Ebenso sollte ein Ausschluss einer diabetischen Stoffwechsellage mittels Blutzuckertagesprofil (auch postprandiale Werte), des Hämoglobins A1c (HbA1c) und/oder eines oralen Glukosetoleranz-Tests erfolgen. Weil die Energieaufnahme durch die exokrine oder endokrine Pankreasinsuffizienz nach der Resektion vermindert wird, steht bei einer Ernährungsberatung vor allem die Steigerung der Kalorienaufnahme durch den regelmäßigen Verzehr kleiner, energiereicher Mahlzeiten im Fokus. Dies ist auch wichtig, weil insbesondere beim Zustand nach operativen Eingriffen das sehr subtile Zusammenspiel von gastroenteropankreatischen Hormonen und Inkretinen gestört wird. Das allein führt bereits nicht selten zu einer Malassimilation von Makro- und Mikronährstoffen, insbesondere auch fettlöslicher Vitamine. Dies zeigen eindrucksvoll Daten, welche im Rahmen der Behandlung mit Somatostatin-Analoga bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren erhoben wurden *[76]*. Diäten mit verminderter Fettaufnahme und hohem Ballaststoffgehalt sollten vermieden werden und Enzymersatztherapien zur Unterstützung des Pankreas in ausreichender und effektiver Dosierung Anwendung finden *[77]*.

Enzymersatztherapie

Die Pankreasenzymsubstitution wesentlich die Lebensqualität der Patienten sowie die Überlebensrate. Leider wird bei wenigen Patienten mit Pankreaskarzinom eine Enzymersatztherapie konsequent durchgeführt. So zeigte eine Studie, dass lediglich 20 % der Patienten eine Enzymsubstitution erhielten *[78]*. Eine der Ursachen liegt in einer fehlenden Akzeptanz der Ärzteschaft hinsichtlich einer adäquaten Beratung begründet. In einer holländischen Studie konnte gezeigt werden, dass weniger als 25 % der Patienten eine Ernährungsberatung erhielten, die darüber hinaus in über 80 % der Fälle nicht adäquat gewesen ist *[79]*. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass eine Enzymfreisetzung durch multiple Faktoren beeinflusst werden kann, wie zum Beispiel dem duodenale pH-Wert, dem pH-Optimum des säurefesten Überzugs der Partikel, der Partikelgröße, der Art und Zusammensetzung der iNahrung (fest, flüssig, Fettgehalt) sowie von der Vermischung mit dem Chymus. Des Weiteren muss eine individuelle Dosierung gefunden werden. Insbesondere sollte hier auf Störfaktoren geachtet, und ggf. die Dosis adaptiert werden. Dies können anatomische Gegebenheiten (z. B. Z.n. OP/Gastrektomie), Medikamenteneinnahme mit z. B. Einfluss auf die Magenentleerung (Morphine), Alter und Ernährungsgewohnheiten sein. Als Einstiegsdosis hat sich ein Richtwert von 2.000 Ph. Eur.-Einheiten (Einheiten des Europäischen Arzneibuchs) Lipase pro Gramm

Nahrungsfett bewährt. Bei Symptompersistenz muss nach weiteren Ursachen geforscht werden. In Zweifelsfällen kann die Messung der fäkalen Elastase-1 als Entscheidungskriterium dienen *[63]*. Grundlegend ist keine Reduzierung der oralen Fettaufnahme notwendig, jedoch muss die Enzymdosierung der Fettmenge angepasst werden. Neben einer nachweislich verbesserten Fett- und Proteinverdauung zeigten Patienten unter einer adäquaten Enzymersatztherapie weniger klinische Manifestationen der exokrinen Pankreasinsuffizienz und eine höhere Lebensqualität *[80,81]*. Wesentliche Nebenwirkungen sind bei der Therapie nicht zu erwarten, ggf. kann es zu einer Obstipationsneigung kommen. Der Erfolg sollte sich an der Gewichtszunahme, der Stuhlkonsistenz und dem Befinden der Patienten orientieren und nicht an ökonomischen Gesichtspunkten hinsichtlich der Budgetbelastung durch das Verschreibungsverhalten.

Vitaminsupplementierung

Die DGEM weist in den Leitlinien für klinische Ernährung in der Onkologie darauf hin, dass bei Tumorpatienten verstärkt auf eine ausreichende Zufuhr von Mikronährstoffen zu achten ist, weil deren Zufuhr oftmals zu gering ist *[68]*. Patienten mit einer Erkrankung des Pankreas (z. B. chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom) leiden häufig an einem Mangel an allen fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) *[82, 83]*. Ein Mangel an Mikronährstoffen steht außerdem oftmals im Zusammenhang mit den vielen eigenommenen Medikamenten, die den Mangel durch Wechselwirkungen begünstigen *[84]*. Besonders kritisch ist die Versorgung mit immunmodulierend und antioxidativ wirkenden Mikronährstoffen sowie solchen mit geringer Speicherkapazität wie z. B. Vitamin D, K, C und B, Selen, L-Carnitin (s.u.) und Zink (s.o.). Sie sind im Vergleich zu Gesunden oft signifikant vermindert *[67]*.

Die ergänzende Einnahme von Trinknahrung kann bei Patienten den Verlauf einer Tumorerkrankung verbessern. So führte der Konsum von protein- und kalorienreicher Trinknahrung bei Patienten mit Pankreaskarzinom zum Stoppen des Gewichtsverlustes und zu signifikant gesteigerter Muskelmasse *[85]*. Entsprechende Produkte sind eiweißreich sowie hochkalorisch und können zusätzlich zur normalen Ernährung eingesetzt werden. Vorsicht ist jedoch bei Magenresektion geboten: Die hohe Energiemenge kann Verdauungsprobleme verstärken. Bei Auftreten von Verdauungsproblemen sollten vorzugsweise normokalorische Produkte eingesetzt werden. Patienten, die Enzympräparate erhalten, müssen diese auch während der Aufnahme von Trinknahrung einnehmen. Grundsätzlich kann auch eine enterale Ernährung über eine Sonde als alleinige oder unterstützende Maßnahme empfohlen werden *[86]*. Da viele Patienten unter Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen leiden, ist eine bedarfsdeckende Supplementierung auf enteralem Wege oft nicht möglich, sodass frühzeitig eine parenterale Ernährung in Betracht gezogen werden sollte *[87, 88]*. Es sollten bevorzugt „All-In-One-Nährstoffmischungen" (Dreikammerbeutel) verwendet werden *[89]*. Sie haben sich als sichere, effektive und risikoreduzierende Standards etabliert und enthalten Kohlenhydrate, Eiweiß, Fette und Elektrolyte *[90]*. Für jeden Patienten ist die Ernährungstherapie individuell auszuwählen, sodass eine spezialisierte Fachkraft hinzugezogen werden sollten. Oftmals wird der Energiebedarf von Tumorpatienten unterschätzt. Außerdem geben Patienten selbst ihr eigenes Gewicht oftmals falsch an, sodass ein regelmäßiges Wiegen bedeutsam ist. Der Energiebedarf ist ähnlich dem von Gesunden, teilweise etwas erhöht. Als Faustformel können 25–30 kcal/kg Körpergewicht (KG) empfohlen werden. Der Eiweißbedarf ist mit 1,2–1,5 (teilweise bis 2) g/kg Körpergewicht erhöht *[68]*. Die Glukosezufuhr sollte 2–4 g/kg Körpergewicht pro Tag betragen *[89]* und nicht zu hoch gewählt werden, da gerade beim Pankreaskarzinom häufig eine Insulinresistenz vorliegt und Leberschäden auftreten können. Der Fettanteil sollte täglich mindestens 35 % der Gesamtenergiezufuhr betragen. Insbesondere beim Pankreaskarzinom ist eine erhöhte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, nach Möglichkeit auch parenteral, im Rahmen einer Ernährungstherapie anzustreben. Da es bei mangelernährten Risikopatienten nach Wiederaufnahme der Ernährung zu einem lebensgefährlichen Refeeding-Syndrom (Kombination aus Hypophosphatämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sowie Hypervolämie und daraus resultierenden Symptomen) kommen kann, ist es wichtig, die Energiezufuhr langsam und unter engem Monitoring zu steigern. Eine initiale Supplementierung von 200–300 mg Vitamin B1 für zehn Tage in die Infusion kann sich als hilfreich erweisen *[68]*. Die Wirksamkeit einer frühzeitigen parenteralen Ernährung konnte in Studien belegt werden und hat einen erheblichen Effekt auf Lebensqualität, Mortalität sowie die Verträglichkeit antitumoraler Therapien *[91]*.

L-Carnitin

In einer Studie mit 55 kachektischen Patienten, mit oder ohne Vorliegen einer gastrointestinalen Tumorerkrankung, 50 Krebspatienten mit gutem Ernährungsstatus sowie 30 gesunden Kontrollpatienten wurde festgestellt, dass kachektische Patienten mit Pankreaskarzinom signifikant niedrigere L-Carnitin Spiegel aufwiesen *[92]*. In einer prospektiven, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass sich eine L-Carnitin Supplementierung mit 2 x 2.000 mg/Tag (p. o.) bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom bei hoher Verträglichkeit vorteilhaft auf

die Prognose, den Ernährungsstatus und die Lebensqualität auswirkt *[93]*.

Omega-3-Fettsäuren

Die DGEM-Leitlinie für Onkologie empfiehlt die im Fischöl enthaltenen langkettigen Omega-3-Fettsäuren in Dosen zwischen 2 und 6 g/Tag, da sie die systemische Entzündungsreaktion verringern. Die Gabe von Omega-3-Fettsäuren führt konsistent in Studien zu einer Absenkung der inflammatorischen Marker wie C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6, CRP/Albumin-Quotient sowie des Ruheenergieumsatzes. Mehrere kleine Studien zeigten eine Zunahme des Appetits, der Energiezufuhr, des Gewichts und der Muskelmasse. Eine neuste Studie konnte zeigen, dass Omega-Fettsäuren über den Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase (PI3K)/AKT- sowie STAT-3 Signaltransduktionsweg nachgeschaltete KRAS-Signale blockieren, die sonst zu einem Progress eines PDAC führen würden *[94, 95]*. Zudem zeigen Daten, das Omega-3-Fettsäuren wesentliche pathophysiologisch relevante Mediatoren modulieren, welche für die Entwicklung der Tumorkachexie relevant sind *[96]*. Aus diesem Grund können Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit Tumorkachexie supplementiert werden *[31]* (Abb. 3). Es sollte auf einen ausreichenden Anteil von Decosahexaen- und Eicosapentaensäure geachtet werden.

Diäten

In der Hoffnung, dass sie die Überlebenschancen verbessern und ein Wiederauftreten der Krankheit verhindern halten sich bis zu 48 % der Krebspatienten sich an populäre Diäten. Am häufigsten finden sich die basische, die Paleo-, die ketogene, die vegane und die makrobiotische Ernährung. Diese Diäten haben positive Aspekte, die mit den Ernährungsrichtlinien vieler Fachgesellschaften (DGE, DGEM, ESPEN, ACS, AICR) vorgeschlagenen übereinstimmen. Alle Diäten betonen den Verzehr von Gemüse. Alle, außer der ketogenen Diät, fördern aktiv den Verzehr von Obst, und alle außer der veganen Diät, schränken den Verzehr von raffinierten Getreidesorten und Alkohol ein. Zu den negativen Aspekten dieser Diäten gehören pseudowissenschaftliche Begründungen für ihre krebshemmenden Eigenschaften, begrenzte Beweise für eine therapeutische Wirksamkeit, die Möglichkeit der Entwicklung eines Nährstoffmangels und die teilweise Eliminierung von Lebensmittelgruppen, die sich als vorteilhaft für die Krebsprävention und die allgemeine Gesundheit erwiesen haben. Jedoch können Nährstoffdefizite und Abweichungen von den klinischen Krebsrichtlinien durch eine qualifizierte Ernährungsberatung ausgeglichen werden, wenn diese denn genutzt werden würde. Kliniker sollten Strategien in Betracht ziehen, um evidenzbasierte Ernährungsumstellungen zu fördern, die die positiven Eigenschaften

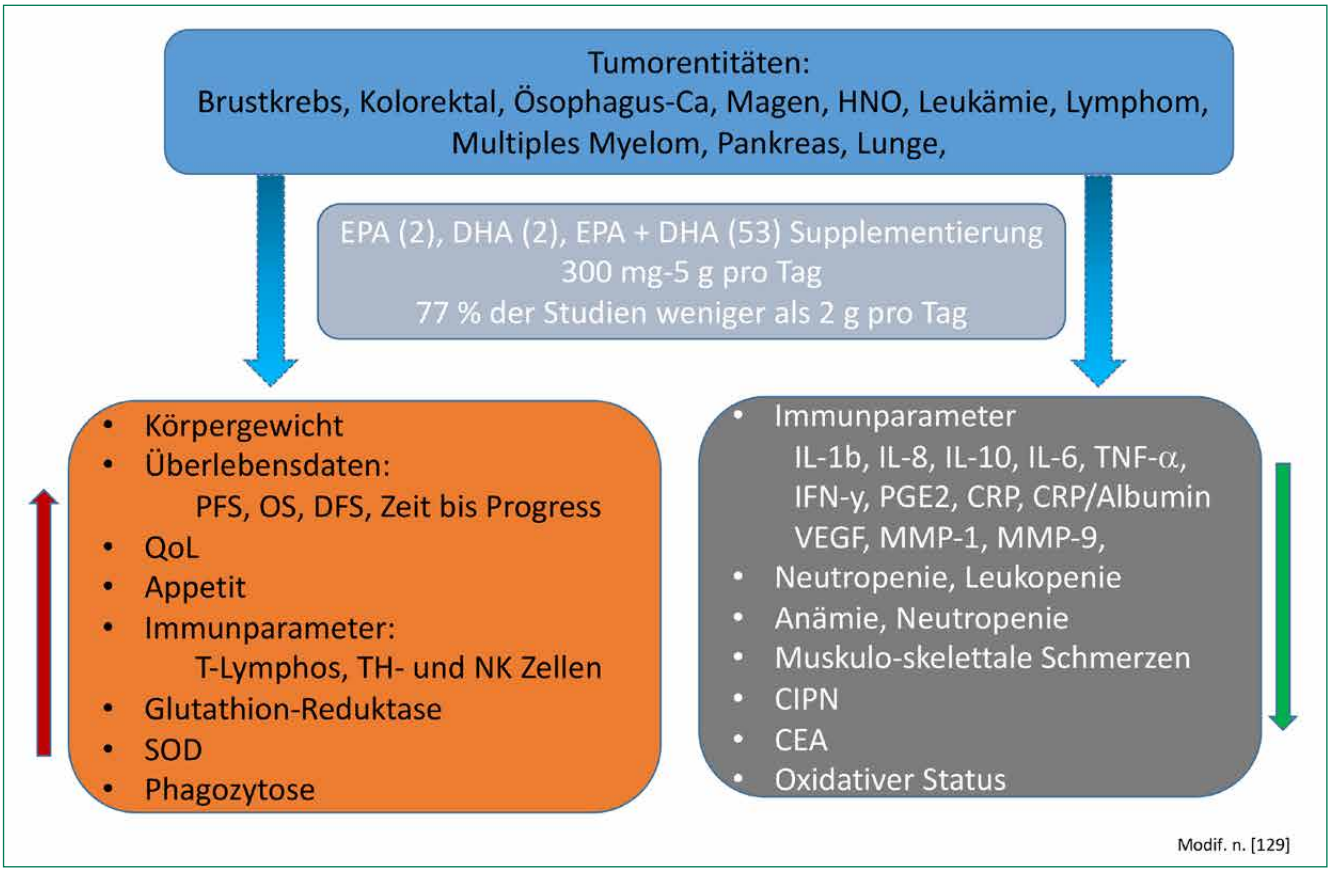


Abb. 4 *Omega-3-Fettsäuren – Einfluss auf Tumor und Wirt*

der gängigen Krebsdiäten unterstützen und gleichzeitig die negativen Aspekte minimieren. Auf Grund der Vielfalt an sogenannten Krebsdiäten soll nur auf zwei sehr populäre Diätformen näher eingehen.

Basische Ernährung

Die Befürworter der basischen Ernährung gehen davon aus, dass die meisten Krebserkrankungen durch ein saures Milieu im Körper verursacht werden und dass die Hauptursache für diese vermutete Übersäuerung säurebildende Lebensmittel sind *[97]*. Die westliche Ernährung ist durch einen hohen Verzehr von tierischen Produkten und raffinierten Kohlenhydraten und einen geringen Verzehr von Obst und Gemüse gekennzeichnet und gilt daher als stark säurebildend. Im Gegensatz dazu ist die basische Ernährung, die nach der Verdauung mehr basische Ionen liefern soll, reich an Obst und Gemüse und enthält nur wenig Eiweiß; sie verringert die Säurebelastung und trägt dazu bei, die Belastung der Säureentgiftungssysteme zu verringern *[98, 99]*. Befürworter gehen davon aus, dass sie den systemischen pH-Wert anhebt und dass ihre Wirkung durch die Überwachung des Urin-pH-Wertes beurteilt werden kann. Eine klinische Studie an gesunden Erwachsenen, in der eine basische mit einer sauren Diät verglichen wurde, ergab, dass bei einem Anstieg des Urin-pH-Wertes um 1,02 Einheiten ein signifikanter Anstieg des systemischen pH-Wertes um 0,014 Einheiten zu verzeichnen war. Dies deutet darauf hin, dass der Urin-pH-Wert ein valider Indikator für den systemischen pH-Wert sein kann *[100]*. Nur zwei Studien haben die Rolle der Säurebelastung in der Nahrung und Krebs untersucht. Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Blasenkrebsrisiko und dem pH-Wert des Urins bei 27 096 männlichen Rauchern, die an der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotin Cancer Prevention (ATBC) Study teilnahmen. Das relative Risiko (RR), an Blasenkrebs zu erkranken, war beim Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Urin-pH-Wert nicht signifikant mit dem Urin-pH-Wert verbunden (RR, 1,15; 95% CI, 0,86–1,55). Bei Männern, die länger als 45 Jahre geraucht hatten, gab es jedoch Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei niedrigeren Urin-pH-Werten (RR, 1,72; 95% CI, 0,96–3,10; P = .08) *[101]* Eine weitere kleine offene Studie untersuchte die Verwendung einer alkalischen Diät bei 11 Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, die einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor erhielten. Die Patienten hatten zwar ein längeres medianes progressionsfreies Überleben (19,5 Monate; Spanne 3,1–33,8 Monate) und ein längeres Gesamtüberleben (28,5 Monate; Spanne 15,4–46,6 Monate) als erwartet, aber es gab keine Kontrollgruppe, so dass die Ergebnisse schwer zu interpretieren sind *[102]*. Insgesamt ist die Logik hinter der basischen Diät fehlerhaft, und es fehlt an Beweisen. Trotzdem stimmt die basische Ernährung in hohem Maße mit den Ernährungsempfehlungen für Krebspatienten und Überlebende überein. Gefährlich ist der verminderte Anteil an Eiweiß in der basischen Ernährung, welcher insbesondere bei Patienten mit Mangelernährung kontraproduktiv ist.

Ketogene Diät

Bei der ketogenen Diät handelt es sich um eine fettreiche, kohlenhydratarme und eiweißreiche Ernährung mit einem Makronährstoffverhältnis von 3 bis 4:1 zwischen Fett, Eiweiß und ballaststofffreien Kohlenhydraten. Fünfundsechzig Prozent oder mehr der Kalorien stammen aus Fett, während die Kohlenhydratzufuhr auf 20 bis 60 Gramm pro Tag beschränkt ist *[103]*. Diese Makronährstoffzusammensetzung zwingt den Körper dazu, Lipide statt Kohlenhydrate oder Proteine zu verstoffwechseln, und verlagert das primäre Energiesubstrat des Körpers von Glukose auf Ketone. Aufgrund des Warburg-Effekts gehen die Befürworter davon aus, dass das Wachstum von Krebszellen durch eine Umstellung auf den Ketonstoffwechsel behindert wird *[104]*. Es gibt Hinweise darauf, dass einige Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen weniger in der Lage zu sein scheinen, Ketone zu verstoffwechseln, während andere Experimente zeigen, dass einige Tumorzellen in der Lage sind, Ketone zur Energiegewinnung zu nutzen *[105]*. In jüngerer Zeit deuten jedoch präklinische Forschungsergebnisse darauf hin, dass der potenzielle Mechanismus der Ketose auf Krebszellen nicht nur auf dem Warburg-Effekt beruht. Das durch die Ketose verursachte Spektrum an veränderten Wachstums-, Stoffwechsel- und Signalmetaboliten kann zu einer krebszellspezifischen Induktion von oxidativem Stress führen und dadurch die Wirkung von Chemotherapie und Bestrahlung verstärken *[106, 107]*. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine ketogene Ernährung einen proteinsparenden Effekt haben könnte und die Magerzellmasse bei Krebskachexie schützt. *[108]*. In Tiermodellen verringert eine ketogene Ernährung die Entstehung sowie das Fortschreiten und die Metastasierung von Tumoren *[109]*. Die Nachweise in klinischen Studien am Menschen beschränken sich auf Einzelfälle und kleine offene Studien, in der Regel als Rescue-Therapie durchgeführt wurden und sind somit nicht Evidenz-basiert. Die Rückschlüsse, die aus diesen Studien jedoch durchaus gezogen werden können weisen darauf hin, dass Sie durchführbar und sicher ist und zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. In der Sprache von pharmakologischen Studien kann man zumindest konstatieren, dass die ketogene Diät zumindest nicht unterlegen ist. Offene

Fragen betreffen u. a. die definierte Nährstoffzusammensetzung sowie den Zeitpunkt und die Dauer der Durchführung *[110, 111]*. Es ist jedoch schwierig, eine ketogene Diät dauerhaft einzuhalten, und viele Patienten erreichen nicht die gewünschten Ketonwerte im Urin *[112–115]*. In dem Maße, wie der Bereich der Präzisionsernährung/-medizin an Zugkraft gewinnt, wird es immer offensichtlicher, dass ein "systembiologischer" Ansatz erforderlich ist. Angesichts der Heterogenität von PDAC Tumoren und ihres komplexen TME, insbesondere auch bei Adipositas, erscheint es entscheidend, jeden Tumor zu genotypisieren, um sein Stoffwechselprofil zu bestimmen. Da ketogene Diäten immer beliebter werden, könnten genetische Varianten für die Vorhersage hinsichtlich des Ansprechens auf eine ketogene Diät in Betracht gezogen werden *[116]*. Unterm Strich kann die ketogene Diät bei bestimmten Personen von Nutzen sein, insbesondere in Kombination mit anderen konventionellen Therapien, aber es gibt derzeit keine zuverlässige Methode, um vorherzusagen, welche Patienten darauf ansprechen könnten. Sie sind ohne professionelle Ernährungsberatung äußerst schwierig umzusetzen, weil sie das Risiko eines Mikronährstoffmangels bergen, einen sehr hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren haben, in der Regel wenig Ballaststoffe enthalten, verarbeitete Lebensmittel enthalten können und möglicherweise ganze Lebensmittelgruppen wie Obst, Hülsenfrüchte und viele Gemüsesorten ausgrenzen, die sich als vorteilhaft für die Krebsprävention und die Sterblichkeit erwiesen haben *[117]*.

Da die Qualität und Quantität der Evidenz zu sogenannten Krebsdiäten insgesamt begrenzt ist, sind wissenschaftliche Plausibilität, mechanistische Evidenz und die Abwägung von Risiken und Nutzen wichtige Erwägungen bei der Erstellung klinischer Empfehlungen. Darüber hinaus werden viele dieser populären Ernährungsstrategien eher aufgrund ihrer philosophischen, kulturellen oder ethischen Grundlagen als aufgrund wissenschaftlicher Belege für ihren Nutzen gewählt. Daher können negative oder widersprüchliche Aussagen über die Ernährung eines Patienten zu Abwehrhaltung und mangelndem Vertrauen auf Seiten des Patienten führen. Mögliche Strategien zur Vertrauensbildung und zur Förderung einer evidenzbasierten Ernährungsumstellung sind stattdessen:

1. Fragen Sie nach der Ernährung, einschließlich beliebter Diäten, und strukturieren Sie das Gespräch nach den „5 As“ (beurteilen, beraten, zustimmen, unterstützen, vereinbaren).
2. Betonen Sie die positiven Aspekte dieser beliebten Ernährungsstrategien, die mit den allgemeinen Richtlinien der Ernährungsgesellschaften übereinstimmen.
3. Verweisen Sie die Patienten an registrierte Diätassistenten, um sie bei der Auswahl zu unterstützen.
4. Schlagen Sie Lebensmittel vor, die mit den Ernährungsstrategien der Patienten übereinstimmen, um eventuelle Nährstoffprobleme zu lösen.
5. Empfehlen Sie hilfreiche Quellen für Rezepte, Mahlzeitenplanung, Portionsgrößen und allgemeine Ernährungsinformationen, die mit den allgemeinen Ernährungsrichtlinien übereinstimmen
6. Erinnern Sie die Patienten daran, dass sie keine strenge Diät einhalten müssen, die sie des Genusses bei den Mahlzeiten beraubt, um die positiven Auswirkungen der Ernährungsumstellung zu erzielen. Stattdessen ist es hilfreich, darauf hinzuweisen, dass die Wirkung jeder Diät kumulativ und langfristig ist; daher wird der gelegentliche Verzehr von „ungesunden“ Speisen keine signifikanten Auswirkungen auf die Gesundheit haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz der begrenzten Beweise für die Behandlung oder Vorbeugung von Krebs, populäre Ernährungsmuster für Krebspatienten attraktiv sein können. Ziel sollte sein, den Patienten in seinen Wünschen ernst zu nehmen, zuzuhören und darauf zu achten, dass im Rahmen einer Diät kein Nährstoffmangel auftritt. Dies insbesondere durch Einbindung einer qualifizierten Ernährungsberatung, welche diesbezüglich häufig mehr Wissen aufweist, wie die behandelnden Ärzte.

Sportliche Aktivität

Obwohl die präventiven Effekte von körperlicher Aktivität auf das Krebsrisiko gut belegt sind, wurde Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vergangenheit oftmals nur zum Training mit moderater oder verringerter Intensität geraten. Grund dafür war die Angst davor, dass Immunsystem zu schwächen und somit den Patienten zu schaden. Mittlerweile belegen Studien jedoch, dass Patienten auch vom Training mit höheren Belastungsintensitäten durchaus profitieren können. Neben der Verbesserung der Symptome des Fatigue-Syndroms, des Therapieverlaufs, des Sterblichkeitsrisikos, der Lebensqualität und dem selteneren Auftreten von Rezidiven kann der richtige Einsatz von körperlicher Aktivität auch die Tumorkachexie verbessern.

Zusammenfassung

Bezüglich der klassischen Definition einer Mangelernährung sollte diese nach den derzeitigen Leitlinien im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts angegangen werden, welches sowohl das Energiedefizit, dessen Ursache (Inflammation, Dysphagie, Emesis, Mukositis etc.) und körperliches Training berücksichtigt. In diesem Kontext wird eine Ernährungstherapie bei einer Tumorkachexie empfohlen *[7]*. Leider ist die gelebte Wirklichkeit eine andere. Bei vielen Patienten wird der Ernährungsstatus oftmals gar nicht oder zu spät erfasst. Defizite in der Mikro- und Makronährstoffversorgung bleiben meist unerkannt und werden nicht beachtet. Dies ist fatal, da somit das Wissen um die Wichtigkeit einer zentralen Komponente in der Ernährungstherapie – die frühzeitige therapeutische Intervention – missachtet und mit Füßen getreten wird. Verloren gegangenes Körpergewicht ist bei einem floriden Tumorgeschehen oder unter laufender Chemotherapie meist nicht mehr zu wieder zu erlangen. Leider zeigt die klinische Praxis, das in späten Stadien der Kachexie eine Ernährungsintervention nicht mehr zielführend ist. Wesentlich ist somit die Frühdiagnostik mit der Erkenntnis, dass der Verlust von Körpergewicht bei Tumorpatienten vornehmlich die Körperzellmasse betrifft, klinisch meist nur als Abgeschlagenheit und verringerte Belastbarkeit evident wird und fatalistisch als „typisch für den Tumor" ausgelegt wird. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass aus diesem Grunde die Früherkennung einer drohenden oder manifesten Mangelernährung im Rahmen eines systematischen Screenings in onkologischen Schwerpunktpraxen gefordert wird *[8]*. Insbesondere in der universitären Ausbildung und im klinischen Alltag steht der Ernährungsstatus von Patienten, auch auf Grund der Arbeitsverdichtung, weder bei der Pflege noch bei den Ärzten, auf der Agenda und wird meist nicht erhoben *[9]*. Auf Grund der manigfaltigen Dokumentationspflichten, die für das Abrechnungswesen erhoben werden, wäre es ein leichtes, ein flächendeckendes Screening umzusetzen und – im Übrigen nicht nur bei Tumorpatienten – für dieses Thema zu sensibilisieren. Hinsichtlich der Möglichkeiten des Screenings sei auf weiterführende Literatur verwiesen.

Erschwerend kommt hinzu, dass Tumore selbst die Quelle von Mediatoren sind, die den Verlust von Muskelmasse verursachen. Es ist möglich, dass von Tumoren stammende Mediatoren auch andere Veränderungen in der Körperzusammensetzung hervorrufen, wie Myosteatose. Ein umfassendes Verständnis des Spektrums der Mediatoren kann Aufschluss über die zugrundeliegenden Mechanismen geben, die für therapeutische Zwecke gezielt angegangen werden können. Bereits verfügbare Medikamente könnten, vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Erkenntnisse um die Pathophysiologie, für die Behandlung von Muskelschwund und Sarkopenie umgewidmet werden. Angiotensin-Rezeptorblocker (Angiotensin-II-Hemmer) werden zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt. Docosahexaensäure (DHA) moduliert das Ubiquitin-Proteasom und das Autophagie-Lysosom-System. DHA kann den Muskelschwund verzögern, indem es den oxidativen Stress stimuliert und den proteasomalen Abbau von Muskelproteinen hemmt *[118]*. Auch neuartige Therapeutika können in Betracht gezogen werden. Es wurde über Fälle berichtet, in denen Tocilizumab, ein Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor zu positiven Effekten auf den Muskelschwund führte *[119,120]*. Schließlich gibt es möglicherweise Strategien, die gleichzeitig das Tumorwachstum hemmen und Muskelschwund lindern. Beispiele hierfür sind MEK-Inhibitoren, Poly(adenosin-diphosphat-ribose)-HemmerPolymerase (PARP)-Inhibitoren sowie der Tyrosinkinase-/Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR)-Inhibitor Imatinib *[121–124]*.

Angesichts der Vielzahl von Mediatoren, die in verschiedenen Berichten von Tumoren sezerniert werden, ist es durchaus möglich, dass ein einzelnes Medikament zur Vorbeugung oder Behandlung von krebsbedingtem Muskelschwund nicht ausreicht. Pro-sarkopenische Faktoren können von Tumorart zu Tumorart und sogar von Person zu Person unterschiedlich sein. Wenn dies der Fall sein sollte, dann muss die Behandlung der krebsbedingten Kachexie so komplex werden wie die Behandlung der Krebserkrankung selbst, und erfordert einen individualisierten Ansatz.

Eine weitere Überlegung ist, dass die Chemotherapie und einige der in jüngster Zeit eingeführten zielgerichteten Therapie, die zur Tumorbehandlung eingesetzt werden, zu Muskelschwund führen können. Zytotoxische Wirkstoffe wie Irinotecan, Cisplatin, Doxorubicin und Etoposid können eine Aktivierung von NF-κB und des Ubiquitin-Proteasom Signalweg auslösen *[125]*. Zu den zielgerichteten Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Muskelschwund auslösen, gehören Sorafenib *[126]* und mTOR Inhibitoren wie Everolimus *[127]*. Einige dieser Wirkungen können durch eine Vitamin-D-Substitution, DHA, Testosteron, selektive Androgenrezeptormodulatoren und Ghrelin abgeschwächt werden *[125]*, obwohl größere Studien

erforderlich sind, um die Indikationen für diese Behandlungen zu präzisieren.
Schließlich müssen auch nicht-pharmakologische Behandlungen weiter geprüft werden. In den letzten Jahren haben viele Studien den Nutzen von körperlicher Betätigung bei Krebspatienten, auch im metastasierten Stadium, untersucht und diesen bestätigen können *[128–130]*. Eine Herausforderung für das Verständnis der Daten über den Nutzen von Bewegung im Zusammenhang mit einem Krebsleiden liegt in der Schwierigkeit, zwischen Muskelschwund als Folge des Tumors („Kachexie") und Muskelschwund als Folge von Alter, Unterernährung, Immobilisierung und Behandlungseffekten zu unterscheiden *[131]*. Eine weitere Herausforderung ist praktischer Natur. Es ist sehr schwer, einem gebrechlichen Patienten oder einem Patienten, der unter therapiebedingten Toxizitäten leidet, ein angemessenes und vorteilhaftes Bewegungsprogramm zu unterbreiten und Ihn hierfür zu motivieren.

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

[1] *Huang J, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. Gastroenterology 2021; 160: 744–754.*
[2] *Aoyagi T., Terracina K.P., Raza A., Matsubara H., Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. World J. Gastrointest. Oncol. 2015;7:17*
[3] *Henderson S.E., Makhijani N., Mace T.A. Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models. Pancreas. 2018;47:937–945*
[4] *Baracos, V.E.; Martin, L.; Korc, M.; Guttridge, D.C.; Fearon, K.C.H. Cancer-associated cachexia. Nat. Rev. Dis. Prim.2018,4, 1–18*
[5] *Patel HJ, Patel BM. TNF-alpha and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications. Life Sci 2017;170:56-63*
[6] *Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa ESMP, et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020;11(3):619-35*
[7] *Babic A, Schnure N, Neupane N, et al. Plasma inflammatory cytokines and survival of pancreatic cancer patients. Clinical and translational gastroenterology 2018;9(4)*
[8] *Vaughan V.C., Martin P., Lewandowski P.A. Cancer cachexia: Impact, mechanisms and emerging treatments. J. Cachexia. Sarcopenia Muscle. 2013;4:95–109*
[9] *Penet M.F., Bhujwalla Z.M. Cancer cachexia, recent advances, and future directions. Cancer J. 2015;21:117–122*
[10] *Laviano A, Inui A, Meguid MM, et al. NPY and brain monoamines in the pathogenesis of cancer anorexia. Nutrition 2008;24(9):802-5*
[11] *Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clinical chemistry 2004;50(9):1511-25*
[12] *Kim H, Moon SY, Sohn MY, et al. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. Annals of dermatology 2017;29(1):20*
[13] *Baracos VE, Mazurak VC, Bhullar AS. Cancer cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass. Annals of palliative medicine 2019;8(1):3-12*
[14] *ÄrzteZeitung. Mangelernährt? BMI-Messung reicht hier nicht! 2005. https://www.aerzte-zeitung.de/Medizin/Mangelernaehrt-BMI-Messung-reicht-hier-nicht-334618.html*
[15] *Felix K., Fakelman F., Hartmann D., Giese N.A., Gaida M.M., Schnölzer M., Flad T., Büchler M.W., Werner J. Identification of serum proteins involved in pancreatic cancer cachexia. Life Sci. 2011;88:218–225*
[16] *Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J Clin Oncol 2013;31(12):1539-47*
[17] *Martin L, Gioulbasanis I, Senesse P, et al. Cancer-associated malnutrition and CT-defined sarcopenia and myosteatosis are endemic in overweight and obese patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020;44(2):227-38*
[18] *Kim S.Y., Park S.M., Lee S.-T. Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006;339:47–54.*
[19] *Russell S.T., Zimmerman T.P., Domin B.A., Tisdale M.J. Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat in vivo by zinc-alpha2-glycoprotein. Biochim. Biophys. Acta. 2004;1636:59–68*
[20] *Warburg O, Minami S. Versuche an überlebendem Carcinomgewebe. Klinische Wochenschrift 1923; 2. Jahrgang Nr. 17: 776-777*
[21] *Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Tumoren. Biochem. Z. 1924; 152: 319-344*
[22] *Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nat Rev Can-cer 2004; 4 (11): 891-899*
[23] *Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. Nature. 2017;551(7678):115-118*
[24] *Bott AJ, Shen J, Tonelli C, et al. Glutamine Anabolism Plays a Critical Role in Pancreatic Cancer by Coupling Carbon and Nitrogen Metabolism. Cell Rep. 2019;29(5):1287-1298.*

[25] *Martignoni, M.E.; Kunze, P.; Hildebrandt, W.; Künzli, B.; Berberat, P.; Giese, T.; Klöters, O.; Hammer, J.; Büchler, M.W.; Giese, N.A.; et al. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. Clin. Cancer Res. 2005, 11, 5802–5808*

[26] *Rupert JE, Narasimhan A, Jengelley DHA, et al. Tumor-derived IL-6 and trans-signaling among tumor, fat, and muscle mediate pancreatic cancer cachexia. J Exp Med. 2021;218(6):e20190450. doi:10.1084/jem.20190450*

[27] *Dogra, C.; Changotra, H.; Wedhas, N.et al.. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. FASEB J. 2007, 21, 1857–1869*

[28] *Li, C.; Yu, K.; Shyh-Chang, N.; Li, G. et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. J. Cachex Sarcopenia Muscle 2019, 10, 586–600.*

[29] *Henderson, S.E.; Makhijani, N.; Mace, T.A. Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models. Pancreas 2018,47,937–945*

[30] *Masi, T.; Patel, B.M. Altered glucose metabolism and insulin resistance in cancer-induced cachexia: A sweet poison. Pharm. Rep.2021,73, 17–30*

[31] *Johnston, A.J.; Murphy, K.T.; Jenkinson, L.et al. Targeting of Fn14 Prevents Cancer-Induced Cachexia and Prolongs Survival. Cell 2015, 162, 1365–1378*

[32] *Glass DJ, Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy, Nat Cell Biol, 2003: 5 87–90*

[33] *Gomes-Marcondes MC, Tisdale MJ, Induction of protein catabolism and the ubiquitin-proteasome pathway by mild oxidative stress, Cancer Lett. 2002:180 69–74*

[34] *Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, Poueymirou WT, Panaro FJ, Na E, Dharmarajan K, Pan ZQ, Valenzuela DM, DeChiara TM, Stitt TN, Yancopoulos GD, Glass DJ, Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy, Science 2001:294,1704–1708*

[35] *Quan-Jun Y, Yan H, Yong-Long H, Li-Li W, Jie L, Jin-Lu H, Jin L, Peng-Guo C, Run G, Cheng G, Selumetinib Attenuates Skeletal Muscle Wasting in Murine Cachexia Model through ERK Inhibition and AKT Activation, Mol Cancer Ther, 2017:16, 334–343*

[36] *Li YP, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Mann DL, Reid MB, TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle, FASEB J, 2005:19, 362–370*

[37] *Xie SJ, Li JH, Chen HF, Tan YY, Liu SR, Zhang Y, Xu H, Yang JH, Liu S, Zheng LL, Huang MB, Guo YH, Zhang Q, Zhou H, Qu LH, Inhibition of the JNK/MAPK signaling pathway by myogenesis-associated miRNAs is required for skeletal muscle development, Cell Death Differ 2018: 25 1581–1597*

[38] *Lessard SJ, MacDonald TL, Pathak P, Han MS, Coffey VG, Edge J, Rivas DA, Hirshman MF, Davis RJ, Goodyear LJ, JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition, Nat Commun, 2018:9, 3030*

[39] *Mulder SE, Dasgupta A, King RJ, et al. JNK signaling contributes to skeletal muscle wasting and protein turnover in pancreatic cancer cachexia. Cancer Lett. 2020;491:70-77*

[40] *Hang, G., Jin, B. & Li, Y. P. C/EBPbeta mediates tumour-induced ubiquitinligase atrogin1/MAFbx upregulation and muscle wasting. EMBO J.30,4323–4335 (2011).*

[41] *Zhang, G. & Li, Y. P. p38beta MAPK upregulates atrogin1/MAFbx by specific phosphorylation of C/EBPbeta. Skeletal Muscle 2012: 2, 20*

[42] *Penna, F. et al. Muscle atrophy in experimental cancer cachexia: is the IGF-1signaling pathway involved? Int. J. Cancer 2010:127, 1706–1717*

[43] *Op den Kamp, C. M. et al. Nuclear transcription factor kappa B activation andprotein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia. Am. J. Clin. Nutr.98, 738–748 (2013).*

[44] *Stephens, N. A. et al. Evaluating potential biomarkers of cachexia and survivalin skeletal muscle of upper gastrointestinal cancer patients. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2015:6,53–61*

[45] *Zhang G, Liu Z, Ding H, et al. Tumor induces muscle wasting in mice through releasing extracellular Hsp70 and Hsp90. Nat Commun. 2017;8(1):589*

[46] *Li M, Zhang Y, Liu Z, et al. Aberrant expression of zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) significantly contributes to human pancreatic cancer pathogenesis and progression. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:18636–41.*

[47] *Zhang Y, Yang J, Cui X, et al. A novel epigenetic CREB-miR-373 axis mediates ZIP4-induced pancreatic cancer growth. EMBO Mol Med 2013;5:1322–34.*

[48] *Zhang Y, Chen C, Yao Q, et al. ZIP4 upregulates the expression of neuropilin-1, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteases in pancreatic cancer cell lines and xenografts. Cancer Biol Ther 2010;9:236–42.*

[49] *Cui X, Zhang Y, Yang J, et al. ZIP4 confers resistance to zinc deficiency-induced apoptosis in pancreatic cancer. Cell Cycle 2014;13:1180–1186.*

[50] *Xu C, Wallace MB, Yang J, et al. ZIP4 is a novel diagnostic and prognostic marker in human pancreatic cancer: a systemic comparison between EUS-FNA and surgical specimens. Current molecular medicine 2014;14:309–15.*

[51] *Yang J, Zhang Y, Cui X, et al. Gene profile identifies zinc transporters differentially expressed in normal human organs and human pancreatic cancer. Current molecular medicine 2013;13:401–9.*

[52] *Li M, Zhang Y, Bharadwaj U, et al. Down-regulation of ZIP4 by RNA interference inhibits pancreatic cancer growth and increases the survival of nude mice with pancreatic cancer xenografts. Clin Cancer Res 2009;15:5993–6001.*

[53] *Zhang Y, Bharadwaj U, Logsdon CD, et al. ZIP4 regulates pancreatic cancer cell growth by activating IL-6/STAT3 pathway through zinc finger transcription factor CREB. Clin Cancer Res 2010;16:1423–30.*

[54] *Zhang Q, Sun X, Yang J, et al. ZIP4 silencing improves bone loss in pancreatic cancer. Oncotarget 2015;6:26041–51.*

[55] *Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. Nature cell biology 2010;12:19–30; sup pp 1–13.*

[56] *Yang J, Zhang Z, Zhang Y, et al.. ZIP4 Promotes Muscle Wasting and Cachexia in Mice With Orthotopic Pancreatic Tumors by Stimulating RAB27B-Regulated Release of Extracellular Vesicles From Cancer Cells. Gastroenterology. 2019 Feb;156(3):722-734.*

[57] *Shakri, A.R.; Zhong, T.J.; Ma, W. et al.. Upregulation of ZIP14 and Altered Zinc Homeostasis in Muscles in Pancreatic Cancer Cachexia. Cancers 2019, 12, 3.*

[58] *Wang, G.; Biswas, A.K.; Ma,W. et al.. Metastatic cancers promote cachexia through ZIP14 upregulation in skeletal muscle. Nat. Med. 2018, 24, 770–781*

[59] *de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. Ann Oncol 2018;29(5):1141-53*

[60] *Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. Eur J Clin Nutr 2018;72(9):1255-9*

[61] *Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. Nutrients 2017;9(3)*

[62] *Parmar MP, Vanderbyl BL, Kanbalian M, et al. A multidisciplinary rehabilitation programme for cancer cachexia improves quality of life. BMJ Support Palliat Care 2017;7(4):441-9*

[63] *Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 2008;12(7):1193-201*

[64] *Silva GAD, Wiegert EVM, Calixto-Lima L, et al. Clinical utility of the modified Glasgow Prognostic Score to classify cachexia in patients with advanced cancer in palliative care. Clin Nutr 2020;39(5):1587-92*

[65] *Zopf Y, Hermann H-J, Neurath F, et al. Ernährung und Sport bei onkologischen Patienten. Perspektiven der Onkologie. Deutsches Ärzteblatt 2019;1*

[66] *Mitchell T, Clarke L, Goldberg A, et al. Pancreatic cancer cachexia: the role of nutritional interventions. Healthcare (Basel) 2019;7(3)*

[67] *Gröber U. Arzneimittel und Mikronährstoffe: medikationsorientierte Supplementierung.WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2007*

[68] *Arends J, Bertz H, Bischoff S, et al. S3-Leitline der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin" der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). Aktuelle Ernährungsmedizin 2015;40(05):e1-e74*

[69] *Planas, M.; Álvarez-Hernández, J.; León-Sanz, M. et al. Prevalence of Hospital Malnutrition in Cancer Patients: A Sub-Analysis of the PREDyCES® Study. Support. Care Cancer 2016, 24,429–435.*

[70] *Basile, D.; Parnofiello, A.; Vitale, M.G. et al. The IMPACT Study: Early Loss of Skeletal Muscle Mass in Advanced Pancreatic Cancer Patients. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2019, 10, 368–377*

[71] *Hébuterne, X.; Lemarié, E.; Michallet, M.; de Montreuil, C.B.; Schneider, S.M.; Goldwasser, F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients with Cancer. JPEN J. Parenter. Enter. Nutr. 2014, 38, 196–204.*

[72] *Segura, A.; Pardo, J.; Jara, C. et al. An Epidemiological Evaluation of the Prevalence of Malnutrition in Spanish Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer. Clin. Nutr. 2005, 24, 801–814*

[73] *Attar, A.; Malka, D.; Sabaté, J.M. et al. Malnutrition Is High and Underestimated during Chemotherapy in Gastrointestinal Cancer: An AGEO Prospective Cross-Sectional Multicenter Study. Nutr. Cancer 2012, 64, 535–542*

[74] *Lauer I. Die rechtliche Situation der Ernährungsberatung in Deutschland. D & I 2016;4*

[75] *Khe Tran TC, van Lanschot JJB, Bruno MJ, et al. Functional changes after pancreatoduodenectomy:diagnosis and treatment. Pancreatology 2009;9(6):729-37*

[76] *Saif MW, Romano A, Smith MH, et al. Chronic use of long-acting somatostatin analogues (SSAs) and exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): an under-recognized adverse effect. Cancer medicine journal 2020;3(2):75*

[77] *Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Pancreatology 2018;18(8):847-54*

[78] *Roberts et al. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. Pancreatology 2019; 19: 114-121*

[79] *Sikkens et al. Patients with exokrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: A Dutch national survey. Pancreatology 2012;12:71-73*

[80] *Pezzilli R, Caccialanza R, Capurso G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic cancer. Cancers 2020;12(2):275*

[81] *Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. World journal of gastroenterology 2019;25(20):2430*

[82] *Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. Nutrients 2017;9(3)*

[83] *Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology 2013;13(3):238-42*

[84] *Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: a selection for clinical practice. Critical reviews in food science and nutrition 2020;60(2):257-75*

[85] *Hauner H. Ernährungsmedizinische Betreuung von Tumorpatienten. Info Onkologie 2014;17(5):32–7*

[86] *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL,*

[87] *Arends J, Hug MJ. Parenterale Ernährung. best practice onkologie 2015;10(3-4):37-45*

[88] *Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, et al. DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin". Aktuelle Ernährungsmedizin 2018;43(05):341-408*

[89] *Bischoff S, Arends J, Dörje F, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. Aktuelle Ernährungsmedizin 2013;38(05):e101-e54*

[90] *Meißner C. 19. Fallbeispiele. (Hrsg.), Ernährung in den operativen Disziplinen. 2017*

[91] *Muscaritoli M, Molfino A, Laviano A, et al. Parenteral nutrition in advanced cancer patients. Critical reviews in oncology/hematology 2012;84(1):26-36*

[92] *Malaguarnera M, Risino C, Gargante MP, et al. Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer cachexia. World J Gastroenterol 2006;12(28):4541– 5*

[93] *Kraft M, Kraft K, Gärtner S, et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)– a randomized multicentre trial. Nutrition journal 2012;11(1):1-6*

[94] *Ding Y, Mullapudi B, Torres C, et al. Omega-3 Fatty Acids Prevent Early Pancreatic Carcinogenesis via Repression of the AKT Pathway. Nutrients. 2018;10(9):1289.*

[95] *Chiu CF, Hsu MI, Yeh HY, et al. Eicosapentaenoic Acid Inhibits KRAS Mutant Pancreatic Cancer Cell Growth by Suppressing Hepassocin Expression and STAT3 Phosphorylation. Biomolecules. 2021;11(3):370.*

[96] *Newell M, Mazurak V, Postovit LM, Field CJ. N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid, and the Role of Supplementation during Cancer Treatment: A Scoping Review of Current Clinical Evidence. Cancers (Basel). 2021 Mar 10;13(6):1206.*

[97] *Vasey C. The Acid-alkaline Diet for Optimum Health: Restore Your Health by Creating PH Balance in Your Diet. Inner Traditions/Bear & Co; 2006*

[98] *Jackson G. Alkaline foods for the alkaline diet: fell the pH miracle of the healthy pH diet. Createspace Independent Publishing Platform; 2014.*

[99] *Sherman HC, Gettler AO. The balance of acid-forming and base-forming elements in foods, and its relation to ammonia metabolism. Journal of Biological Chemistry. 1912;11:323-38.*

[100] *Buclin T, Cosma M, Appenzeller M, et al. Diet acids and alkalis influence calcium retention in bone. Osteoporos Int. 2001;12:493-9*

[101] *Wright ME, Michaud DS, Pietinen P, et al. Estimated urine pH and bladder cancer risk in a cohort of male smokers (Finland). Cancer Causes Control. 2005;16:1117-23.*

[102] *Hamaguchi R, Okamoto T, Sato M, et al. Effects of an alkaline diet on EGFR-TKI therapy in EGFR mutation-positive NSCLC. Anticancer Res. 2017;37:5141-5*

[103] *Kossoff EH, Zupecâ, Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia. 2009;50:304-17*

[104] *Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011;144:646-74*

[105] *Schroeder U, Himpe B, Pries R, et al. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: In vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. Nutrition and Cancer. 2013;65:843-9.*

[106] *Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. Redox Biol. 2014;2:963-70.,*

[107] *Zahra A, Fath MA, Opat E, et al. Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung and pancreatic cancer: The University of Iowa experience of two phase I clinical trials. Radiation Research. 2017;187:743-54.*

[108] *Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. Cancer & Metabolism. 2014;2:18*

[109] *Lv M, Zhu X, Wang H, et al. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9:e115147*

[110] *Plotti F, Terranova C, Luvero D, Bartolone M, Messina G, Feole L, Cianci S, Scaletta G, Marchetti C, Di Donato V, Fagotti A, Scambia G, Benedetti Panici P, Angioli R. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. Chemotherapy. 2020;65(3-4):77-84*

[111] *Cortez NE, Mackenzie GG. Ketogenic Diets in Pancreatic Cancer and Associated Cachexia: Cellular Mechanisms and Clinical Perspectives. Nutrients. 2021 Sep 15;13(9):3202.*

[112] *Klement RJ. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. Medical Oncology. 2017;34:132.*

[113] *Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, et al. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. Nutr Metab (Lond). 2011;8:54.*

[114] Rieger J, BÃ¼hr O, Maurer GD, et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. International Journal of Oncology. 2014;44:1843-52.

[115] Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, et al. Modified Atkins diet in advanced malignancies - final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. Nutrition & Metabolism. 2016;13:52.

[116] Aronica, L.; Volek, J.; Poff, A.; D'Agostino, D.P. Genetic variants for personalised management of very low carbohydrate ketogenic diets. BMJ Nutr. Prev. Health 2020, 3, 363–373

[117] Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? Mol Metab. 2020 Mar;33:102-121.

[118] Lee, J.H.; Jeon, J.H.; Lee, M.J. Docosahexaenoic Acid, a Potential Treatment for Sarcopenia, Modulates the Ubiquitin–Proteasome and the Autophagy–Lysosome Systems. Nutrients 2020, 12, 2597

[119] Hirata, H.; Tetsumoto, S.; Kijima, T.; Kida, H.; Kumagai, T.; Takahashi, R.; Otani, Y.; Inoue, K.; Kuhara, H.; Shimada, K.; et al. Favorable Responses to Tocilizumab in Two Patients With Cancer-Related Cachexia. J. Pain Symptom Manag. 2013, 46, e9–e13

[120] Ando, K.; Takahashi, F.; Motojima, S.; Nakashima, K.; Kaneko, N.; Hoshi, K.; Takahashi, K. Possible Role for Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, in Treating Cancer Cachexia. J. Clin. Oncol. 2013, 31, e69–e72.

[121] Moryoussef, F.; Dhooge, M.; Volet, J.; Barbe, C.; Brezault, C.; Hoeffel, C.; Coriat, R.; Bouché, O. Reversible sarcopenia in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib. J. Cachex Sarcopenia Muscle 2015, 6, 343–350.

[122] Pirinen, E.; Cantó, C.; Jo, Y.S.; Morato, L.; Zhang, H.; Menzies, K.J.; Williams, E.G.; Mouchiroud, L.; Moullan, N.; Hagberg, C.; et al. Pharmacological Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerases Improves Fitness and Mitochondrial Function in Skeletal Muscle. Cell Metab. 2014, 19, 1034–1041.

[123] Quan-Jun, Y.; Yang, Q.; Yong-Long, H.; Li-Li, W.; Jie, L.; Jin-Lu, H.; Jin, L.; Peng-Guo, C.; Run, G.; Guo, C. Selumetinib Attenuates Skeletal Muscle Wasting in Murine Cachexia Model through ERK Inhibition and AKT Activation. Mol. Cancer Ther. 2016, 16, 334–343.

[124] Prado, C.M.M.; Bekaii-Saab, T.; Doyle, L.A.; Shrestha, S.; Ghosh, S.; Baracos, V.E.; Sawyer, M.B. Skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK inhibitor: Selumetinib in patients with cholangiocarcinoma. Br. J. Cancer 2012, 106, 1583–1586.

[125] Davis, M.; Panikkar, R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. Ann. Palliat. Med. 2019, 8, 86–101.

[126] Antoun, S.; Birdsell, L.; Sawyer, M.B.; Venner, P.; Escudier, B.; Baracos, V.E. Association of Skeletal Muscle Wasting With Treatment With Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: Results From a Placebo-Controlled Study. J. Clin. Oncol. 2010, 28, 1054–1060.

[127] Gyawali, B.; Shimokata, T.; Honda, K.; Kondoh, C.; Hayashi, N.; Yoshino, Y.; Sassa, N.; Nakano, Y.; Gotoh, M.; Ando, Y. Muscle wasting associated with the long-term use of mTOR inhibitors. Mol. Clin. Oncol. 2016, 5, 641–646.

[128] Sprague, K.L.D.B.L.; Gramling, R.E.; Ades, P.A. Exercise interventions for individuals with advanced cancer: A systematic review. Prev. Med. 2017, 104, 124–132.

[129] Galvão, D.A.; Taaffe, D.R.; Spry, N.; Joseph, D.; Newton, R.U. Combined Resistance and Aerobic Exercise Program Reverses Muscle Loss in Men Undergoing Androgen Suppression Therapy for Prostate Cancer Without Bone Metastases: A Randomized Controlled Trial. J. Clin. Oncol. 2010, 28, 340–347.

[130] Grande, A.J.; Silva, V.; Maddocks, M. Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. J. Cachex Sarcopenia Muscle 2015, 6, 208–211.

[131] Peterson, S.J.; Mozer, M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. Nutr. Clin. Pract. 2017, 32, 30–39.

Artemisinin und dessen Derivate in der Krebstherapie: nur Ferroptose oder doch mehr?

Dr. med. Matthias Kraft
Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer

Die Beseitigung von funktionell überflüssigen, infizierten oder potenziell neoplastischen Zellen wird durch den programmierten Zelltod (PCD) gesteuert, der eine wichtige Rolle bei der Homöostase, der Wirtsabwehr gegen Krankheitserreger, bei Krebs und einer Reihe anderer Pathologien spielt.

Es sind mehrere Arten von PCD-Wegen beschrieben worden, darunter Apoptose, Nekroptose und Pyroptose. Dabei kommen unterschiedliche molekulare und zelluläre Mechanismen ins Spiel, die sich oft in ihrer Endstrecke unterscheiden, wie zum Beispiel die Fähigkeit, Entzündungsreaktionen auszulösen. Neuere genetische und biochemische Untersuchungen haben zudem eine bemerkenswerte Flexibilität bei der Nutzung verschiedener PCD-Stoffwechselwege nachweisen können. Apoptose galt bislang als der wichtigste Zelltodprozess, durch den Organismen die Entstehung von Krebs verhindern (Abb. 1) *[1]*.

In den letzten Jahren hat sich herauskristallisiert, dass weitere Mechanismen des Zelltodes an der Regulation der Homöostase des Organismus beteiligt sind. Neben dem Apoptose-induzierenden Faktor-1 (AIF-1) und der Poly-ADP Ribose (PARP), welche zum PARP-1 abhängigen Zelltod (Parthanatos) führt, konnte im Kontext der Onkologie die Eisen (Fe^{++})-abhängige Ferroptose als wesentlicher Faktor zur Eliminierung von Krebszellen definiert werden *[2]*. Ferroptose wurde von Dixon im Jahr 2012 entdeckt und als solche erstmalig beschrieben *[3]*. Sie ist gekennzeichnet durch eine sehr ausgeprägte, eisenabhängige intrazelluläre Anhäufung von tödlichen Lipiden und reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) *[4]*. In ferroptotischen Zellen erscheinen die Mitochondrien kleiner und haben eine erhöhte mitochondriale Membrandichte bei gleichzeitig reduzierten oder verschwundenen mitochondrialen Cristae. Der Begriff „Ferroptose" geht auf die Tatsache zurück, dass die Eisen-Chelation, die zu einer Senkung des intrazellulären Eisenspiegels führt, die Bildung reaktiver Radikalspezies wie Hydroxylradikale verhindert und die Zellen vor dem Tod schützt *[3]*.

Allerdings wurden Ferroptose-Induktoren schon vor dem Konzept der Ferroptose identifiziert. Der erste bekannte Ferroptose-Induktor war Erastin, ein synthetisches letales Molekül, dass 2003 erstmalig beschrieben wurde *[3]*. Erastin bindet irreversibel an SLC7A11, einem Gen, welches für den Cystin-Glutamat Antiporter codiert und diesen inaktiviert. Weitere Ras-selektive letale kleine Moleküle, (RSL)-3 und (RSL)-5, die Zellen auf nicht-apoptotische Weise abtöteten, wurden später im Jahr 2008 im Rahmen einer Hochdurchsatzstudie zum Screening kleiner Moleküle identifiziert *[4]*. Erastin und RSL3 lösen keine morphologischen Veränderungen oder biochemischen Prozesse aus, die mit Apoptose übereinstimmen, wie z. B. Chromatinrandbildung oder PARP-Spaltung. Darüber hinaus wird der durch Erastin und RSL3 ausgelöste Zelltod nicht durch Apoptose-, Nekrose-, Nekroptose- oder Autophagie-Inhibitoren abgeschwächt. Allerdings können Antioxidantien (z. B. Vitamin E) und Eisen-Chelatoren (z. B. Deferoxaminmesylat) den RSL-induzierten Zelltod unterbinden. Folglich bezieht sich Ferroptose im Allgemeinen auf eine eisenabhängige, nicht-apoptotische Form des programmierten Zelltods *[5, 6]*. Die Ferroptose könnte eine bisher unerkannte wichtige Rolle bei der Zerstörung von Krebszellen spielen und somit in der Krebstherapie Bedeutung erlangen. Wie bereits zuvor erwähnt, hat sich gezeigt, dass übermäßiger, eisenabhängiger oxidativer Stress zur Krebsentstehung beitragen kann *[7]*. Auf Grund genetischer Veränderungen und abnormer Proliferation weisen Krebszellen ein anhaltend hohes Niveau an ROS-bezogenem oxidativen Stress auf *[8]*. Somit sollten Wirkstoffe, die den ROS-Stoffwechsel beeinflussen, auch das Wachstum von Tumorzellen modifizieren können. Erastin und RSL-3 scheinen diese Fähigkeit zu haben. Es hat sich nämlich gezeigt, dass diese Ratten-Sarkom-Zellen, die durch Virus-Onkogen (RAS)-Mutation entstanden sind, durch Ferroptose abtöten können *[9, 10]*. Daher scheint es sinnvoll, Ferroptose-Induktoren in der Krebsbehandlung zu testen und einzusetzen.

Manz et al. *[42]* klassifizierten die Ferroptose-Induktoren anhand ihrer spezifischen Ziele in drei Typen: Ferroptose-Induktoren der Klasse 1, Ferroptose-Induktoren der Klasse 2 und Medikamente wie Sorafenib und Artemisinin sowie seine Derivate. Außerdem werden die Ferroptose-Inhibitoren in fünf Kategorien eingeteilt: Antioxidantien, ROS-Inhibitoren, Eisen-Chelatoren, Proteinsynthese Inhibitoren und Transaminase-Hemmer (Tab. 1) *[11, 12]*. Darüber hinaus zeigte eine Untersuchung von 114 Krebszelllinien, dass diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCLs) und Nierenzellkarzinome (RCCs) sehr empfindlich auf Erastin reagieren *[13]*. Kim et al. konnten nachweisen, dass ultra-Nanopartikel die Ferroptose von Krebszellen unter Nährstoffentzug induzieren und das Tumor-

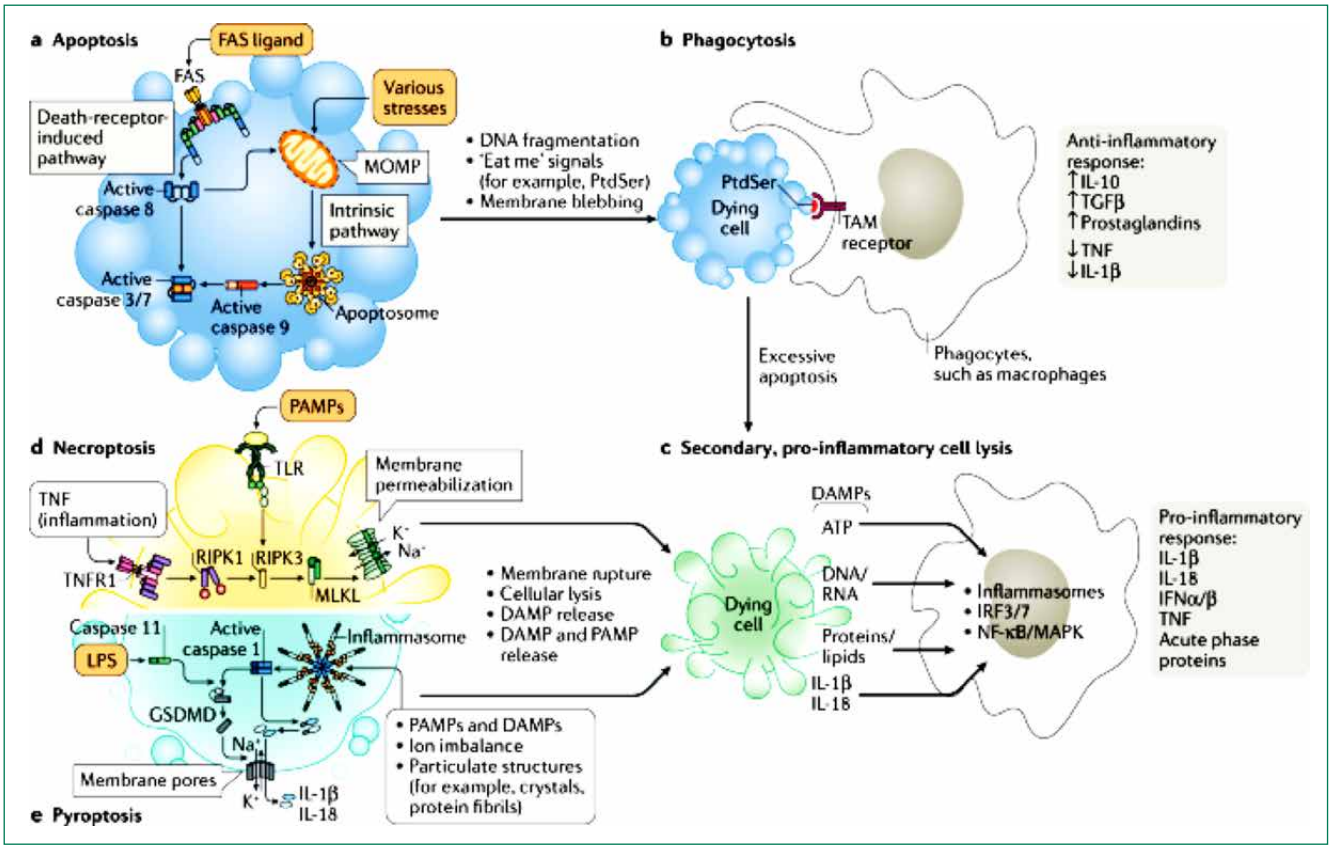


Abb. 1 *Die Beseitigung von funktionell überflüssigen, infizierten oder potenziell neoplastischen Zellen wird durch den programmierten Zelltod (PCD) gesteuert. Zellen können verschiedene Wege des PCD gehen; diese Wege sind durch unterschiedliche Mechanismen gekennzeichnet und unterscheiden sich in ihrer Aktivierung und ihren Ergebnissen (modifiziert nach [1]).*

wachstum unterdrücken können, was die Rolle von Ferroptose-Induktoren bei der Abtötung von Tumorzellen und der Hemmung des Tumorwachstums unterstreicht *[14]*.

Neben den zuvor genannten Induktoren der Ferroptose spielt Artesunat (ein vom Artemisinin abgeleiteter Arzneistoff) eine wichtige Rolle bei der Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege, welche in die Ferroptose münden. Extrakte aus Artemisia annua und verwandten Pflanzen werden seit Jahrhunderten zur Behandlung und Prävention von Malaria und anderen, durch Parasiten, Viren und Bakterien verursachte Infektionskrankheiten eingesetzt. Die Identifizierung des aktiven pharmazeutischen Wirkstoffs, Artemisinin, führte schließlich zur Herstellung des halbsynthetischen Derivats, Artesunat, das im Vergleich zu Artemisinin eine längere Halbwertszeit und eine bessere Bioverfügbarkeit aufweist. Nach der Beobachtung von Efferth et al. im Jahre 2001 und 2003, dass Artemisinin und seine Derivate gegen eine Vielzahl menschlicher Krebszelllinien wirksam sind, wurden präklinische und klinische Nachweise erbracht, die eine signifikante, krebshemmende Aktivität von Artemisinin-Derivaten unterstreichen *[15, 16]*.

Die Artemisinin-Derivate, Artesunat, Artemether, Arteether, Artenimol, Artemisitene, Arteanuin B, ein weiteres monomeres Artemisinin-Derivat, sowie drei Artemisinin-Dimer-Moleküle (Fig. 3.), wurden zusammen mit einer Gruppe von Genen, die Proteine für den Eisenstoffwechsel kodieren, wie z. B. das Transferrin, die Transferrin-Rezeptoren 1 und 2, das Ceruloplasmin sowie das Lactoferrin, in einem Panel von 60 Tumorzelllinien (NCI60) hinsichtlich der Induktion von Ferroptose untersucht und als Biomarker für die Tumorempfindlichkeit gegenüber Artemisinin-Medikamenten identifiziert *[17]*. Artesunat (ART) ist ein gut verträgliches Medikament. Eine Studie bestätigte, dass ART sowohl das Wachstum von Ovarialkarzinom-Zelllinien in vitro, als auch das Wachstum von Ovarialkarzinomen im Tiermodell hemmt *[18]*. Außerdem wurde in einer in vivo Studie an einem Mausmodell für das duktale Pankreaskarzinom ein verringertes Tumorwachstum nach Gabe von ART gezeigt *[19]*. In einer weiteren Studie induzierte ART spezifisch den ROS- und lysosomalen Eisen-abhängigen Zelltod in Pankreaskarzinom-Zelllinien. Dieser Prozess wurde durch Ferrostatin-1 gehemmt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Pankreaskarzinom-Zellen mit K-ras Mutation empfindlicher auf die Induktion einer Ferroptose reagieren *[20]*. Bezugnehmend auf die oben bereits erwähnte Induktion der Ferroptose durch Nahrungsentzug scheint ein Aspekt in diesem Zusammenhang sehr wichtig.

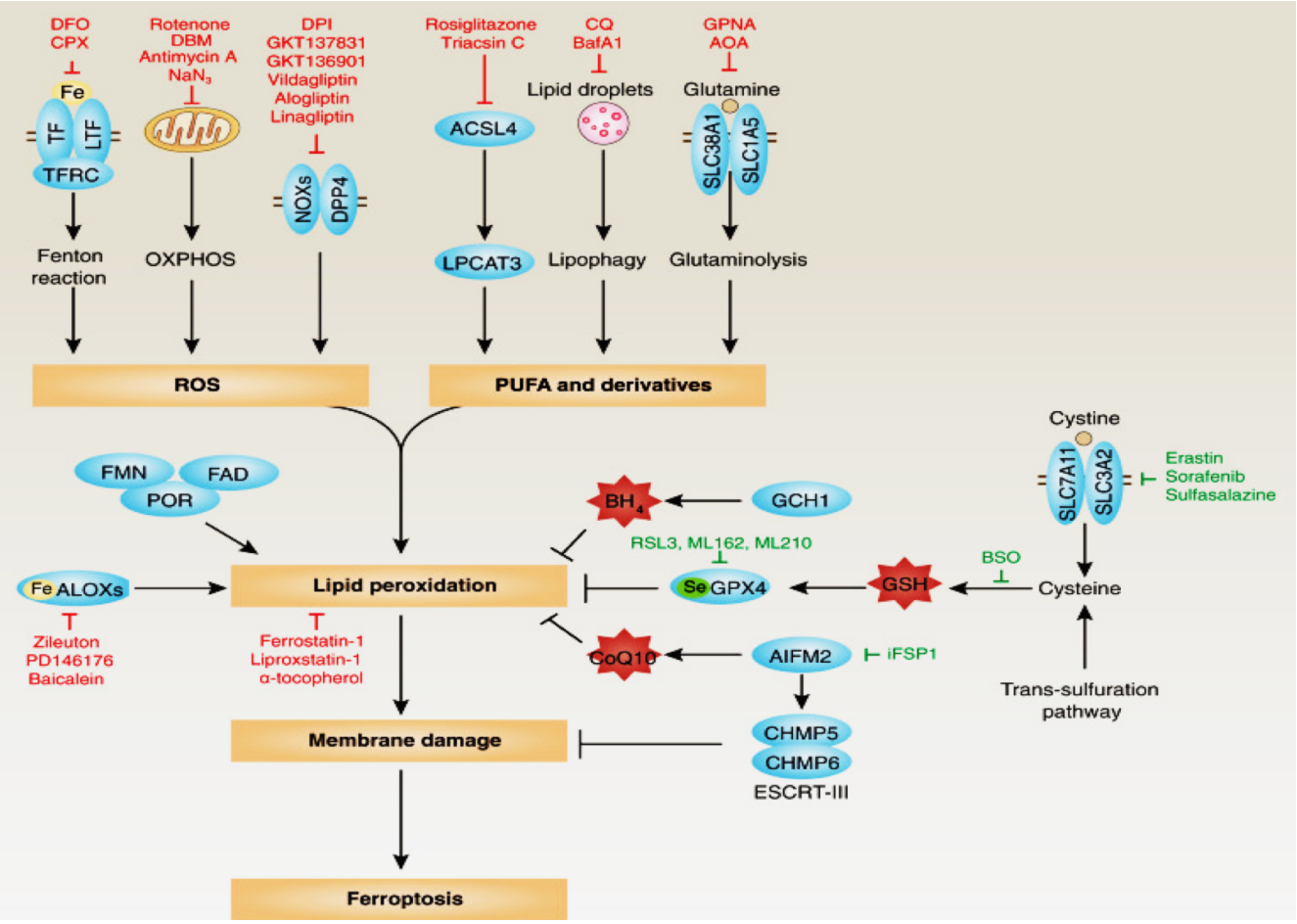


Abb. 2 *Aktivierungs- und Hemmungsmechanismen der Ferroptose: Peroxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) ist das wichtigste biochemische Ereignis, das zur Ferroptose führt. Ferroptose Induktoren sind grün, Inhibitoren rot dargestellt (modifiziert nach [2])*

In vivo konnte nämlich gezeigt werden, dass Pankreaskarzinompatienten mit K-ras Mutation von einem kurzfristigen Fasten vor Chemotherapie profitieren und die Chemotherapie somit potenziert werden kann *[21]*. Erstaunlicherweise zeigt Artesunat auch Einfluss auf die Resistenzentwicklung von Pankreaskarzinom-Zellen gegenüber Gemcitabin. Hierbei kommt es zur Bildung des Metaboliten dFdCDP, welcher die Ribonukleosid-Reduktase hemmt und die DNA-Synthese blockiert. In einer neuen Studie aus der Arbeitsgruppe um Yao et al. *[22]* konnte indes gezeigt werden, dass die Expression von c-Myc und PD-L1 in Bauchspeicheldrüsentumoren im Vergleich zu benachbarten Geweben deutlich erhöht ist. Allerdings ist es nicht geklärt, ob dFdCDP-resistenter Bauchspeicheldrüsenkrebs mit c-Myc und PD-L1 assoziiert ist. In ähnlicher Weise war die Expression von c-Myc und PD-L1 auch in dFdCDP-resistenten Panc-1-Zellen im Vergleich zu den elterlichen Zellen deutlich erhöht. Darüber hinaus wurde die dFdCDP-Empfindlichkeit durch die Kombination von dFdCDP- und c-Myc-Inhibitoren in Panc-1-Zellen erhöht. Außerdem wurde die PD-L1-Proteinexpression bei der Behandlung mit c-Myc-Inhibitoren drastisch herunterreguliert. Artesunat (ART), welches aus 18 Verbindungen ausgewählt wurde, konnte die dFdCDP-Resistenz in vitro umkehren. Somit könnte der Mechanismus der dFdCDP-Resistenz darin bestehen, dass die Überexpression von c-Myc zu einer erhöhten PD-L1-Expression beiträgt und die Gabe von ART die dFdCDP-Resistenz durch Hemmung von c-Myc und somit der PD-L1 Expression überwinden kann. C-Myc und PD-L1 wären somit neue prognostische Biomarker bei dFdCDP-resistentem Bauchspeicheldrüsenkrebs und die Gabe von Artesunat ein vielversprechender therapeutischer Ansatz für die Überwindung der dFdCDP-Resistenz.

Auch in Tumoren neuroendokriner Herkunft konnte ART sein Potential als Krebstherapeutikum bestätigen. Die zytotoxische Aktivität von ART gegenüber neuroendokrinen Tumoren (NET) konnte in einer Studie von Ya et al. *[23]* einschließlich der beteiligten Mechanismen in vitro eindrucksvoll bestätigt werden. ART induzierte mehrere zelluläre Reaktionen in verschiedenen NET-Zelllinien. Die letalen Modi waren, wie so häufig, in verschiedenen Zelllinien unterschiedlich. Der autophagische Zelltod war in allen der drei untersuchten Zelllinien nachweisbar. Zusätzlich zur Autophagie wurden in Zelllinien aus pankreatischen neuroendokrinen

Karzinomen (BON-1) mindestens zwei weitere Zelltodarten beobachtet, nämlich Apoptose und erneut Ferroptose. Außerdem wurde ein eisenabhängiger, aber nicht klassischer ferroptotischer Zelltod in Zelllinien des Bronchialkarzinoides (NCI-H727) festgestellt. Offensichtlich löste ART den Zelltod in NETs durch ein umfassendes und komplexes Netzwerk aus, wobei die Interaktionen innerhalb der Netzwerke noch weiter aufgeklärt werden müssen.

ART zeigte sich auch effektiv in der Behandlung von Kopf-Hals Tumoren (HNC). In einer Studie von Rohn et al. *[24]* wurde die Wirkung von Artesunat und Trigonellin, einem Pyridinalkaloid des Bockshornklees, an verschiedenen HNC-Zelllinien getestet, darunter auch drei Cisplatin-resistenten HNC-Zelllinien. Cisplatin zählt zu den wesentlichen Chemotherapeutika bei Kopf-Hals-Tumoren. Häufig zeigt sich jedoch im Laufe der Zeit eine Resistenz gegenüber Cisplatin, die bislang nicht verstanden wurde. Die Ergebnisse der Studie belegten die Wirksamkeit und konnten den molekularen Mechanismus der Artesunat-Behandlung bei HNC aufzeigen. ART induzierte Ferroptose in HNC-Zellen durch Senkung des zellulären Glutathion Spiegels und Erhöhung der Lipid-ROS-Spiegel. Dieser Effekt wurde durch Ko-Inkubation mit Ferrostatin-1 und Vorbehandlung mit einem Derivat von Vitamin E namens Trolox blockiert. ART tötete, wie in vielen anderen Studien, selektiv Tumorzellen, nicht aber gesunde Zellen. Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) ist ein nuklearer Transkriptionsfaktor, der an das Antioxidantien-Reaktions-Element bindet und eine Reihe von Entgiftungs-/Abwehrgenen aktiviert. Eine abnorme Nrf2-Aktivierung in Krebszellen entsteht durch somatische Mutationen im Kelch-like-assoziierten Protein 1 (Keap1) oder dem Nrf2-Gen, sowie durch andere Mechanismen, die die Bindung von Keap1 an Nrf2 stören. Unreguliertes Nrf2 verleiht Krebszellen eine hohe Resistenz gegenüber Chemotherapeutika und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und lenkt Krebszellen in Richtung metabolische Re-Programmierung. Dies führt zum Schutz und Überleben der Zellen *[25]*. Bei Cisplatin-resistenten HNC´s kam es aufgrund der Aktivierung des Nrf2-Antioxidantien-Reaktionselements durch Artesunat nur zu einer suboptimalen Wirkung. Das Ausschalten von Keap1, einem negativen Regulator von Nrf2, verringerte ebenfalls die Artesunat-Empfindlichkeit von HNC-Zellen. Die genetische Ausschaltung von Nrf2 oder Trigonellin kehrte die Ferroptose-Resistenz von Keap1- und Cisplatin-resistenten HNC-Zellen gegenüber ART in vitro und auch in vivo wieder um.

Dies scheint auch der Fall beim Harnblasenkarzinom zu sein. In einer Studie von Zhao et al. *[26]* konnte die Effektivität von ART auch bei Cisplatin-resistenten Harnblasenkarzinom Zelllinien gezeigt werden. Die Exposition von Harnblasenkarzinom Zelllinien gegenüber ART führte zu einer signifikanten zeit- und dosisabhängigen Hemmung des Tumorzellwachstums und der Proliferation von naiven und Cisplatin-resistenten Harnblasenkarzinomzellen. Es zeigte sich begleitend ein G0/G1-Phasenarrest und eine Modulation von Zellzyklus regulierenden Proteinen. ART induzierte zudem Apoptose durch DNA-Schäden, insbesondere in den Cisplatin-resistenten Zellen, aber keine Ferroptose. Es konnte aber nachgewiesen werden, dass ART zu einer Störung der mitochondrialen

Morphologische Eigenschaften	Biochemische Eigenschaften	Genetische Eigenschaften	Induktoren	Inhibitoren
Zellmembran: • Fehlen von Rissbildung und Blasenbildung (blebs) der Plasmamembran • Abrundung der Zelle **Zytoplasma:** • kleine Mitochondrien mit kondensierter Mitochondrienmembrandichte • Verringerung oder Verschwinden der Crista der Mitochondrien • Riss der äußeren Mitochondrienmembran **Zellkern:** • normale Kerngröße und • fehlende Chromatinkondensation	Keine Modulation durch Verbindungen, die als Inhibitoren des regulären Zelltods bekannt sind wie z. B.: • Caspase • Cathepsin- oder Calpain-Proteasen • RIPK1 (Nekrostatin-1) • Cyclophilin D • Cyclosporin A	Erforderlich für Erastin-induzierte Ferroptose: • RPL8 • IREB2, • ATP5G3, • CS • TTC35 • ACSF2	**Ferroptose-Induktoren der Klasse 1:** • Erastin und Erastin-Derivate • Buthioninsulfoximin • DPI2 • Glutamat • Lanperison • Sulfasalazin, • SRS13-45 und SRS13-60 **Klasse-2-Ferroptose-Induktoren:** • DPI7, DPI10, DPI12, DPI13,DPI17, DPI18, DPI19, ML162 und RSL3 **Medikamente:** • Sorafenib • Artemisinin und Derivate (Artesunat)	**Antioxidantien:** Vitamin E, Trolox, U0126 **Hemmer der ROS-Bildung:** Ferrostatin-1 SRS8-72, SRS11-92, SRS12-45, SRS13-35, SRS13-37, SRS16-86 **Eisenchelatoren**: Desferoxamin, 2,2-Bipyridyl Ciclopirox-Olamin **Proteinsynthese-Hemmer:** Cycloheximid **Transaminase Hemmstoff:** Aminooxyacetiensäure

Tab. 1 *Grundlegende Merkmale und Eigenschaften der Ferroptose (modifiziert nach [12]).*

Atmung und ATP-Bildung führt. Diese Beeinträchtigung korrelierte mit der Autophagie der Zellen. Die Autoren schlussfolgern aus diesem Grunde, dass ART signifikant proliferative und metabolische Aspekte von Cisplatin-empfindlichen und Cisplatin-resistenten Harnblasenkarzinom Zellen hemmt und so ein großes Potenzial für die Behandlung von fortgeschrittenem und therapieresistentem Harnblasenkrebs haben könnte.

Eine gestörte Eisenhomöostase ist ein typisches Merkmal des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Störung des Eisenstoffwechsels ist eine wirksame Strategie für die Therapie des HCC. In der klinischen Praxis gibt es jedoch nur wenige sichere und wirksame zielgerichtete Wirkstoffe. Die Gruppe um Jiang et al. *[27]* zeigte, dass ART den labilen Eisenpool (LIP) beim HCC regulieren und den ROS-abhängigen Zelltod wirksam herbeiführen kann. Mechanistisch gesehen erhöht ART den LIP durch Förderung des lysosomalen Abbaus des Eisenspeicherproteins Ferritin über die Ansäuerung der Lysosomen. Die Anhäufung des

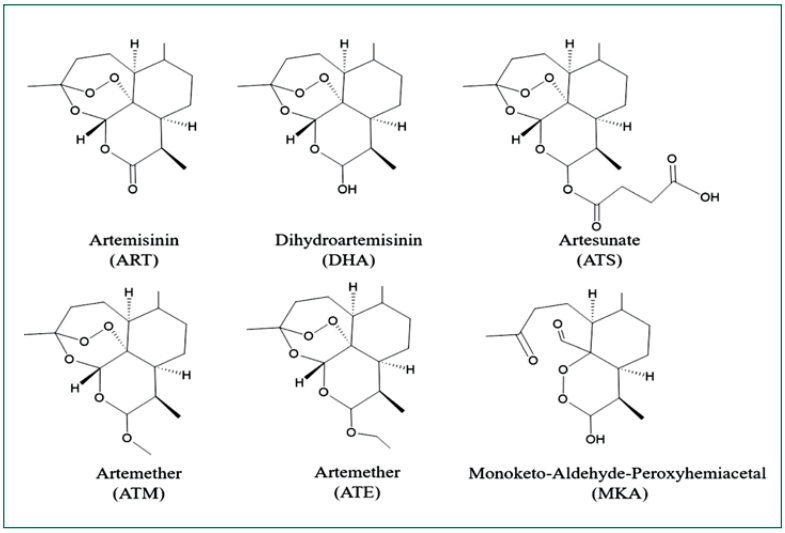


Abb. 3 *Chemische Struktur von Artemisinin-Verbindungen*

labilen Eisens im endoplasmatischen Retikulum (ER) fördert dann die übermäßige Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und eine schwere Störung des ER, was zum Zelltod führt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass ART ein sicheres und potenzielles Anti-HCC-Mittel sein könnte, welches über eine Störung der Eisenhomöostase in hepatozellulären Tumorzellen zu einer Wachstumshemmung führt.

ART scheint auch das in vitro Wachstum einer Reihe von Ovarialkarzinom-Zelllinien sowie das Wachstum von aus Patientinnen isolierten Eierstockkrebszellen zu hemmen. Darüber hinaus verringerte ART das Tumorwachstum in einem Mausmodell von Eierstockkrebs. Mit ART behandelte Ovarialkarzinom-Zellen zeigten eine starke Induktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und eine verringerte Proliferation. Ein ROS-abhängiger Zellzyklusstillstand trat hier in der G2/M-Phase auf, während ein ROS-unabhängiger Zellzyklusstillstand in der G1-Phase auftrat, und zwar abhängig von der Konzentration von ART, dem die Eierstockkrebszellen ausgesetzt waren. Die anti-proliferative Wirkung von ART stand in Zusammenhang mit einer veränderten Expression mehrerer wichtiger Zellzyklus regulierender Proteine (z. B. Cyclin D3, E2F-1 und p21), sowie einer Hemmung des „mammalian Target of Rapamycin" (mTOR) Weges. Die Exposition von Eierstockkrebszellen gegenüber höheren Konzentrationen von ART führte zu ROS-abhängigen DNA-Schäden und Zelltod. Die Vorbehandlung von Eierstockkrebszellen mit einem Pan-Caspase Inhibitor oder Ferroptose-Inhibitor verringerte die ART-vermittelte Zytotoxizität, beseitigte sie aber nicht vollständig. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass sowohl Caspase-abhängige als auch Caspase-unabhängige Wege an der Abtötung beteiligt sind und ein Hinweis darauf, dass ART eine starke antiproliferative und zytotoxische Wirkung auf Eierstockkrebszellen hat und daher für die Behandlung von Eierstockkrebs nützlich sein könnte *[28]*. Die Experimente wurden in einer anderen Studie mit anderen Zelllinien des serösen Ovarialkarzinoms (CaOV3 und SKOV3ip1) durchgeführt. Die Empfindlichkeit von CaOV3 Zellen auf ART war deutlich höher als die von SKOV3ip1 Zellen. Ferroptose Inhibitoren hemmten die ART-induzierte intrazelluläre Lipid-Peroxidation und den Zelltod. Im Gegensatz zum Klasse-1-Ferroptose-Induktor Erastin, hatte ART in diesen Experimenten jedoch keine Auswirkungen auf den intrazellulären Glutathion Spiegel. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die ART-induzierten Veränderungen des lysosomalen $Fe2^{+}$ parallel zur Induktion der Ferroptose verliefen. Daraus kann gefolgert werden, dass Ferritin das intrazelluläre $Fe2^{+}$ oxidiert und bindet, und so in dieser Zelllinie möglicherweise eine hemmende Wirkung auf die Ferroptose hat. Die Ausschaltung des nukleären Coaktivators 4, eines Schlüsselmoleküls der Ferritin-spezifischen Autophagie, unterdrückte den ART-induzierten Zelltod. Die Ausschaltung der schweren Ketten des Ferritins durch siRNA erhöhte die Empfindlichkeit gegenüber ART und die Überexpression der schweren Ferritin-Ketten verringerte die Empfindlichkeit der Ovarialkarzinom-Zelllinien gegenüber ART. Somit kann aus dieser Studie der Rückschluss gezogen werden, dass die Verstärkung der-Ferritin spezifischen Autophagie ein wichtiger Schritt im Mechanismus der ART-induzierten Ferroptose ist, und der Spiegel der schweren Ferritin-Ketten zur Regulierung der Empfindlichkeit bei der ART-induzierten Ferroptose in Zellen des serösen Ovarialkarzinoms sein könnte *[29]*.

Parallel zu diesen Daten hat sich gezeigt, dass der Einfluss von ART auf mTOR scheinbar auch bei anderen Tumorentitäten eine entscheidende Rolle auf die

Hemmung des Tumorwachstums haben könnte. Analog zu Metformin (Fig. 5) scheint ART bei Zelllinien von Rhabdomyosarkomen (RMS) über mTOR seine Wirkung zu entfalten. Unter Verwendung von RMS-Zelllinien hat die Arbeitsgruppe um Jun Luo *[30]* zeigen können, dass Dihydroartemisinin (DHA) die Zellproliferation und Lebensfähigkeit von RMS-Zellen, nicht aber von normalen Zellen hemmt. Dies war mit einer Inaktivierung von mTORC1 verbunden. Es konnte nachgewiesen werden, dass DHA weder an mTOR noch an das FK506-bindende Protein 12 (FKBP12) bindet. Auch hemmte DHA weder den Insulin-like Growth Factor-1 receptor (IGF-1R), die Phosphoinositiol-3-Kinase (PI3K) und die extrazelluläre Signal-regulierte Kinase 12 (Erk1/2), noch aktivierte es den Signaltransduktionsweg über Phosphatasen und Tensin Homolog (PTEN) in den Zellen, welche normalerweise im Rahmen der Aktivierung von mTOR typisch sind. Vielmehr stimulierte DHA die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK).
Eine Behandlung mit Artesunat, einer Vorstufe von DHA, hemmte ebenfalls dosisabhängig das Tumorwachstum von RMS-Xenografts durch gleichzeitige Aktivierung von AMPK und Unterdrückung von mTORC1 *[31]*. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass DHA das mTORC1 durch Aktivierung von AMPK in Tumorzellen hemmen kann und in dieser Hinsicht ein großes Potential in der Tumortherapie besitzen könnte. Somit scheint die Ferroptose nicht der einzige Weg zu sein, über den ART seine tumorhemmende Wirkung entfaltet.

Klinische Studien zu Artesunat

In einer klinischen Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde die Chemotherapie-Kombination von Vinorelbin und Cisplatin (CTx) bei 120 Patienten mit und ohne ART 120 mg über 8 Tage prospektiv und randomisiert auf seine Toxizität hin untersucht *[32]*. Die Kombination aus ART plus CTx erzielte eine statistisch signifikante Verbesserung des Kurzzeitüberlebens (88 vs. 72 % primäres Ansprechen). Das progressionsfreie Überleben in der ART-Gruppe lag bei 24 Wochen und war signifikant länger als bei der Kontrollgruppe mit 20 Wochen. Die ART-Therapie wurde gut vertragen, eine erhöhte Toxizität wurde nicht beobachtet. In einer weiteren Studie mit 10 Patientinnen, welche an Gebärmutterhalskrebs litten (Stadium III oder IV), erfolgte über 28 Tage eine Infusions-Therapie mit DHA *[33]*. Es konnte klinisch eine Symptomfreiheit erzielt werden. Korrespondierend zeigten die immunhistochemischen Untersuchungen eine Abnahme der Expression von p53, des Onkogens EGFR und des Proliferationsmarkers Ki-67 sowie der Anzahl der CD31-positiven Blutgefäße während der DHA-Behandlung. Die Expression der Transferrin Rezeptoren nahm zu. Bei sechs Patienten traten die Tumore nach vier bis acht Monaten (durchschnittlich sechs Monate) erneut auf. Zwei Patienten verstarben nach einer sechs- bis siebenmonatigen Remission. Bei vier Patienten mit Tumorrezidiv wurde ein zweites Mal für 28 Tage mit DHA behandelt und eine klinische Remission erreicht. 12 bis 13 Monate nach der ersten DHA-Behandlung verstarben zwei dieser Patienten aufgrund von Niereninsuffizienz. Diese klinische Phase I/II-Pilotstudie mit DHA ist ermutigend in Bezug auf die Verringerung der klinischen Symptome des fortgeschrittenen Gebärmutterhalskrebses, sowie hinsichtlich der Verträglichkeit und der Auswirkungen auf die Überlebenszeit der Patienten. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde an 23 Patienten mit kolorektalem Karzinom im St. Georg's Hospital (University of London, UK) durchgeführt *[34]*. Nach der Diagnose und vor der Operation wurde den Patienten entweder 14 Tage lang eine orale ART (200 mg; n = 12) oder ein Placebo (n = 11) verabreicht. Die Ergebnisparameter waren das klinische Überleben sowie die immunhistochemische Beurteilung der Apoptose Raten (gemessen mit dem TUNEL-Test) und der Expression verschiedener Tumormarker (VEGF, EGFR, c-MYC, CD31, Ki67 und p53). Zwanzig von 23 Patienten (ART = 9, Placebo = 11) schlossen das Studienprotokoll ab. Apoptotische Zellfraktionen von >7 % wurden bei 67 % der mit ART behandelten Gruppe und bei 55 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Die Bayes'sche Analyse ergab, dass eine ART-Behandlung die Ki67-Rate reduzierte und die CD31-Expression erhöhte. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten zeigte, dass 1 mit ART behandelter Patient und 6 mit Placebo behandelte Patienten refraktäre Tumore entwickelten. Die Pharmakokinetik von ART und DHA wurde bei 23 metastasierten Brustkrebspatientinnen während der täglichen oralen Einnahme von ART (100, 150 oder 200 mg) über einen Zeitraum von mehr als drei Wochen untersucht *[35]*. Das geschätzte DHA-Speichel/Plasma-Verhältnis stimmte mit den berichteten freien Plasmaspiegeln von DHA überein. Das Ansprechen des Tumors auf die ART-Therapie und die Überlebenszeit der Patienten wurden leider nicht berichtet. Die gleichen 23 metastasierten Brustkrebspatientinnen wurden in einer Phase-I-Studie auf die Verträglichkeit von ART untersucht *[36]*. Bei vier Patientinnen traten ART-bedingte Nebenwirkungen hinsichtlich des auditiven Systems auf; bei einer Patientin schwer, aber reversibel. In einer weiteren klinischen Phase-I Studie erfolgte eine Untersuchung der Toxizität einer intravenösen Behandlung mit ART. Die Patienten wurden in eine Titrationsdosis-Eskalationsstudie mit Dosisstufen von 8, 12, 18, 25, 34 und 45 mg/kg aufgenommen. Die i.v. Applikation erfolgte an den Tagen 1 und 8. Die Behandlung wurde alle 21 Tage wiederholt. Die Toxizität wurde anhand NCI CTCAE (Version 4.0) bewertet und das Ansprechen

nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt. Insgesamt wurden 19 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 18 hinsichtlich der Toxizität und 15 hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar waren. Dosis limitierende, toxische Nebenwirkungen traten bei Dosierungen von 12 (1 von 6 Patienten), 18 (1 von 6) und 25 mg/kg (2 von 2) auf und bestanden aus neutropenischem Fieber (Gr. 4), Überempfindlichkeitsreaktionen (Gr. 3), sowie Leberwerterhöhung (Gr. 3/4) zusammen mit neutropenischem Fieber und Übelkeit/Erbrechen (Gr. 3) trotz unterstützender Behandlung. Die maximal tolerierbare Dosis wurde auf 18 mg/kg festgelegt. Es wurde kein deutliches Ansprechen beobachtet. Vier Patienten wiesen eine stabile Erkrankung während der Behandlung mit ART auf, darunter drei über einen Zeitraum von 8, 10 und 11 Zyklen, was einer Krankheitskontrollrate von etwa 27 % entspricht. Die pharmakokinetischen Parameter von ART und seinem aktiven Metaboliten DHA korrelierten mit der Dosis. Die Behandlung war gut verträglich. In dieser vorbehandelten Population wurde eine mäßige klinische Aktivität beobachtet. Leider gibt es keine Hinweise auf die weitere Einnahme von Nahrungsergänzungsmittel oder pflanzlichen Heilmitteln, welche durchaus die Toxizität von Artesunat erhöhen können.

Zusammenfassung

Artemisinin und seine Derivate, DHA und ART, sind sowohl in vitro und in vivo gegen Krebszellen aktiv, wie viele andere natürliche Produkte oder deren Derivate *[35]*. Medikamente vom ART-Typ weisen multispezifische Wirkmechanismen mit mehreren Zielen auf *[38, 39, 40, 41]*. In den letzten zwei Jahrzehnten ist eine Fülle von Veröffentlichungen über die krebshemmende Wirkung von ART und seinen Derivaten erschienen, die darauf hindeuten, dass diese Klasse von Verbindungen attraktive Kandidaten für die Krebstherapie darstellen. Diese Sichtweise wird durch die verfügbaren, noch vorläufigen, klinischen Daten gestützt. Weitere groß angelegte klinische Studien sind erforderlich, um überzeugendere Beweise für die Eignung von ART und seinen Derivaten in der klinischen Onkologie zu liefern. Leider ist dies wegen der fehlenden finanziellen Unterstützung und des fehlenden ökonomischen Anreizes bei nicht patentierbaren Natursubstanzen sehr schwer umsetzbar.

Dr. med. Matthias Kraft
BioMed Klinik
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland

Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer
Aeskulap-International
Grendel 2
6004 Luzern | Schweiz

Literatur

[1] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Nov; 21(11):678–695.

[2] Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. Curr Biol. 2020 Nov 2; 30(21):R1292-R1297.

[3] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et. Al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012 May 25;149(5):1060–72.

[4] Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. Nat Chem Biol. 2014 Jan;10(1):9–17.

[5] Xie Y, Hou W, Song X et al.. Ferroptosis: process and function. Cell Death Differ. 2016 Mar;23(3):369–79.

[6] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis. Cell Mol Life Sci. 2016 Jun;73(11–12):2195–209.

[7] Toyokuni S, Ito F, Yamashita K et al.. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis. Free Radic Biol Med. 2017 Jul;108:610–626.

[8] Cramer SL, Saha A, Liu J, et al.. Systemic depletion of L-cyst(e)ine with cyst(e)inase increases reactive oxygen species and suppresses tumor growth. Nat Med. 2017 Jan;23(1):120–127.

[9] Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, et al.. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. Cancer Cell. 2003 Mar;3(3):285–96.

[10] Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. Chem Biol. 2008 Mar;15(3):234–45.

[11] Toyokuni S, Ito F, Yamashita K, et al.. Iron and thiol redox signaling in cancer: An exquisite balance to escape ferroptosis. Free Radic Biol Med. 2017 Jul;108:610–626.

[12] Xia X, Fan X, Zhao M, Zhu P. The Relationship between Ferroptosis and Tumors: A Novel Landscape for Therapeutic Approach. Curr Gene Ther. 2019;19(2):117–124.

[13] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch MEet al.. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. Cell. 2014 Jan 16;156(1–2):317–331.

[14] Kim SE, Zhang L, Ma K, Riegman M et al.. Ultrasmall nanoparticles induce ferroptosis in nutrient-deprived cancer cells and suppress tumour growth. Nat Nanotechnol. 2016 Nov;11(11):977–985.

[15] Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A et al.. The anti-malarial artesunate is also active against cancer. Int J Oncol. 2001 Apr;18(4):767–73.

[16] Efferth T, Sauerbrey A, Olbrich A et al.. Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines. Mol Pharmacol. 2003 Aug;64(2):382–94.

[17] *Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O et al.. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. Phytomedicine. 2015 Oct 15;22(11):1045–54.*

[18] *Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate. Mol Carcinog. 2017 Jan;56(1):75–93.*

[19] *Eling N, Reuter L, Hazin J et al.. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells. Oncoscience. 2015 May 2;2(5):517–32.*

[20] *Ohman KA, Hashim YM, Vangveravong S et al.. Conjugation to the sigma-2 ligand SV119 overcomes uptake blockade and converts dm-Erastin into a potent pancreatic cancer therapeutic. Oncotarget. 2016 Jun 7;7(23):33529–41.*

[21] *Yang L, TeSlaa T, Ng S et al.. Ketogenic diet and chemotherapy combine to disrupt pancreatic cancer metabolism and growth. Med (N Y). 2022 Feb 11;3(2):119–136*

[22] *Yao J, Huang M, Shen Q et al.. c-Myc-PD-L1 Axis Sustained Gemcitabine-Resistance in Pancreatic Cancer. Front Pharmacol. 2022 May 2;13:851512*

[23] *Yan G, Dawood M, Böckers M et al.. Multiple modes of cell death in neuroendocrine tumors induced by artesunate. Phytomedicine. 2020 Dec;79:153332.*

[24] *Roh JL, Kim EH, Jang H et al.. Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis. Redox Biol. 2017 Apr;11:254–262*

[25] *Taguchi K, Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 System in Cancer. Front Oncol. 2017 May 4;7:85.*

[26] *Zhao F, Vakhrusheva O, Markowitsch SD et al.. Artesunate Impairs Growth in Cisplatin-Resistant Bladder Cancer Cells by Cell Cycle Arrest, Apoptosis and Autophagy Induction. Cells. 2020 Dec 9;9(12):2643. doi: 10.3390/cells9122643*

[27] *Jiang Z, Wang Z, Chen L et al.. Artesunate induces ER-derived-ROS-mediated cell death by disrupting labile iron pool and iron redistribution in hepatocellular carcinoma cells. Am J Cancer Res. 2021 Mar 1;11(3):691–711.*

[28] *Greenshields AL, Shepherd TG, Hoskin DW. Contribution of reactive oxygen species to ovarian cancer cell growth arrest and killing by the anti-malarial drug artesunate. Mol Carcinog. 2017 Jan;56(1):75–93.*

[29] *Koike T, Takenaka M, Suzuki N et al.. Intracellular ferritin heavy chain plays the key role in artesunate-induced ferroptosis in ovarian serous carcinoma cells. J Clin Biochem Nutr. 2022 Jul;71(1):34–40*

[30] *Luo J, Odaka Y, Huang Z et al.. Dihydroartemisinin Inhibits mTORC1 Signaling by Activating the AMPK Pathway in Rhabdomyosarcoma Tumor Cells. Cells. 2021 Jun 1;10(6):1363.*

[31] *Deeken JF, Wang H, Hartley M et al.. A phase I study of intravenous artesunate in patients with advanced solid tumor malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Mar;81(3):587–596.*

[32] *29 Zhang ZY, Yu SQ, Miao LY et al.. Artesunate combined with vinorelbine plus cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2008 Feb;6(2):134–8.*

[33] *Jansen FH, Adoubi I, De Chodder T et al.. First study of oral Artenimol-R in advanced cervical cancer: clinical benefit, tolerability and tumor markers. Anticancer Res. 2011 Dec;31(12):4417–22*

[34] *Krishna S, Ganapathi S, Ster IC et al.. A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. EBioMedicine. 2014 Nov 15;2(1):82–90.*

[35] *Ericsson T, Sundell J, Torkelsson A et al.. Effects of artemisinin antimalarials on Cytochrome P450 enzymes in vitro using recombinant enzymes and human liver microsomes: potential implications for combination therapies. Xenobiotica. 2014 Jul;44(7):615–26.*

[36] *König M, von Hagens C, Hoth S et al. Investigation of ototoxicity of artesunate as add-on therapy in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: new audiological results from a prospective, open, uncontrolled, monocentric phase I study. Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Feb;77(2):413–27.*

[37] *T. Efferth, E. Koch, Complex interactions between phytochemicals: the multi-target therapeutic concept of phytotherapy, Curr. Drug Targets 12(2011) 122–132.*

[38] *Li J, Casteels T, Frogne T, et al. Artemisinins Target GABAA Receptor Signaling and Impair α Cell Identity. Cell. 2017;168(1–2):86–100.e15.*

[39] *Efferth T. Mechanistic perspectives for 1,2,4-trioxanes in anti-cancer therapy. Drug Resist Updat. 2005;8(1–2):85–97.*

[40] *Eichhorn T, Schloissnig S, Hahn B, et al. Bioinformatic and experimental fishing for artemisinin-interacting proteins from human nasopharyngeal cancer cells. Mol Biosyst. 2012;8(4):1311–1318*

[41] *Zhou Y, Li W, Xiao Y. Profiling of Multiple Targets of Artemisinin Activated by Hemin in Cancer Cell Proteome. ACS Chem Biol. 2016;11(4):882–888*

[42] *Manz DH, Blanchette NL, Paul BT et al.. Iron and cancer: recent insights. Ann N Y Acad Sci. 2016 Mar;1368(1):149–161.*

Veränderung der Tumormikroumgebung (TME) im Rahmen einer Hyperthermie

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Im Jahre 2018 gab es den Nobelpreis für Medizin und Physiologie für die Entdeckung immunologisch orientierter Methoden in der Tumortherapie. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) haben pharmakologisch eine neue Ära in der Tumortherapie eingeleitet. Leider ist es so, dass nicht alle Tumorpatienten von der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) profitieren, welches auch für andere zielgerichtete Therapieformen gilt. Ein wesentlicher Grund hierfür ist bei vielen Tumoren die für das Immunsystem feindliche Tumormikroumgebung (tumor microenvironment = TME]. Bereits Rudolf Virchow erkannte, dass „Entzündungszellen in Tumorgeweben reichlich vorhanden sind". Die Tumormikroumgebung besteht aus Immun- und Entzündungszellen, Stromazellen mit desmoplastischen Reaktionen, alterierten Blut- und Lymphgefäßen, Zytokinen, sezernierten Proteinen, RNAs und kleinen Organellen und machen ca. 50 % des Tumorgewebes aus *[1]*. Heute wissen wir, dass durch Signaltransduktionskaskaden und interzelluläre Interaktionen die TME durch den Tumor selbst moduliert und die Interaktion zwischen Tumor und Immunzellen aktiv beeinflusst wird *[2]*. Zudem schafft es der Tumor durch Aktivierung bestimmter Stoffwechselwege peritumoral ein saures Milieu durch eine vermehrte Produktion von Laktat und eine hypoxische Umgebung zu generieren, welche das Immunsystem lähmt. Mit Blick auf den Immunstatus können Tumore als „kalt" und „heiß" klassifiziert werden. „Kalte" Tumoren weisen eine geringere T-Zell-Infiltration, PD-L1-Expression und Anreicherung immunsuppressiver Zellen auf. Dies geht einher mit einer geringen Ansprechrate auf verschiedene Therapieformen, so auch auf eine Immuntherapie durch z. B. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) *[3]*. Eine Anti-Angiogenese-Behandlung, Strahlentherapie oder Chemotherapie erhöht die Behandlungswirksamkeit von ICIs, indem sie den Immunstatus des TME durch Exposition von tumorspezifischen Antigenen, Normalisierung des Endothels, Rektrutierung von Immunzellen usw. transformiert *[4–6]*. Dies gilt gleichwohl für die Hyperthermiebehandlung, welche bekannterweise ebenfalls den Immunstatus des TME modulieren und das Immunsystem beeinflussen kann *[7]*. Die immunmodulatorischen Effekte machen die Hyperthermie nicht nur zu einer Behandlung, die in der Lage ist, das körpereigene Immunsystem in die Lage zu versetzen, sich gegen Krebs verteidigen zu können. Hyperthermie ist darüber hinaus auch eine zuverlässige Behandlungsmethode, die eine Typ-I-ähnliche Tumormikroumgebung (Überexpression von PD-L1 und Anreicherung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten) genieren kann. Im Folgenden soll eine Gruppe von immunbezogenen Faktoren zusammengefasst werden, die durch Hyperthermie induzierbar sind und die komplementäre Wirkung der Hyperthermie auf die Immunogenität und Immunreaktivität in der Tumormikroumgebung dargestellt werden. Dies ohne Anspruch auf Vollständigkeit, da viele Mechanismen noch nicht gänzlich verstanden sind und wir wahrscheinlich diese in Zukunft auch nicht in Gänze verstehen werden können. Aber der Weg ist das Ziel.

Hyperthermie ist nicht gleich Hyperthermie

Hyperthermie ist eine Methode, um Krebszellen abzutöten oder ihr Wachstum zu behindern, indem die Gewebetemperatur mit einer externen oder intern platzierten Wärmequelle für einen bestimmten Zeitraum erhöht wird. Dies Temperaturerhöhung kann auch durch die intravenöse Gabe von Bakterienkonjugaten alleine geschehen oder in Kombination mit einer Misteltherapie induziert werden. Frühe Studien fanden heraus, dass Fieber mit einer spontanen Tumorregression korrelierte. Bereits Hippokrates, der Vater der modernen Medizin, sagte: „Diejenigen, die nicht durch eine Operation geheilt werden können, können durch Hitze geheilt werden. Diejenigen, die nicht durch Hitze geheilt werden können, sind in der Tat unheilbar." Dies beruhte damals noch hauptsächlich auf Erfahrungswerten. Bahnbrechende Studien von WB Coley zeigten, dass Fieber zu einer spontanen Tumorregression führen kann, woraufhin er ein Serum aus Bakterien zur Fieberinduktion entwickelte. Seit dem letzten Jahrhundert wird Hyperthermie häufig bei Patienten mit lokoregionären und fortgeschrittenen Krebserkrankungen eingesetzt. Auch die Kombination von Hyperthermie und Radio-/Chemotherapie hat sich in zahlreichen klinischen Studien als wirksam für die Tumorkontrolle erwiesen. Hyperthermie kann je nach Zielorgan als lokale (Mikrowelle, Radiowelle oder Ultraschall), regionale (hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) und Ganzkörperhyperther-

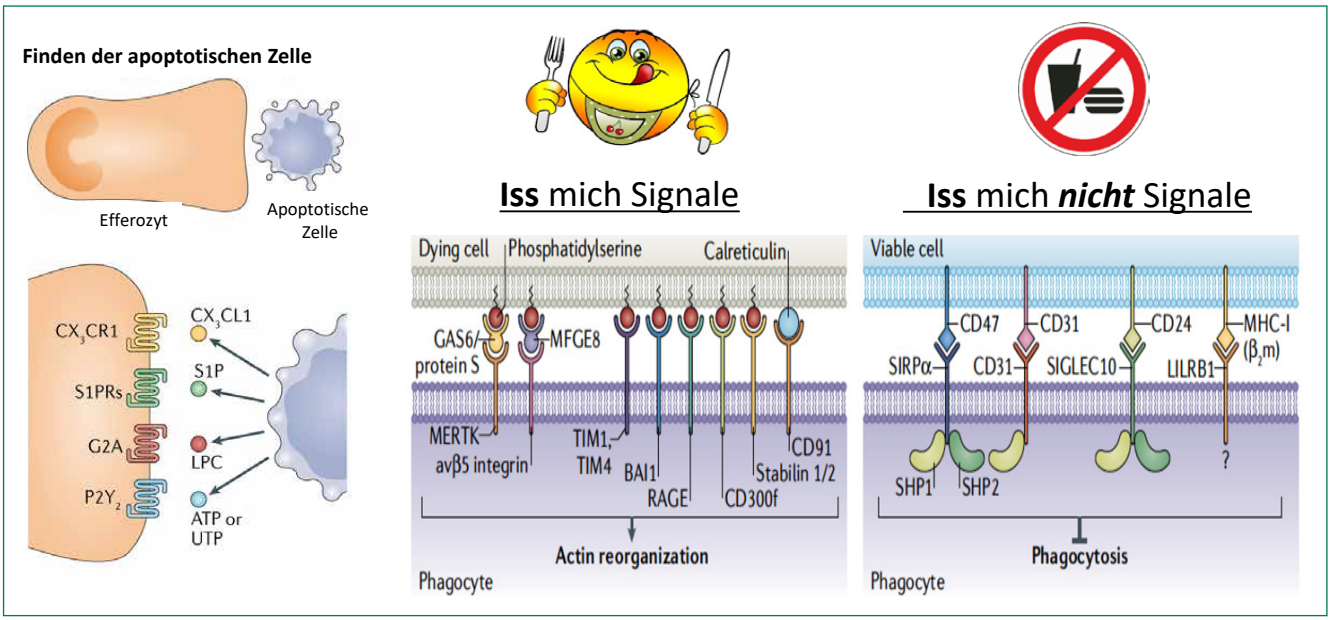


Abb. 1 *„Iss mich Signale" sind wesentliche Charakteristika für eine effektive Tumorkontrolle durch das zelluläre Immunstem. Viele Tumore sind in der Lage „Friss mich nicht" Signale zu generieren und entziehen sich so der Phagozytose oder der Efferozytose nach Apoptose. Hierdurch kann eine regelrechte Aktivierung des zellulären Immunsystems durch dendritische Zellen oder Makrophagen nicht mehr erfolgen [modfiziert nach: (21) und Doran AC, Yurdagul A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease. Nat Rev Immunol. 2020 Apr;20(4):254–267].*

mie (extern, intern) klassifiziert werden. Basierend auf Temperaturbereichen kann die Hyperthermie als Temperaturhyperthermie im moderaten Fieberbereich (39–40°C), leichte Temperaturhyperthermie (Hitzeschocktemperatur, 41–43 °C) und Thermoablation (zytotoxische Temperatur, > 43 °C) eingestuft werden. Die Hyperthermie mit magnetischen Nanopartikeln, die Kryo-Thermotherapie und die Photothermie sind neu entwickelte Behandlungsmethoden, die ebenfalls zur Kategorie der Hyperthermie gehören, aber noch nicht generell verfügbar sind und das Therapiespektrum in Zukunft erweitern könnten.

Hyperthermie und allgemeine Auswirkungen auf das Immunsystem

Das T-Zell-basierte Immunsystem reagiert häufig auf sogenannte Neoantigene, die als Folge einer akkumulierten DNA-Schädigung entstehen. Diese Schädigung wird auch als Tumormutationslast bezeichnet *[9, 10]*. Hyperthermie induziert direkt und indirekt DNA-Schäden und beeinflusst verschiedene DNA-Reparaturkaskaden dahingehend, dass Mutationen im Tumorgenom zur Produktion von Neoantigenen beitragen *[11]*. Hyperthermie schafft so eine Blockade von Reparaturmechanismen, die es der Tumorzelle erschweren, sich weiter zu teilen. Darüber hinaus kann Hyperthermie die DNA-Schädigung in Tumorstammzellen, die gegen die meisten klassischen Behandlungsschemata resistent sind und die Rezidivhäufigkeit signifikant erhöhen, fördern *[12]*. Die verstärkte Akkumulation irreversibler zellulärer DNA-Schäden unterstützt den Einsatz von Hyperthermie insbesondere als Ergänzung zur Behandlung mit Chemotherapie oder Bestrahlung *[13]*. Für die potentielle Initiierung einer Immunität löst jedoch nur ein immunogenes Merkmal, das durch den immunogenen Zelltod (ICD) definiert ist, eine Immunantwort aus. Der immunogene Zelltod ist gebunden an die gleichzeitige Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS, Typ I) und der Aktivierung von endoplasmatischem Retikulum Stress (ER-Stress, Typ II) *[14, 15]*. Hier spielen sogenannte „Eat me"-Signale eine wesentliche Rolle *[16–18]*. Leider exprimieren Tumore häufig „do not eat me" Signale an Ihrer Oberfläche, welche eine effektive Phagozytose und somit den immunogenen Zelltod hemmen (Abb. 1). Hier scheint vor allem die Interaktion zwischen CD47 und SIRPα eine wesentliche Rolle zu spielen. Der immunogene Zelltod hat sich als wichtiger Trigger für die Generierung einer tumorfeindlichen TME herausgestellt, da er die verschiedenen funktionellen, immunologisch aktiven Zellinfiltrate und Zytokine bereitstellt, die die Tumorzelldestruktion unterstützen *[15, 19]*. Obwohl häufig kontrovers diskutiert, scheint die Hyperthermie eine Art ICD-Induktor zu sein. Je nach Temperatur induziert Hyperthermie einen apoptotischen (41–43 °C) oder einen nekrotischen Zelltod (> 43°C, Bereich der Thermoablation) *[20]*. Über den Einfluss der Hyperthermie auf weitere, zelldestruierende komplexe Mechanismen wie Ferroptose, Pyroptose, Efferocytose oder Mikro-/Makropinozytose ist aktuell das Wissen noch nicht gereift, sie könnten aber in Zukunft für wesentliche Impulse in der Forschung und Therapie sorgen *[21]*. Die durch thermische Ablation induzierte

Nekrose ist ein pathologischer Zelltod, der eine immunogene Entzündungsreaktion hervorrufen kann *[22]*. Im Gegensatz zur Thermoablation kann die Hyperthermie im Fieberbereich nur die Fluidität und Stabilität der Zellmembran beeinflussen, die Zellmorphologie verändern und den intrazellulären Natrium-Kalzium-Spiegel beeinflussen *[23]*. Bei dieser Temperatur können jedoch die für eine immunogene Zellantwort benötigten Grundlagen geschaffen werden, da Hitzeschockreaktion und die ER-Belastung gleichzeitig auftreten. Es wurde postuliert, dass HSPs, die durch Hitzeschockreaktionen induziert werden, entweder die Aktivierung verringern oder den ER-Stress lindern, indem sie ein negatives Rückkopplungssystem der ungefalteten Proteinantwort (UPR) aktivieren, um eine übermäßige Aktivierung zu vermeiden und Tumorzellen sowohl vor Caspase-abhängiger als auch vor Caspase-unabhängiger Apoptose zu schützen, die durch oxidativen Stress ausgelöst wird *[24]*. Stieg die Temperatur in diesen Versuchen vom Fieberbereich (39–40°C) in den Thermoablationsbereich (41–43°C), kam es maßgeblich zu einem apoptotischen Zelltod der Tumorzellen. Neuere Studien deuten darauf hin, dass bestimmte Arten von Behandlungen, die die Apoptose von Tumorzellen induzieren, auch DAMPs freisetzen und ICD induzieren können. Schadensassoziierte molekulare Muster (Damage-associated molecular patterns, DAMPs) sind Moleküle in Zellen, die Bestandteil der angeborenen Immunantwort sind und von geschädigten oder absterbenden Zellen freigesetzt werden. Krebszellen, die dem immunogenen Zelltod (ICD) erliegen, exprimieren in der Regel Calreticulin (CRT) auf ihrer Oberfläche, was die Aufnahme von Zelldebris durch professionelle Phagozyten fördert und letztlich die Initiierung der Krebsimmunität unterstützt. CRT-Mutationen mit Funktionsverlust fördern also die Onkogenese nicht nur, weil sie die zelluläre Homöostase in gesunden Zellen beeinträchtigen, sondern auch, weil sie die natürliche und therapiebedingte Immunüberwachung gefährden. Weitere wesentliche Faktoren für den immunogenen Zelltod sind die Freisetzung von High Mobility Group Box 1 (HMGB1) und die Sekretion von Adenosintriphosphat (ATP), auf die in diesem Beitrag nicht näher eingegangen werden soll *[26]*. HMGB1, oder Amphoterin, ist ein Protein, das unter Stress und von abgestorbenen Zellen freigesetzt wird und als körpereigener Alarmstoff, also als DAMP, dient. Es ist normalerweise im Zellkern gelegen, kann aber unter oben genannten Bedingungen in das Zytoplasma wandern und über Vesikel auch nach extrazellulär sezerniert werden. Tatsächlich erhöhte die Hitzeschockkonditionierung von Krebszellen ihre CRT-Plasmamembrantranslokation und induzierte die Freisetzung des HMGB1-Proteins. Darüber hinaus waren sowohl die CRT, als auch die HMGB1-Mobilisierung, mit einer verstärkten Antigen-Kreuzpräsentation und einer Antigen-Zellreifung nach Hyperthermie im milden Temperaturbereich von 41–43°C assoziiert *[27, 28]*. Unter Berücksichtigung der ICD-assoziierten biologischen Ereignisse von ER-Stress, ROS und Apoptose und der damit einhergehenden erzeugten DAMPs kann die Hyperthermie als ICD-Induktor angesehen werden und somit eine vom Tumor induzierte, seinem Wachstum förderliche, in eine tumorfeindliche Mikroumgebung umwandeln *[26, 29]*.

Hyperthermie und Hitzeschockproteine

Hitzeschock-Proteine (HSPs) sind eine Gruppe von hochkonservierten Chaperonproteinen, die in einer Vielzahl von Tumorzellen synthetisiert werden. Chaperone sind Proteine, die in Zellen für eine Korrekte Faltung anderer komplexer Proteine zuständig sind. Zu diesen zählen unter anderem HSP70, HSP60, HSP90. Erhöhte HSPs sind bei den meisten Krebsarten in der Regel mit einer schlechten Prognose verbunden. Die überexprimierten HSPs nach Hyperthermie sind jedoch auch mit einer verstärkten Immunantwort verbunden. In Übereinstimmung mit dem Zusammenhang zwischen biologischen Ereignissen und Temperatur werden HSPs bei ca. 41 °C freigesetzt und erreichen bei 43 °C ein Maximum *[30]*. Lin et al. fanden heraus, dass die maximale extrazelluläre HSP-Synthese bei 43 °C lag, ebenso wie der maximale modulatorische Effekt auf die Tumorregression und die verringerte Metastasierungsrate. Wenn die Temperatur weiter erhöht wurde, nahm die HSP-Synthese ab, und die immunmodulatorische Wirkung der Hyperthermie wurde herunterreguliert *[31]*.

Hyperthermie und Antigen-Präsentation/ Priming

Es ist seit Jahren bekannt, dass milder thermischer Stress die Aktivitäten dendritischer Zellen (DCs) zur Kontrolle von Infektionen und Tumorwachstum reguliert *[32, 33]*. Die Aktivierung von APCs beeinflusst direkt die tumorspezifischen T-Zell-Antworten. Hyperthermie reguliert hauptsächlich „Phagozytose-Checkpoints", indem sie die immunogenen „Eat me"-Signale verstärkt und „Iss mich nicht"-Signale unterdrückt *[34]*. Darüber hinaus kann die Hyperthermie auch tolerogene (immunsuppresive) „Eat me"-Signale hemmen, indem sie unreife APCs und/oder APCs mit immunsuppressiven Phänotypen (M2-Makrophagen, N2-Neutrophile, myeloische Suppressorzellen) in einen relativ reifen Typ umwandelt *[35, 36]*. Diese Transformationen umfassen die Infiltration aktivierter Monozyten in die Tumormikroumgebung *[37]*, die Induktion unreifer DCs zur Differenzierung in reife DCs *[38]*, die Förderung der Makrophagenpolarisation zum M1-Typ, der proinflammatorische Wirkungen ausübt, und die Förderung der Freisetzung von Entzün-

dungsmediatoren *[39, 40]*. Studien deuten darauf hin, dass das bloße Erhitzen von Tumorzellen unreife DCs nicht ausreichend aktivieren kann. Nur wenn sowohl Tumorzellen als auch unreife DCs sequentiell mit Hyperthermie behandelt werden, können die unreifen DCs effektiv aktiviert werden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Reifung von DCs nicht nur von Gefahrensignalen durch HSPs abhängt, sondern auch von der Hyperthermie selbst und hat zur dendritischen Zelltherapie geführt *[41]*. In zwei weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Hyperthermie im Fieberbereich DCs von einem Ruhezustand in einen aktivierten Status überführt, indem sie die metabolische Reprogrammierung in ihnen fördert *[42, 43]*. Die Autoren postulierten, dass Hyperthermie die Expression des insulinähnlichen Wachstumsfaktor-bindenden Proteins 6 (IGFBP-6) und HSP70 erhöht. Konsekutiv wird hierdurch die Glykolyse gesteigert, die Aktivität der mitochondrialen Atmungskette und die daraus resultierende oxidative Phosphorylierung

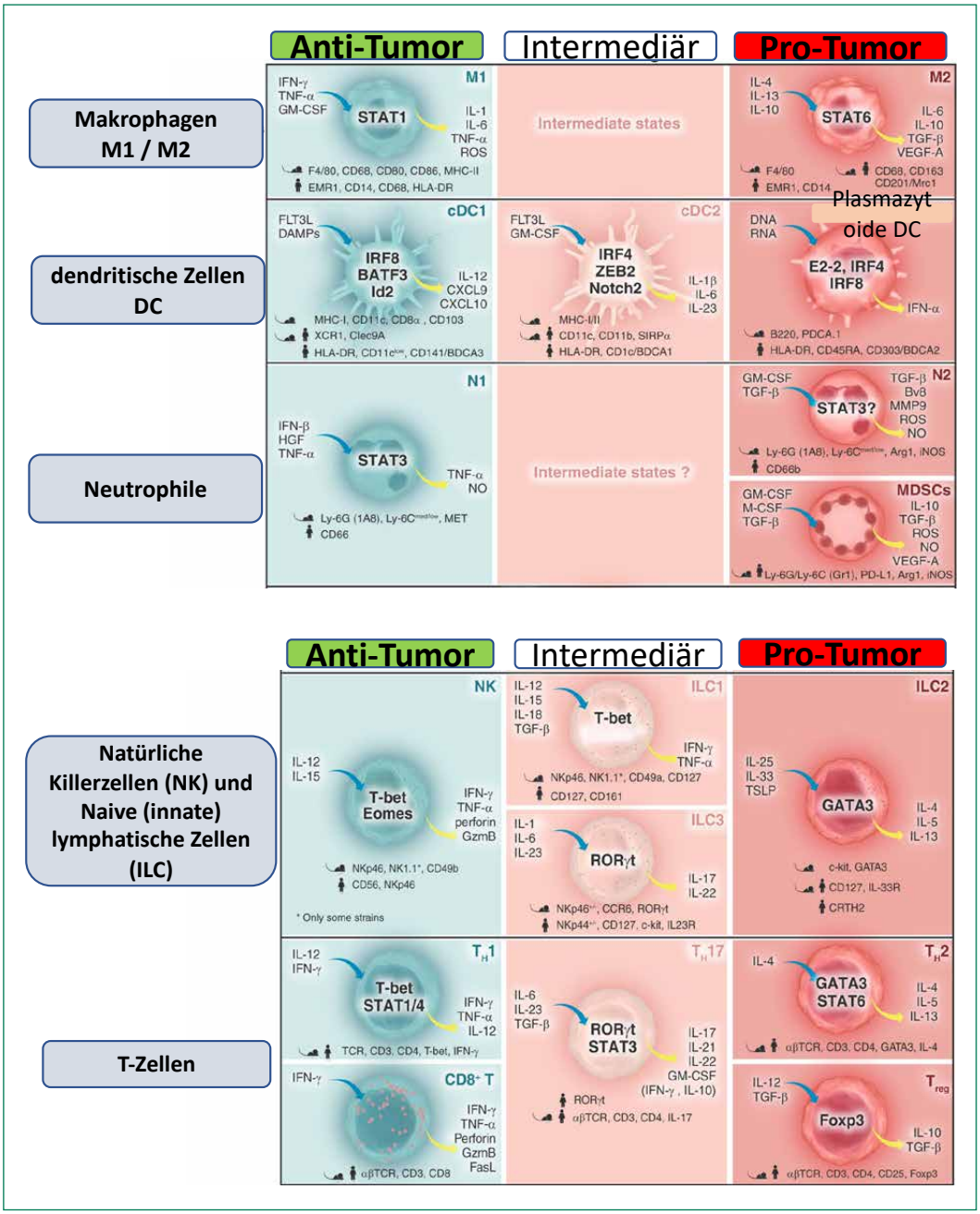


Abb. 2 *Tumormikroumgebung und Immunabwehr: Im Tumorstroma koexistieren Entzündungszellen welche je nach Umgebungsbedingungen entweder eine tumorzellhemmende Funktion haben, oder Promoter des Tumorwachstums sein können. Hier spielen Zytokine, Chemokine aber auch der Tumor selbst eine wesentliche Rolle. Viele Tumore generieren eine Tumormikroumgebung welche feindlich für das Immunsystem ist [modifiizert nach: Cell Research (2020) 30:562–563 https://doi.org/10.1038/s41422–020–0326–5].*

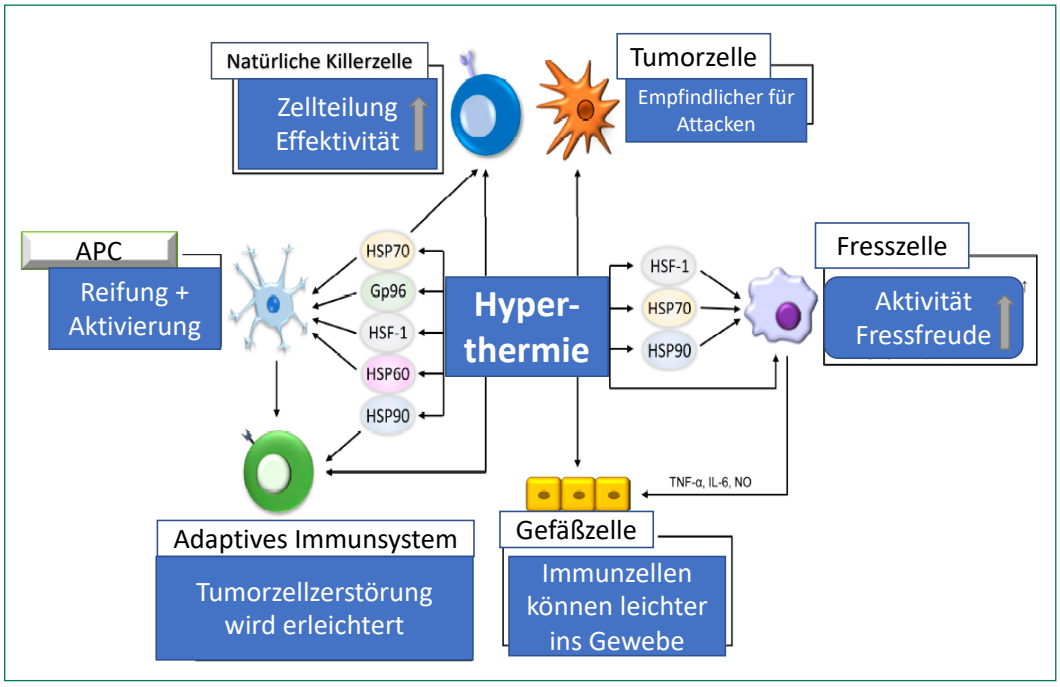


Abb. 3 *Auswirkungen der Hyperthermie auf das Immunsystem, Zusammenfassung*

(OxPhos) verringert und des Weiteren die Produktion von NO und ROS stimuliert.

Hyperthermie korrigiert eine dysfunktionale CD4-T-Zell-Immunantwort

CD4-T-Zellen weisen einen hohen Grad an Plastizität auf, um sich als Reaktion auf unterschiedliche Tumorumgebungen in Th1-, Th2-, Th17- und regulatorische T-Zellen (Tregs) zu differenzieren *[44, 54]*. Th1-Zellen üben zusammen mit ihren erzeugten Chemokinen eine ausgeprägte Anti-Tumor-Aktivität aus, indem sie die Bildung neuer Blutgefäße blockieren und die Rekrutierung tumortötender Immunzellen fördern. Intratumorale FoxP3 positive Tregs behindern eine wirksame Immunantwort gegen Krebs. Im Gegensatz zur Funktion von Tregs können Th17-Zellen prominente Kandidaten für die adoptive T-Zelltherapie sein *[46–48]*. Die funktionelle systemische CD4-T-Zell-Immunität ist essentiell für das Priming von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) sowie die Entwicklung von Gedächtnis-CTL *[49, 50]* (Abb. 2). Die Hyperthermie zeigte das Potenzial, eine dysfunktionale CD4-T-Zell-Immunantwort zu korrigieren, indem CD4-T-Zellen zu Th1 driften und Treg-Zellen in Th17-Zellen umgewandelt werden, um eine günstige TME zu rekonstituieren. Die durch die Hyperthermie induzierte Reifung von dendritischen Zellen ist eine Voraussetzung für die weitere Differenzierung von CD4-T-Zellen *[39, 51]*. Neben der Hyperthermie im Fieberbereich (39–40 °C) hemmt sie das Th2- und Treg-Wachstum, induziert die Th1- und Tc1-Proliferation der Milz und fördert die Th1-Zell-assoziierte Sekretion von IL-2, IFN-γ und TNF-α *[52]*. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Strahlentherapie mit Hyperthermie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie die Tumormikroumgebung und das Th1/Th2-Verhältnis reguliert *[53]*. Hyperthermie bei 41°C für 30 min. induziert intra-tumoral die Bildung inflammatorischer Zytokine und Chemokine, welche zu einer vermehrten Extravasation von Immmunzellen in das Tumorgewebe führt *[54]*. Insbesondere erhöht eine leichte Hyperthermie die Expression von L-Selektin, P-Selektin und interzellulärem Zelladhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) in der Gefäßwand und treibt die Produktion einer Reihe von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen (d.h. Interleukin-1β, IL-6, IL-8, IL-10 und CCL22) voran *[55–58]*. Diese inflammatorischen Zytokine und Chemokine wirken in mehreren diskreten Schritten, unter anderem auch über eine Hyperperfusion des Gewebes. In letzter Konsequenz kommt es zu einer vermehrten Extravasation von Lymphozyten in die Mikroumgebung des Tumors und nach Ausbildung eines chemotaktischen Gardienten zu einer Effektivität.

Schlussfolgerung

Die Hyperthermie verändert nachhaltig die immunologische Reaktivität des Tumorzellstromas. Durch die Bereitstellung von Gefahrensignalen, die Reduktion einer hypoxischen Tumorumgebung, die Rekrutierung und Umprogrammierung von Immunzellen in die TME, Veränderung der Gefäßstrukturen *[59]* und der wärmeinduzierten Hyperperfusion des Tumorstromas ist die Hyperthermie an mehreren Schritten bei der Regulierung von Signal-

wegen im Krebs-Immunitätszyklus beteiligt (Abb. 3). Die immunmodulatorische Wirkung macht die Hyperthermie nicht nur zu einer Behandlung, die in der Lage ist, in einem multimodalen Ansatz therapeutisch positive Effekte in der Krebstherapie zu generieren. Eine Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erhöht nachweislich die Effektivität der Behandlung. Zudem ist aus Tumor-immunbiologischer Sicht die Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, Multikinase-Rezeptor-Antagonisten/small molecules und die Kombination mit Anti-Angiogenese Inhibitoren im Rahmen einer Ziel-gerichteten individuellen Therapie, insbesondere auch unter Einsatz komplementär-onkologischer Verfahren, ein vielsprechender Ansatz, um die Effektivität einer Tumortherapie zu erhöhen. Sollte es gelingen, über die Schulmedizin den Zugang zu größeren prospektiven Studien Level A zu schaffen, hätte man auch hinsichtlich sogenannter Leitlinien die Möglichkeit, sich in diesen zu etablieren.

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

[1] *Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. Cancer Lett. 2017 Feb 28;387:61–68*
[2] *Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013 Jul 25;39(1):1–10*
[3] *Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, et al. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res. 2015 Jun 1;75(11):2139–45*
[4] *Osipov A, Saung MT, Zheng L et al.. Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immune escape. J Immunother Cancer. 2019 Aug 22;7(1):224*
[5] *Wang Y, Deng W, Li N, Neri S. et al. Combining Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment: Current Challenges and Future Directions. Front Pharmacol. 2018 Mar 5;9:185*
[6] *Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Zet al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2018 May;15(5):325–340*
[7] *Repasky EA, Evans SS, Dewhirst MW. Temperature matters! And why it should matter to tumor immunologists. Cancer Immunol Res. 2013 Oct;1(4):210–6*
[8] *Coley WB. The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas American Journal of the Medical Sciences. (1893). 10: 487–511*
[9] *Germano G, Lamba S, Rospo G et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. Nature. 2017 Dec 7;552(7683):116–120*
[10] *Schumacher TN, Scheper W, Kvistborg P. Cancer Neoantigens. Annu Rev Immunol. 2019 Apr 26;37:173–200*
[11] *Mantso T, Goussetis G, Franco R et al. Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in DNA damage-based cancer therapies. Semin Cancer Biol. 2016 Jun;37–38:96–105*
[12] *Oei AL, Vriend LEM, Krawczyk PM et al. Targeting therapy-resistant cancer stem cells by hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2017 Jun;33(4):419–427*
[13] *Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care. Semin Oncol. 2014 Dec;41(6):714–29*
[14] *Radogna F, Diederich M. Stress-induced cellular responses in immunogenic cell death: Implications for cancer immunotherapy. Biochem Pharmacol. 2018 Jul;153:12–23*
[15] *Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2012 Dec;12(12):860–75*
[16] *Garg AD, Krysko DV, Verfaillie T et al. A novel pathway combining calreticulin exposure and ATP secretion in immunogenic cancer cell death. EMBO J. 2012 Mar 7;31(5):1062–79*
[17] *Panaretakis T, Kepp O, Brockmeier U et al. Mechanisms of pre-apoptotic calreticulin exposure in immunogenic cell death. EMBO J. 2009 Mar 4;28(5):578–90*
[18] *Nagata S, Tanaka M. Programmed cell death and the immune system. Nat Rev Immunol. 2017 May;17(5):333–340*
[19] *Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. Cell Death Differ. 2014 Jan;21(1):39–49*
[20] *Diederich CJ. Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: overview of technology and clinical implementation. Int J Hyperthermia. 2005 Dec;21(8):745–53*
[21] *Boada-Romero E, Martinez J, Heckmann BL et al. The clearance of dead cells by efferocytosis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Jul;21(7):398–414*
[22] *Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. Nat Rev Immunol. 2008 Apr;8(4):279–89*
[23] *de Andrade Mello P, Bian S et al.. Hyperthermia and associated changes in membrane fluidity potentiate P2X7 activation to promote tumor cell death. Oncotarget. 2017 Jun 21;8(40):67254–67268*
[24] *Homma T, Fujii J. Heat stress promotes the down-regulation of IRE1κin cells: An atypical modulation of the UPR pathway. Exp Cell Res. 2016 Nov 15;349(1):128–138*
[25] *Pallepati P, Averill-Bates D. Mild thermotolerance induced at 40 degrees C increases antioxidants and protects HeLa cells against mitochondrial apoptosis induced by hydrogen peroxide: Role of p53. Arch Biochem Biophys. 2010 Mar 15;495(2):97–111*
[26] *Wang Q, Ju X, Wang J, Fan Y et al.. Immunogenic cell death in anticancer chemotherapy and its impact on clinical studies. Cancer Lett. 2018 Dec 1;438:17–23*

[27] *Aguilera R, Saffie C, Tittarelli A et al. Heat-shock induction of tumor-derived danger signals mediates rapid monocyte differentiation into clinically effective dendritic cells. Clin Cancer Res. 2011 Apr 15;17(8):2474–83*

[28] *Shi H, Cao T, Connolly JE, Monnet L et al. Hyperthermia enhances CTL cross-priming. J Immunol. 2006 Feb 15;176(4):2134–41*

[29] *Adkins I, Fucikova J, Garg AD et al. Physical modalities inducing immunogenic tumor cell death for cancer immunotherapy. Oncoimmunology. 2015 Jan 7;3(12):e968434*

[30] *Ito A, Fujioka M, Tanaka K et al. Screening of cytokines to enhance vaccine effects of heat shock protein 70-rich tumor cell lysate. J Biosci Bioeng. 2005 Jul;100(1):36–42*

[31] *Lin FC, Hsu CH, Lin YY. Nano-therapeutic cancer immunotherapy using hyperthermia-induced heat shock proteins: insights from mathematical modeling. Int J Nanomedicine. 2018 Jun 19;13:3529–3539*

[32] *Ostberg JR, Repasky EA. Emerging evidence indicates that physiologically relevant thermal stress regulates dendritic cell function. Cancer Immunol Immunother. 2006 Mar;55(3):292–8*

[33] *Knippertz I, Stein MF, Dörrie J et al.. Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies. Int J Hyperthermia. 2011;27(6):591–603*

[34] *Feng M, Jiang W, Kim BYS et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2019 Oct;19(10):568–586*

[35] *Garg AD, Romano E, Rufo N et al. Immunogenic versus tolerogenic phagocytosis during anticancer therapy: mechanisms and clinical translation. Cell Death Differ. 2016 Jun;23(6):938–51*

[36] *Dudek AM, Martin S, Garg AD et al. Immature, Semi-Mature, and Fully Mature Dendritic Cells: Toward a DC-Cancer Cells Interface That Augments Anticancer Immunity. Front Immunol. 2013 Dec 11;4:438*

[37] *Kubes J, Svoboda J, Rosina J et al. Immunological response in the mouse melanoma model after local hyperthermia. Physiol Res. 2008;57(3):459–465*

[38] *Zhu J, Zhang Y, Zhang A, He K et al. Cryo-thermal therapy elicits potent anti-tumor immunity by inducing extracellular Hsp70-dependent MDSC differentiation. Sci Rep. 2016 Jun 3;6:27136*

[39] *Liu P, Jia S, Lou Y et al. Cryo-thermal therapy inducing M1 macrophage polarization created CXCL10 and IL-6-rich pro-inflammatory environment for CD4+ T cell-mediated anti-tumor immunity. Int J Hyperthermia. 2019;36(1):408–420*

[40] *He K, Jia S, Lou Y et al. Cryo-thermal therapy induces macrophage polarization for durable anti-tumor immunity. Cell Death Dis. 2019 Mar 4;10(3):216*

[41] *Matsumoto K, Yamamoto N, Hagiwara S et al. Optimization of hyperthermia and dendritic cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 2011 Jun;25(6):1525–32*

[42] *Menga M, Trotta R, Scrima R et al. Febrile temperature reprograms by redox-mediated signaling the mitochondrial metabolic phenotype in monocyte-derived dendritic cells. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Mar;1864(3):685–699*

[43] *Liso A, Capitanio N, Gerli R et al. From fever to immunity: A new role for IGFBP-6? J Cell Mol Med. 2018 Oct;22(10):4588–4596*

[44] *Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. Immunity. 2009 May;30(5):646–55*

[45] *Wan YY. Multi-tasking of helper T cells. Immunology. 2010 Jun;130(2):166–71*

[46] *Kim HJ, Cantor H. CD4 T-cell subsets and tumor immunity: the helpful and the not-so-helpful. Cancer Immunol Res. 2014 Feb;2(2):91–8*

[47] *Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 15;12(4):298–306*

[48] *Najafi S, Mirshafiey A. The role of T helper 17 and regulatory T cells in tumor microenvironment. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2019 Feb;41(1):16–24*

[49] *Zuazo M, Arasanz H, Bocanegra A et al. Systemic CD4 immunity: A powerful clinical biomarker for PD-L1/PD-1 immunotherapy. EMBO Mol Med. 2020 Sep 7;12(9):e12706*

[50] *Zuazo M, Arasanz H, Fernández-Hinojal G et al. Functional systemic CD4 immunity is required for clinical responses to PD-L1/PD-1 blockade therapy. EMBO Mol Med. 2019 Jul;11(7):e10293*

[51] *Liu K, He K, Xue T, et al. The cryo-thermal therapy-induced IL-6-rich acute pro-inflammatory response promoted DCs phenotypic maturation as the prerequisite to CD4+ T cell differentiation. Int J Hyperthermia. 2018 May;34(3):261–272*

[52] *Du G, Liu Y, Li J et al. Hypothermic microenvironment plays a key role in tumor immune subversion. Int Immunopharmacol. 2013 Oct;17(2):245–53*

[53] *Hong M, Jiang Z, Zhou YF. Effects of thermotherapy on Th1/Th2 cells in esophageal cancer patients treated with radiotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(5):2359–62*

[54] *Newton JM, Flores-Arredondo JH, Suki S et al.. Non-Invasive Radiofrequency Field Treatment of 4T1 Breast Tumors Induces T-cell Dependent Inflammatory Response. Sci Rep. 2018 Feb 22;8(1):3474*

[55] *Chen Q, Fisher DT, Kucinska SA et al. Dynamic control of lymphocyte trafficking by fever-range thermal stress. Cancer Immunol Immunother. 2006 Mar;55(3):299–311*

[56] *Chen Q, Appenheimer MM, Muhitch JB et al. Thermal facilitation of lymphocyte trafficking involves temporal induction of intravascular ICAM-1. Microcirculation. 2009 Feb;16(2):143–158*

[57] *Evans SS, Wang WC, Bain MD et al. Fever-range hyperthermia dynamically regulates lymphocyte delivery to high endothelial venules. Blood. 2001 May 1;97(9):2727–33*

[58] *Chen Q, Fisher DT, Clancy KA et al. Fever-range thermal stress promotes lymphocyte trafficking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. Nat Immunol. 2006 Dec;7(12):1299–308*

[59] *Cheng Y, Weng S, Yu L et al. The Role of Hyperthermia in the Multidisciplinary Treatment of Malignant Tumors. Integr Cancer Ther. 2019 Jan-Dec;18:1534735419876345*

Stellenwert der hochdosierten intravenösen Vitamin-C-Gabe in der Tumortherapie

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

L-Ascorbinsäure (Vitamin C) hat in der Behandlung von Tumorerkrankungen beim Menschen in den letzten Jahren immer mehr an Aufmerksamkeit gewonnen. Verschiedene experimentelle Studien haben gezeigt, dass vor allem pharmakologische Dosen von Vitamin C allein in der Tumortherapie durchaus sehr effektiv sind. Dies vor allem auch in Kombination mit einer Immun-/Chemotherapie oder Bestrahlung sowie in der Kombination mit einer Ziel-gerichteten Tumortherapie. Die zytotoxischen Eigenschaften hoher Dosen an Vitamin C in Tumorzellen scheint mit einer übermäßigen Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und der daraus resultierenden Unterdrückung der Energiegewinnung im Glukosestoffwechsel zusammenzuhängen. Grund hierfür ist, dass Tumorzellen eine stark gesteigerte aerobe Glykolyse aufweisen. Diese liefert schnell ATP (Adenosin-5'-triphosphat). Hierzu bedarf es einer stark erhöhten Aufnahme von Glukose in die Tumorzelle, die durch die hochregulierte Expression ihrer Glukosetransporter wie GLUT1, GLUT3 und GLUT4 ermöglicht wird. Diese Proteine sind vor allem zuständig für den transmembranösen Transport der oxidierten Form von Vitamin C, Dehydroascorbat (DHA). Hieraus resultiert eine bevorzugte Aufnahme von DHA in die Tumorzellen. Intrazellulär wird DHA schnell zu Vitamin C reduziert, welches dann mit vielen enzymatischen Prozessen wie Monoxygenasen, Dioxygenasen und Hydroxylasen interagiert und zahlreiche Stoffwechselprozesse moduliert werden. Vitamin C hat auch das Potenzial, andere Stoffwechselsystemen in Tumorzellen zu beeinflussen. Dies betrifft insbesondere auch die Reduktion von Eisen(III) zu Eisen(II) in zahlreichen zellulären Metalloenzymen. Unter den eisenabhängigen Dioxygenasen sind Prolylhydroxylasen, die auf die Hypoxie-induzierbaren Faktoren HIF-1/HIF-2 und auf Histon- und DNA-Demethylasen abzielen. Diese werden auch durch epigenetische Faktoren beeinflusst. Es sei in diesem Zusammenhang auch auf den Beitrag von Herrn Kurt Mosetter in diesem Heft verwiesen, welcher in hervorragender Weise die physiologische Rolle von Vitamin C in der Sportmedizin und bei entzündlichen Prozessen im Körper herausgearbeitet hat.

Physiologische Rolle von Vitamin C im Körper

Vitamin C ist eine wasserlösliche organische Verbindung, die als Ascorbinsäure (AA) oder, in seiner oxidierten Form, als Dehydroascorbinsäure (DHA) bezeichnet wird. Beim Menschen sind sowohl Vitamin C, wie auch DHA, Cofaktoren für viele biochemische Reaktionen. Grundsätzlich fungieren sie intrazellulär als Elektronendonatoren. Seit der Entdeckung seiner „a-scorbinischen" oder Anti-Skorbut-Aktivität ist bekannt, dass es für die Bildung von Bindegewebe (Kollagen), Knochen, Haut, Zahnfleisch und Zähnen notwendig ist. Hier ist Vitamin C ein wichtiger Cofaktor für die Hydroxylierung von Prolyl- und Lysylresten in Kollagen. Vitamin C trägt auch zur normalen Funktion des Cholesterinstoffwechsels, der Synthese von Carnitin und der Hydroxylierung von Steroiden bei *[1]*. Darüber hinaus wird es für die Synthese von Serotonin und die Umwandlung von Dopamin in Noradrenalin benötigt. Dies führt zu einer Verringerung von Müdigkeits- und Erschöpfungssymptomen und fördert kognitive Leistungen. Nicht zuletzt verbessert Vitamin C die enterale Resorption von Eisen, insbesondere aus pflanzlichen Lebensmitteln, und scheint dazu beizutragen, das Immunsystem nach schwerem Training zu stärken. Für weitere Ausführungen verweise ich hier auf den in diesem Sonderheft zu lesenden exzellenten Beitrag von Herrn Dr. Kurt Mosetter. Als Elektronendonator wurde Vitamin C zunächst als Antioxidans berühmt. Als Antioxidans kann Vitamin C freie Radikale wie reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS) abfangen. Neben der direkten Neutralisation freier Sauerstoffradikale ist Vitamin C entscheidend für die Regeneration anderer antioxidativer Mikronährstoffe, wie z. B. Vitamin E. Dies macht Vitamin C zu einem wichtigen Redoxknoten, insbesondere in Verbindung mit Glutathion, Tocopherol und Thioredoxin (Abb. 1) *[2]*. In den letzten Jahren hat sich jedoch das Verständnis um die Wirkung von Vitamin C im Körper deutlich erweitert. Es hat sich gezeigt, dass Vitamin C auch wichtige intrazelluläre Signaltransduktionswege moduliert. Es scheint dabei ein wichtiger Cofaktor für Enzyme zu sein, welche die

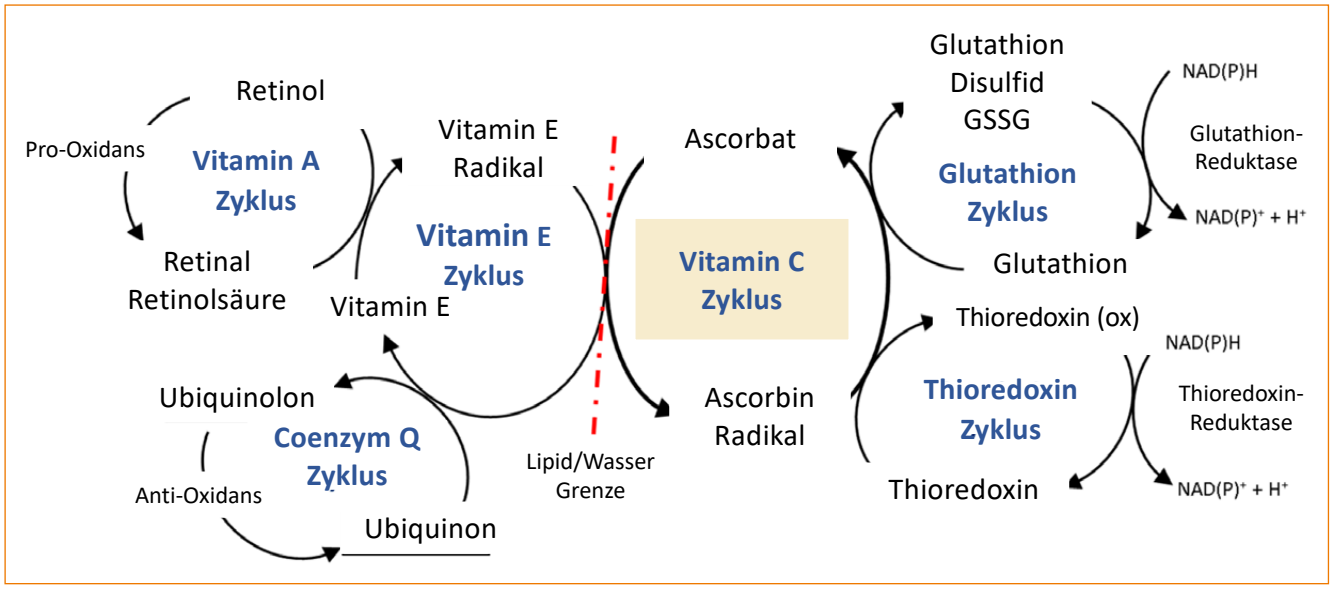


Abb. 1 *Die zentrale Rolle von Vitamin C im komplexen Redoxsystem (modif. nach Gegotek A et al.: [92])*

Aktivität von zentralen Transkriptionsfaktoren regulieren. Hierzu zählen insbesondere der Hypoxie-induzierbare Faktor-1α (HIF-1α), der nukleärer Faktor kappa-Leichtkettenverstärker aktivierter B-Zellen (NF-κB) und der Tumor-Nekrose Faktor alpha (TNF-α). Diese stehen in Zusammenhang mit physiologischen oder pathologischen Umweltbedingungen wie Sauerstoffmangel oder Entzündung, werden aber auch in Tumorzellen aktiviert *[3]*. Im Tumorgewebe haben diese Faktoren einen wesentlichen Einfluss auf die Tumormikroumgebung (TME) und schaffen somit ein, für das körpereigene Immunsystem, feindliches Mikromillieu. Neuere Erkenntnisse deuten darüber hinaus darauf hin, dass Vitamin C das epigenetische Programm von Zellen beeinflussen kann. Es ist an Enzymreaktionen beteiligt, die Histon- und DNA-Methylierungsmuster als Reaktion auf äußere Einflüsse wie Stress, Krankheit oder Ernährung verändern. Mittlerweile ist bekannt, dass hohe pharmakologische Dosen von Vitamin C eine pro-oxidative Wirkung zu haben scheinen (Abb. 2 und 3).

Nahrungsaufnahme

Ähnlich wie Meerschweinchen und Menschenaffen verfügt der Mensch über ein mutationsbedingt, inaktiviertes L-Gluconolacton-Oxidase-Gen (GULO). GULO kodiert für das Enzym, welches den letzten Schritt in der Biosynthese von Vitamin C katalysiert *[4]*. Vitamin C ist aus diesem Grunde ein essentieller Mikronährstoff für den Menschen. Die empfohlene Zufuhr von Vitamin C beim gesunden Menschen hängt vom Alter und, ab der Pubertät, auch vom Geschlecht ab. Für Säuglinge und Kinder unter 4 Jahren beträgt die empfohlene Verzehrmenge 20 mg pro Tag, für 13- bis 15-Jährige 85 mg pro Tag. Bei Männern zwischen 15 und 25 Jahren liegt die empfohlene Tagesdosis bei

Anti-oxidative Aktivität - orale Zufuhr

- Elektronendonator
- Antioxidans
- Radikalfänger: ROS und RNS
- Peroxidation von LDL, senkt LDL
- Reduziert oxidativen Stress im Gehirn
- schützt Neutrophile vor ROS
- Regeneration anderer Antioxidantien
  - ➢ Glutathion, Vitamin E, Thioredoxin

Pro-oxidative Aktivität – hoch dosiert i.v.

- reduzierende Eigenschaften von Ascorbat
  - – Fe^{3+} zu Fe^{2+}
  - – Cu^{2+} zu Cu^{+}



- Verstärkung der pro-oxidativen Effekte dieser Metalle
- erleichterte Bildung von ROS/RNS, H_2O_2, Superoxiden und hoch reaktiven Oxidantien
- Hydroxylradikal-Fenton-Reaktion

Abb. 2 *Biochemische Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Vitamin-C-Zufuhr. Während eine orale Zufuhr von Vitamin-C-Wirkspiegel im Körper erzielt, die vor allem antioxidative Eigenschaften von Vitamin C entfalten, führt eine intravenöse Zufuhr von Vitamin C zur Plasmaspiegeln, die für eine kurze Zeit prooxidative Effekte zur Folge haben, welche zu einer Destabilisierung von insbesondere Tumorzellen führen und so effektiv in der Tumortherapie sind. Dies insbesondere auch in Kombination mit einer Radio-/Chemo-/Immun- oder zielgerichteten Therapie (z. B. PARP/TKI-Inhibitor).*

105 mg, bei Frauen bei 90 mg. Im späteren Erwachsenenalter (25 bis < 51 Jahre) beträgt die empfohlene tägliche Vitamin-C-Zufuhr 95 mg bei Frauen und 110 mg bei Männern. Ab dem vierten Monat sollten Schwangere tägliche 105 mg und stillende Frauen 125 mg Vitamin C zu sich nehmen. Aufgrund der Bildung freier Radikale durch ein Fumatorium wird weiblichen Rauchern die Einnahme von 135 mg pro Tag und männlichen Rauchern 155 mg pro Tag empfohlen *[5]*. Vitamin C ist im Plasma gesunder Menschen in einer Konzentration von etwa 50–100 µM im Blutkreislauf vorhanden *[6]*. Die Aktivität verschiedener Transporter für reduzierte oder oxidierte Formen von Vitamin C vermitteln die Aufnahme von Vitamin C aus dem Blut in die Zellen des Körpers. Man unterscheidet die natriumabhängigen Vitamin C Transporter (SVCT 1 und 2) für den transmembranösen Transport von Vitamin C in die Zelle von den Glukosetransportern (GLUT1, 3 und 4), die für die Aufnahme von DHA verantwortlich sind *[7, 8]*. Die Aufnahme von Vitamin C über die Nahrung führt zu niedrigeren Vitamin-C-Spiegeln im Plasma als die intravenöse Injektion. Wenn Vitamin C nicht in die Zelle aufgenommen werden kann, wird es in 2,3-L-Diketogulonat umgewandelt, das weiter zu Oxalat, CO_2 und L-Erythrulose abgebaut wird. Oral werden ca. 70–90 % des Vitamin C resorbiert. Bei der oralen Zufuhr von Dosen über 1 g reduziert sich die Resorption auf 50 % und es erfolgt eine schnelle Ausscheidung über den Urin, um die Plasmaspiegel konstant zu halten *[9]*.

Toxizität

Für Vitamin C sind keine Hypervitaminosen bekannt. Hohe Dosen können zu Magen-Darm-Beschwerden, wie z. B. Durchfall, führen. Es gibt aber auch Menschen, die ein erhöhtes Risiko für Vitamin C-Nebenwirkungen haben. Dazu gehören Personen mit Nierenschäden, Personen mit einer Veranlagung zu Harn- oder Nierensteinen, Glukose-6 Phosphat Dehydrogenase (G6PDH)-Mangel oder mit Eisenverwertungsstörungen (Hämochromatose, Hämosiderose, Thalassaemia major). Aber auch bei ihnen kann eine Aufnahme von bis zu 1 g pro Tag oral ohne schädliche Nebenwirkungen toleriert werden *[10–12]*.

Vitamin C und Hypoxie-induzierbare Faktoren (HIF)

Die meisten soliden Tumoren weisen hypoxische Regionen in Ihrer Tumormikroumgebung auf. Dies entstehen, unter anderem, als Folge einer eingeschränkten Blutversorgung. Um unter hypoxischen Stressbedingungen zu überleben, aktivieren Tumorzellen wichtige Anpassungsmechanismen. Eine klinische Konsequenz dieser metabolischen Reprogrammierung der Tumorzellen ist u.a. eine erhöhte Aggressivität des Tumors, welches sich in Therapieresistenz und in einem vermindertem Überleben der Patienten äußert. Entscheidende Mediatoren der hypoxischen Antwort sind die Transkriptionsfaktoren HIF-1 und HIF-2. Zusammen regulieren diese Faktoren die Expression von Hunderten von Genen, die die Angiogenese, die Glukoseaufnahme, den anaeroben Stoffwechsel und die Zellmotilität hochregulieren *[13]*. Intrazelluläres

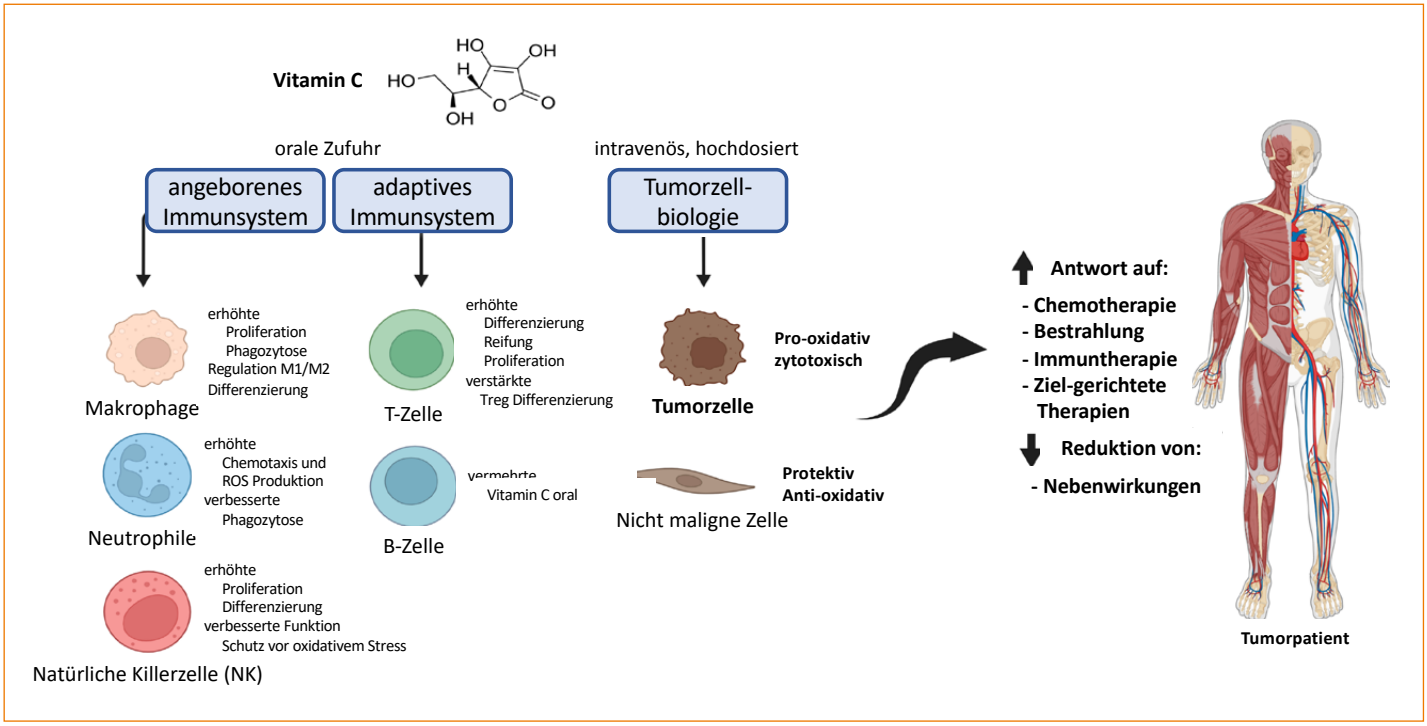


Abb. 3 *Differenzierter Einfluss von Vitamin C auf das Immunsysten und in der Tumorbiologie (modif. nach Zacher A et al.: [91])*

Vitamin C ist in der Lage, die transkriptionelle Aktivität von HIF-1 und HIF-2 zu unterdrücken. Ursächlich hierfür scheint die Stimulation des HIF-1-Abbaus durch Vitamin C unter normoxischen oder leicht hypoxischen Bedingungen zu sein. Dies wird durch die Aktivität eisenabhängiger Dioxygenasen vermittelt, die kritische Prolin- und Asparaginsäure-Reste in der HIF-1α-Untereinheit hydroxylieren *[14, 15]*. Vitamin C in physiologischen Konzentrationen unterdrückte signifikant die HIF-1α-Spiegel und die Expression von HIF-1-Transkriptionszielen in Tumorzelllinien *[16]*. Die Konzentration von intrazellulärem Vitamin C kann jedoch für eine effektive HIF-1-Kontrolle in vielen aggressiven Krebsarten suboptimal sein *[16–18]*. Durch eine intravenöse Verabreichung pharmakologischer Dosen von Vitamin C kann dieser relative Mangel ausgeglichen werden.

Vitamin C und GLUT-Verknüpfungen

Die metabolische Reprogrammierung aller transformierten Zellen ist mit einer Überexpression von Glukosetransportern (GLUT) wie GLUT1, GLUT3 oder GLUT4 verbunden. GLUT- und Glykolyse-Gene werden auch durch HIF-1 als Teil der zellulären Anpassung an die nährstoffarmen und hohen Wachstumsbedingungen hochreguliert. So steigt die Glukoseaufnahme und der glykolytische Stoffwechsel bei Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen *[19]*. Interessanterweise wird der transmembranöse Transport der oxidierten Form von Vitamin C, DHA, durch GLUT-Transporter vermittelt *[20–23]*. In normalen Zellen ist es unwahrscheinlich, dass GLUTs eine große Rolle bei der Aufnahme von Vitamin C spielen, da sie bei normaler Expression von GLUT mit viel höheren Glukosekonzentrationen konkurrieren. Die Überfülle an GLUT-Transportern auf Tumorzellen verringert die kompetitiv hemmende Wirkung von Glukose und ermöglicht eine höhere Akkumulation von intrazellulärem Vitamin C durch die Aufnahme von DHA *[24]*. Unabhängig vom Glukosespiegel ist eine hohe Expression von GLUT-Transportern mit einem effizienteren Transport von Vitamin C in die Zellen verbunden. So könnten sowohl SVCT1/2- als auch GLUT-Transporter zusammenarbeiten, um die intrazelluläre Vitamin C-Konzentration in Tumorzellen zu erhöhen. Eine Herunterregulierung des SVCT-Spiegels durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus *[25]* und ein häufiges Vorhandensein des alternativen, inaktiven Transkripts des weit verbreiteten SVCT2 *[26]* verringert die Bedeutung dieses Transportersystems für die Vitamin C-Aufnahme durch viele maligne Zelltypen zugunsten von GLUTs. Zudem scheinen genetische Varianten bei SVCT einen wesentlichen Einfluss auf die transmembranöse Resorption von Vitamin C zu spielen. Dies ist organspezifisch *[27]*. Die erhöhte Fähigkeit von GLUT-überexprimierenden Tumorzellen bietet die Möglichkeit, diese selektiv intrazellulär mit Vitamin C zu überladen. Dieses Konzept wurde direkt in der Untersuchung von Darmkrebszellen getestet, die GLUT1 aufgrund des Vorhandenseins aktivierender Mutationen in KRAS (Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) oder BRAF (B-Raf proto-oncogene, serin/threonin kinase) Onkogenen überexprimieren *[28]*. Die Autoren konnten zeigen, dass hohe Dosen von Vitamin C selektiv Darmkrebszellen abtöteten, die BRAF und KRAS mutiert sind, da hierdurch DHA über GLUT1 vermehrt in die Zelle geschleust wird. Eine hohe DHA-Aufnahme verursachte einen starken oxidativen Stress als Folge der intrazellulären Reduktion von DHA zu Vitamin C und der damit verbundenen Erschöpfung von u.a. Glutathion. Der Anstieg der ROS führte zu einer Inaktivierung des essentiellen glykolytischen Enzyms GAPDH (Glyceroldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase), was zur Energiekrise und zum Zelltod führte (Abb. 4). Insgesamt etablierte diese bahnbrechende Studie eine mechanistische Begründung für die therapeutische Anwendung hoher Vitamin-C-Dosen bei Krebserkrankungen mit zwei häufig mutierten Onkogenen. Weitere experimentelle Studien, die in einem Magenkrebsmodell durchgeführt wurden, zeigten ebenfalls, dass Zellen mit hoher GLUT1-Expression empfindlicher auf eine Vitamin-C-Behandlung reagierten als Zellen mit niedriger GLUT1-Expression *[29]*. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einem Beitrag von GLUTs zum Vitamin-C-Transport in die Zellen. Eine höhere Vulnerabilität von GLUT1 überexprimierenden Tumorzellen ist möglicherweise nicht ausschließlich auf eine höhere intrazelluläre Akkumulation von Vitamin C zurückzuführen, da eine größere Glykolyseabhängigkeit oder eine Modulation enzymatischer Aktivitäten, die mit einer vermehrten GLUT1-Expression assoziiert sind, eine signifikante Rolle bei der Vitamin-C-Sensitivität spielen könnte. Die Fähigkeit von hochdosiertem Vitamin C, welches intrazellulär als Pro-Oxidans wirkt, kann nämlich auch darauf zurückzuführen sein, dass es Eisen^{3+} und Cu^{2+} effektiv zu reduzieren vermag. Dies führt zu einer erhöhten Produktion von Hydroxylradikalen in der Fenton-Reaktion zwischen Fe^{2+}/Cu und H_2O_2 *[30, 31]*.

In-vitro-Daten und Daten aus Tiermodellstudien

Hochdosiertes Vitamin C wird seit den 1970er Jahren als potenzielle Krebstherapie untersucht *[32]*. Ergebnisse neuerer klinischer Studien zeigten, dass die intravenöse Verabreichung von Vitamin C bei Krebspatienten sicher ist und selbst in Dosen bis 100 g intravenös nur minimale Nebenwirkungen hervorrief *[33]*. Obwohl es im Allgemeinen als Nahrungsergänzungsmittel angesehen wird, haben weder die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) noch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA)

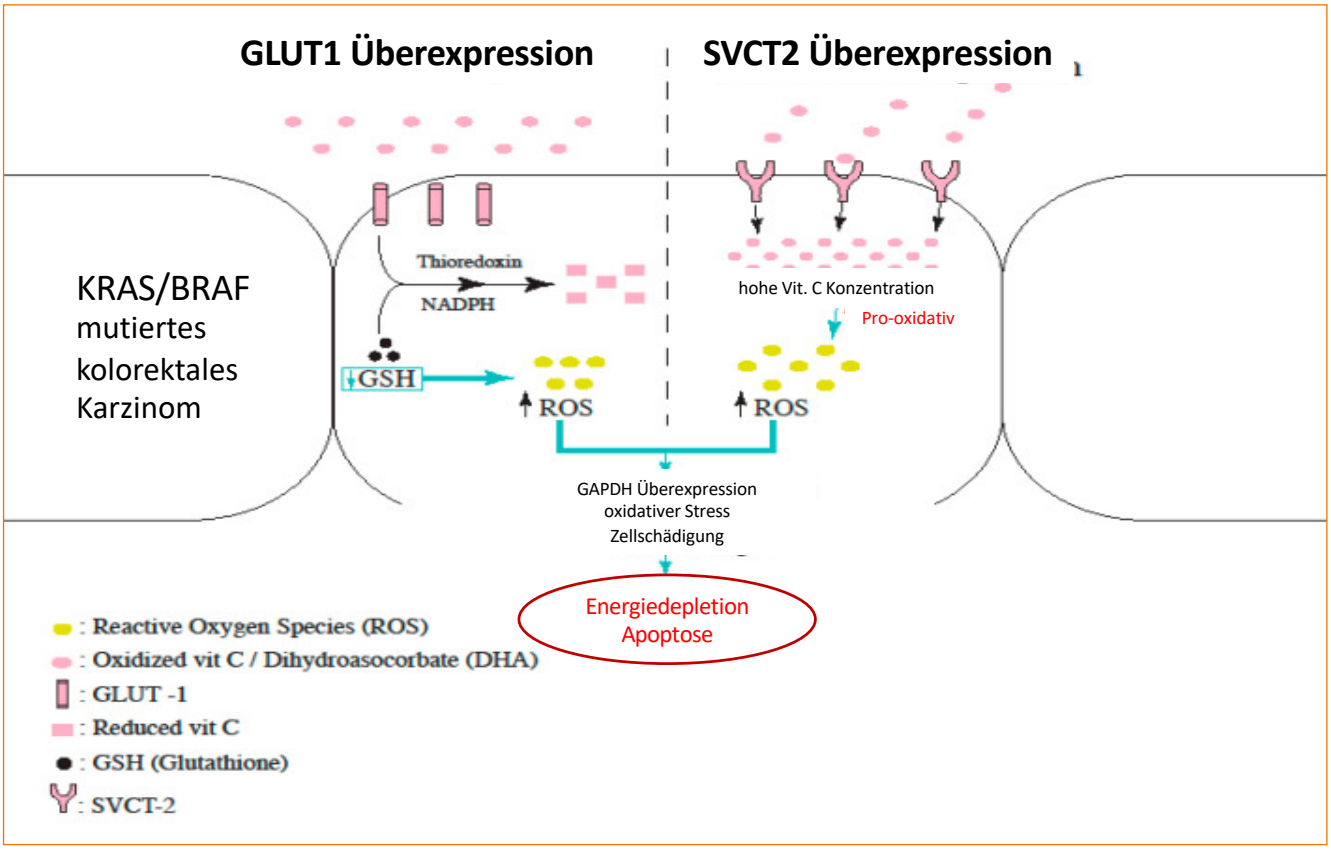


Abb. 4 *Einfluss genetischer und epigenetischer Faktoren hinsichtlich der Vitamin C Resorption am Beispiel des kolorektalen Karzinoms (modif. nach Machmouchi A et al.: [93])*

die Verwendung von intravenösem, hochdosiertem Vitamin C zur Behandlung von Krebs zugelassen. Es hat sich gezeigt, dass niedrigdosiertes oder oral zugeführtes Vitamin C aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften die Wirkung einer Chemotherapie verringern kann *[34, 35]*. Andere Daten deuten darauf hin, dass die Kombination von intravenös verabreichtem, hochdosiertem Vitamin C in der Tumortherapie das Tumorwachstum in Modellen der Bauchspeicheldrüse *[36, 37]*, der Leber *[38]*, der Prostata *[39]*, des Ovarialkarzinoms *[40]*, des Sarkoms *[41]* und des malignen Mesothelioms *[41]* hemmt. Darüber hinaus haben mehrere Studien zur intravenösen Verabreichung von hochdosiertem Vitamin C bei Tumorpatienten zu einer verbesserten Lebensqualität sowie zu Verbesserungen der körperlichen, geistigen und emotionalen Funktionen und weniger häufigen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Appetitlosigkeit geführt *[33, 42]*. Viele Fragen zu den möglichen Wechselwirkungen zwischen Vitamin C und Chemotherapie in Abhängigkeit von den Dosierungsschemata sind jedoch noch ungeklärt. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei im Vorfeld gescreenten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren die intravenöse Verabreichung von Vitamin C in einer Dosierung von bis zu 1,5 g/kg Körpergewicht oder 70–80 g/m² KÖF gut vertragen werden *[38]*. Es wurde auch berichtet, dass Brustkrebspatientinnen *[39]* sowie Patientinnen mit metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs *[40]* nach einer komplementären intravenösen Vitamin-C-Behandlung weniger schwere Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen aufwiesen. Pires et al. fanden heraus, dass die gleichzeitige Verabreichung von Vitamin C mit Oxaliplatin oder Irinotecan das Tumorwachstum im Tiermodell hemmt. Die Kombinationstherapie war signifikant effizienter als die Monotherapie *[43]*. In weiteren wissenschaftlichen Experimenten an Zelllinien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Vitamin C auch als starker Chemosensitizer für eine Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI) basierte Therapie bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs fungiert. Die Effekte waren in verschiedenen Zelllinien jedoch unterschiedlich ausgeprägt *[44]*. Eine weitere Studie beim Ovarialkarzinom beobachtete die Induktion von DNA-Schäden, die Erschöpfung des zellulären ATP-Gehaltes und die Aktivierung der entsprechenden Stress-Signalkinasen ATM (Ataxia teleangiectasia mutated) und AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase). Die daraus resultierende Repression von „mechanistic Target of Rapamycin" (mTOR) führte zum Absterben von Krebszellen *[45]*. Wichtig in diesem Zusammenhang zu erwähnen ist, dass die gleiche Arbeitsgruppe auch im Mausmodell zeigen konnte, dass die Kombination von intravenösem Vitamin C mit

den konventionellen Chemotherapeutika Carboplatin und Paclitaxel das Ovarialkarzinomwachstum synergistisch hemmte. In der Patientengruppe konnte die Chemotherapie-assoziierte Toxizität unter Vitamin-C-Begleittherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom reduziert werden. In-vitro-Studien mit einem anderen Zellmodell zeigten sich auch synergistische Effekte der Vitamin-C-Co-Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel *[46]*. In zwei in-vitro-Modellen des Prostatakarzinoms zeigte sich auch ein synergistischer Effekt von Vitamin C mit 3 verschiedenen Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Die Ergebnisse konnten in einem in vivo Tiermodell reproduziert werden *[47]*). Die gleichen Ergebnisse konnten in vitro auch bei beim Ovarialkarzinom gefunden werden *[48]*. Somit scheint auch die Kombination von intravenösem Vitamin C mit Ziel gerichteten Therapien durchaus eine therapeutische Option darzustellen. Das Vitamin C die Tumorimmunität verändern kann ist bekannt und in zwei exzellenten Übersichtsarbeiten zusammengefasst *[49, 91]*. Diese weisen darauf hin, dass eine Vitamin C Therapie durchaus in Kombination mit Immuntherapien durchgeführt werden kann und diese sich hinsichtlich des Therapieeffektes unterstützen. Somit könnte die Kombinationstherapie, bei Vorliegen weiterer klinischer Daten, einen innovativen Therapieansatz darstellen.

Vitamin C in der Krebstherapie – Daten aus klinischen Studien

Orale Zufuhr

Mit der weit verbreiteten Verfügbarkeit von Vitamin C wurden zahlreiche Einzelfallberichte sowie Pilotstudien veröffentlicht, die einen mehr oder weniger guten klinischen Nutzen einer oralen Vitamin-C-Supplementierung bei Tumorerkrankungen attestierten *[50]*. Die ersten beiden retrospektiven Studien schienen diese Aussagen zu stützen *[51, 52]*. Diese waren jedoch nicht ordnungsgemäß randomisiert, was ihre Validität in Frage stellte. Dementsprechend hat das U. S. National Cancer Institute (NCI) zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien in Auftrag gegeben, um die Wirkung von oralem Vitamin C auf die Symptome und das Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen zu untersuchen *[53, 54]*. An der ersten Studie nahmen 150 Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Krebsarten *[53]*, an der zweiten Studie 101 Personen mit fortgeschrittenem Darmkrebs teil *[54]*. In beiden Studien wurden die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Gruppen zugeteilt. Während die erste Gruppe 10 g Vitamin C pro Tag oral einnahm, nahm die zweite Gruppe ein Placebo ein. 27 Personen in der Vitamingruppe widerriefen ihre Einwilligung und nahmen die ihnen zugewiesenen Medikamente nicht ein. In der zweiten Studie traf dies auf eine Person zu. So wurden in beiden Studien insgesamt 223 Probandendaten analysiert. Nach 10 Monaten in der ersten Studie *[53]* und 39 Monaten in der zweiten *[54]* gab es keinen Unterschied hinsichtlich dem Gesamtüberleben. An einer dritten randomisierten kontrollierten Studie *[55]* nahmen 30 Frauen mit Brustkrebs teil. Während eine Gruppe zusätzlich zur Chemotherapie orales Vitamin C einnahm, erhielt die Kontrollgruppe nur eine Standard-Chemotherapie. In der Studie wurde nicht untersucht, ob die teilnehmenden Frauen mit Vitamin C länger lebten. Stattdessen stellten die Autoren in dieser Studie nur in Frage, ob die Einnahme von Vitamin C das Fortschreiten von Brustkrebs hemmt. Einen Beweis dafür konnten sie nicht erbringen. Insgesamt scheint die orale Einnahme von Vitamin C bei der Behandlung von Krebs keinen Nutzen zu haben und daher hat die konventionelle Onkologie in den 1980er Jahren den Einsatz von Vitamin C in der Tumortherapie aufgegeben *[56, 57]*.

Hochdosierte intravenöse Anwendung

In den späten 1990er Jahren wurde festgestellt, dass die Konzentrationen von Vitamin C im Plasma und im Gewebe durch intestinale Resorption und renale Resorption und Ausscheidung in engen Grenzen gehalten werden *[58–60]*. Wenn die orale Aufnahme von Vitamin C 200 mg täglich übersteigt, ist es unmöglich, die Vitamin-C-Plasma- und Gewebespiegel durch orale Verabreichung weiter zu erhöhen. Dies ist jedoch durch intravenöse Verabreichung möglich, zumindest bis das physiologische Gleichgewicht durch renale Ausscheidung wiederhergestellt ist. So führte bei gesunden Probanden die orale Verabreichung von Vitamin C in der höchsten verträglichen Dosis von 3 g alle 4 h zu einer maximalen Plasmakonzentration von nur 0,22 mmol/l. Im Gegensatz dazu führte eine intravenöse Dosis von 50 g Vitamin C bei gesunden Personen zu Plasmakonzentrationen, die maximal 13,4 mmol/l erreichten *[61]*. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch bei Tumorpatienten beobachtet *[62–64]*. Dieses Wissen, zusammen mit dem verbesserten Verständnis über die Funktion von Vitamin C in der Sauerstoffsensorik und Epigenetik zusammen mit der Identifizierung verschiedener Krebsarten mit TET2- oder JHDM-Mutationen, insbesondere auch bei hämatologischen Erkrankungen *[65–67]*, hat das Interesse an Vitamin C in Tumortherapien erneut geweckt. Bei Mäusen mit mehreren aggressiven Tumorentitäten führte die tägliche Gabe von hochdosiertem intravenösem Vitamin C zu einer Reduktion des Tumorvolumen im Bereich von 41–53 % *[68]*. Ein vermindertes Tumorwachstum wurde auch bei xenotransplantierten Mäusen mit humanen Tumoren und in humanen Krebszelllinien beobachtet *[69–73]*.

Wie bereits erwähnt, ist Vitamin C bei niedrigen, physiologischen Plasmakonzentrationen (~0,1 mmoL/l)

ein Antioxidans, während es bei hohen pharmakologischen Konzentrationen (bis zu 20 mmoL/l) ein Pro-Oxidans sein kann (Abb. 3). Bei letzterem kann beispielsweise Wasserstoffperoxid die Redoxhomöostase verändern, indem es den Zellen reduziertes Glutathion entzieht und zytotoxische Wirkungen wie Schäden an Zellmembranen und Beeinträchtigungen des DNA- und Glukosestoffwechsels fördert *[74, 75]*. Darüber hinaus scheint Wasserstoffperoxid in Tumorzellen eine stärkere toxische Wirkung auszuüben, da antioxidative Enzyme wie Glutathionperoxidase, Katalase und Superoxiddismutase in den meisten menschlichen Tumorentitäten in niedrigen oder unausgewogenen Konzentrationen vorhanden sind *[76]*. Es ist daher möglich, dass ein erhöhter Redoxstress zu der in mehreren Fallberichten beschriebenen Antitumorwirkung beitragen könnte, bei denen Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden mit hochdosiertem intravenösem Vitamin C behandelt wurden *[77–83]*. Im Gegensatz zu diesen Fallstudien wurde nur in wenigen randomisierten kontrollierten klinischen Studien untersucht, ob hochdosiertes Vitamin C gegen Krebs wirksam ist. Aus diesem Grunde ist die derzeit verfügbare Evidenz gering aber durchaus hinsichtlich der hoch dosierten intravenösen Gabe gegeben und konsistent. In der ersten Studie wurde eine kleine, randomisierte, kontrollierte Phase-I/IIa-Studie mit 27 Patientinnen mit neu diagnostiziertem Eierstockkrebs im Stadium III/IV durchgeführt. Diese Patienten wurden randomisiert einer konventionellen Paclitaxel/Carboplatin-Therapie entweder allein (Kontrollgruppe) oder in Kombination mit i.v. Vitamin C (75–100 g; zweimal wöchentlich über 12 Wochen, Behandlungsgruppe) zugeteilt *[84]*. Obwohl die Autoren einen Trend zur Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens berichteten, wurden keine numerischen Daten zur Verfügung gestellt und 27 Teilnehmer sind viel zu wenig für eine zuverlässige Aussage. Die Wahrscheinlichkeit ist daher hoch, dass die Ergebnisse lediglich auf zufälligen Schwankungen beruhen und dass Vitamin C bei diesen Patientinnen in Wirklichkeit nicht gegen Eierstockkrebs wirkt. Es konnte jedoch immerhin gezeigt werden, dass die zusätzliche intravenöse Gabe von hochdosiertem Vitamin C die Chemotherapie bedingten Toxizitäten reduzierte ohne selbst Nebenwirkungen aufzuweisen. Eine weitere randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von intravenösem Vitamin C auf die Remissionsraten und das Gesamtüberleben bei 73 Patienten über 60 Jahren mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Chemotherapie erhielten *[85]*. Während der Chemotherapie erhielt die Kontrollgruppe Decitabin, Cytarabin, Aclarubicin und G-CSF, während die Interventionsgruppe zusätzlich i.v. Vitamin C (50–80 mg/kg an Tag 0–9) erhielt. Die Autoren berichteten von einer signifikant höheren vollständigen Remissionsrate in der Verumgruppe nach der ersten Chemotherapie-Induktion und einem ähnlichen Trend nach der zweiten Induktion. Darüber hinaus zeigte sich auch in der Vitamin-C-Gruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine 3-Jahres-Überlebensrate – mehr als doppelt so hoch *[85]*. In der bisher größten randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die intravenöse Gabe von Vitamin C zusätzlich zur Chemotherapie bei 442 Patienten mit metastasiertem Dickdarmkrebs (mCRC) untersucht. Als Chemotherapie erhielt die Kontrollgruppe der Patienten FOLFOX+/Bevacizumab und die Interventionsgruppe zusätzlich zur Chemotherapie Vitamin C (1,5 g/kg i.v.) an den Tagen 1–3 des Chemotherapiezyklus. Der Zyklus wurde alle 2 Wochen wiederholt und endete nach maximal 12 Zyklen. Gemessen wurde das progressionsfreie und das Gesamtüberleben auf Basis des radiologischen Ansprechens (RECIST) *[86]*. Im Ver-

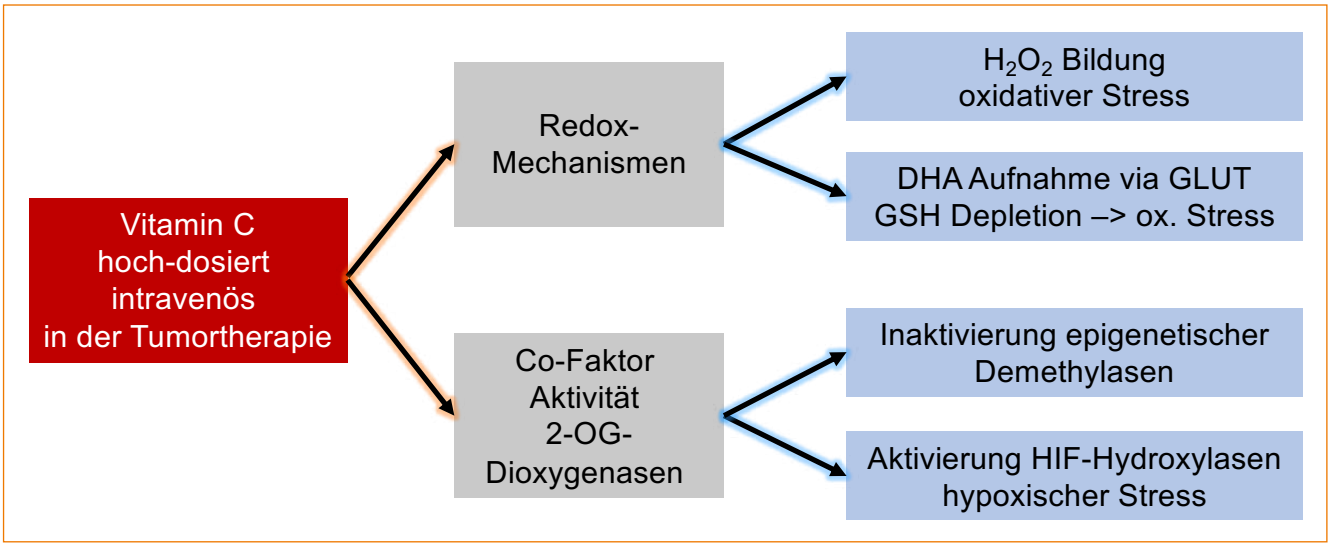


Abb. 5 *Zusammenfassung der wichtigsten Effekte einer hochdosierten Vitamin-C-Therapie*

gleich zur Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede beim progressionsfreien Überleben, der Gesamtansprechrate und dem Gesamtüberleben. In einer Untergruppe von Patienten, die älter als 55 Jahre waren und eine RAS-Mutation aufwiesen, war das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch signifikant verlängert (9,2 vs. 7,8 Monate, $p = 0,01$). Das Gesamtüberleben war in dieser Untergruppe nicht verbessert und zeigte nur einen Trend. Die Autoren glauben jedoch, dass die wahre Wirkung der Vitamin C-Infusion unterschätzt wird, da sie nur alle vierzehn Tage verabreicht wurde und nach sechs Monaten endete *[86]*. Eine hochdosierte intravenöse Gabe von Vitamin C hat auch eine radiosensibilisierende Wirkung *[87, 88]*. In einer sehr interessanten Phase-I-Studie bei 16 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die mit einer Kombination aus Vitamin C-Infusionen während der Strahlentherapie behandelt wurden, zeigte sich eine gute Verträglichkeit und eine Verlängerung des mittleren Überlebens im Vergleich zu historischen Kontrollen *[88]*. Schließlich wurde anhand von Gewebeproben und zirkulierenden Tumorzellen von Pankreaskarzinom-Patienten gezeigt, dass Vitamin C die Metastasierungsrate über einen Peroxid-vermittelten Mechanismus hemmt *[89]*. Insbesondere zirkulierende Tumorzellen scheinen, da nicht im Zellverband wachsend, sehr empfindlich auf Vitamin C zu reagieren. Es gibt indirekte Hinweise darauf, dass ein genetischer Hintergrund hinsichtlich der Vitamin-C-Spiegel im Gewebe bei Tumorpatienten, gemessen an Hand des Vitamin C Index (VCI), eine prädiktive Aussagekraft hat. So zeigten Patienten mit einem hohen Vitamin-C-Index gegenüber Patienten mit einem niedrigen Vitamin-C-Index in einer Pan-Tumoranalyse bei 20 Tumorentitäten und 5.769 Proben signifikant erhöhte Überlebensraten und der VCI korrelierte mit den Immunphänotypen der Tumore *[90]*.

Zusammenfassung

Die Forschungsergebnisse von in vitro Untersuchungen und in vivo Experimenten in Tiermodellen konnten sehr zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Vitamin C in der Tumortherapie beitragen. Wenn auch nicht allumfänglich Verstanden, zeigen die Daten, dass Vitamin C effektiv in der Tumortherapie ist und durchaus als potentielles optionales Substrat hinsichtlich einer Tumorzelldestruktion angesehen werden kann. Dies muss auch vor einem epigenetischen Hintergrund betrachtet werden, der aktuell nicht allumfänglich verstanden wird. Leider reicht die derzeitige Studienlage bei Tumorpatienten noch nicht aus, um Eingang in die aktuellen Leitlinien zu finden. Die Evidenz-basierte Medizin berücksichtigt die Erfahrungsmedizin nicht. Leider werden auch immer wieder in Meta-Analysen Äpfel mit Birnen verglichen. Eine orale Zufuhr von Vitamin C ist nicht in der Lage, wesentlichen Einfluss auf die Tumortherapie zu nehmen, da die Serumspiegel hinsichtlich einer prooxidativen Wirkung, welche in der Tumortherapie jedoch Bedingung ist, nicht erreicht werden. Auf Grund der derzeitigen Studienlage verdichten sich jedoch die Hinweise, dass eine hochdosierte Therapie mit Vitamin C positive Effekte auf die Tumortherapie hat. Zudem ist bei vielen Onkologen die Durchdringung um die Effekte einer hochdosierten Vitamin-C-Gabe im Rahmen der Tumortherapie noch nicht vollumfänglich vorhanden und mit vielen Vorurteilen verbunden. Die derzeitigen nationalen und internationalen Leitlinien, auch in der komplementären Onkologie, beziehen sich immer noch auf die antioxidativen Eigenschaften von Vitamin C, unter Einschluss der Daten aus Studien mit oraler Vitamin-C-Supplementierung, und berufen sich auf eine nicht vorhandene Evidenz. Dies trotz sich verdichtender Hinweise auf die positiven Auswirkungen einer hoch dosierten intravenösen Vitamin-C-Gabe hinsichtlich der Verbessrung der Lebensqualität, der Verminderung von Nebenwirkungen und der Steigerung der Effektivität eine Chemo-, Radio- und Immuntherapie *[91]*. Dies Kosten günstig und nahezu nebenwirkungsfrei. Es wäre hilfreich, wenn sich die Onkologie diesem Aspekt öffnet und den Boden ebnen würde für gut designte, prospektive, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien, ohne diese im Vorfeld zu konterkarieren. Diese sollten mit Blick auf eine individualisierte Medizin auch vor dem Hintergrund genetischer Variabilität implementiert werden, um die Lücke zwischen den bereits vorhandenen experimentellen Daten und der Erfahrungsmedizin auf der einen Seite und der evidenzbasierten Medizin auf der anderen schließen zu können. Ob dies gelingt, hängt neben der vermehrten Information hinsichtlich der Effektivität einer intravenösen Vitamin C Therapie mit prooxidativer Wirkung natürlich auch von wirtschaftlichen Interessen hinsichtlich der Subvention der doch teuren, prospektiv, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien ab.

Dr. med. Matthias Kraft
76829 Landau | Deutschland
kraftmatthias@web.de

Literatur

[1] Deifel A. Die Chemie der Ascorbinsäure in Lebensmitteln. Chem. unserer Zeit. 1993;27:198–207

[2] Foyer C.H., Noctor G. Ascorbate and glutathione: the heart of the redox hub. Plant Physiol. 2011;155:2–18
[3] McEligot A.J, Yang S. et al.: Redox regulation by intrinsic species and extrinsic nutrients in normal and cancer cells. Annu Rev Nutr. 2005;25:261-95
[4] Chatterjee I., Kar N. et al.: Biosynthesis of L-Ascorbic Acid: Missing Steps in Animals incapable of synthesizing the Vitamin. Nature 1961, 192, 163–164
[5] Bechthold A. New reference values for vitamin C intake. Ann. Nutr. Metab. 2015;67:13–20.
[6] Moyad M.A., Combs M.A. et al.: Vitamin C metabolites, independent of smoking status, significantly enhance leukocyte, but not plasma ascorbate concentrations. Adv. Ther. 2008, 25, 995–1009
[7] Szarka, A.; Balogh, T. In silico aided thoughts on mitochondrial vitamin C transport. J. Theor. Biol. 2015, 365, 181–189
[8] Rivas C.I., Zúñiga F.A. et al.: Vitamin C transporters. J. Physiol. Biochem. 2008, 64, 357–376
[9] Linster CL, Van Schaftingen E. Vitamin C. Biosynthesis, Recycling and Degradation in Mammals. FEBS J (2007) 274:1–22
[10] Rees D.C., Kelsey H. et al.: Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Br. Med. J. 1993;306:841–842.
[11] McAllister C.J., Scowden E.B. et al.: Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C, JAMA. JAMA, J. Am. Med. Assoc. 1984;252:1684
[12] Lawton J.M., Conway L.T. et al.: Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration. Arch. Intern. Med. 1985;145:950–951.
[13] Yang Y., Sun M.. HIFs, angiogenesis, and cancer. J. Cell. Biochem. 2013, 974, 967–974
[14] Flashman E., Davies S.L. et al.: Investigating the dependence of the hypoxia-inducible factor hydroxylases (factor inhibiting HIF and prolyl hydroxylase domain 2) on ascorbate and other reducing agents. Biochem. J. 2010, 427, 135–142
[15] Nytko K.J., Spielmann P. et al.: Regulated Function of the Prolyl-4-Hydroxylase Domain (PHD) Oxygen Sensor Proteins. Antioxid. Redox Signal.: 2007, 9, 1329–1338
[16] Knowles H.J., Raval R.R. et al.: Effect of ascorbate on the activity of hypoxia-inducible factor in cancer cells. Cancer Res. 2003, 63, 1764–1768.
[17] Page E.L., Chan D.A. et al.: Hypoxia-inducible Factor-1 Stabilization in Nonhypoxic Conditions: Role of Oxidation and Intracellular Ascorbate Depletion. Mol. Biol. Cell 2008, 19, 86–97
[18] McCarty M.F. Expression and/or activity of the SVCT2 ascorbate transporter may be decreased in many aggressive cancers, suggesting potential utility for sodium bicarbonate and dehydroascorbic acid in cancer therapy. Med. Hypotheses 2013, 81, 664–67057.
[19] Macheda M.L., Rogers S. et al.: Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. J. Cell. Physiol. 2005, 202, 654–662
[20] Corti A., Casini A.F. et al.: Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. Arch. Biochem. Biophys. 2010, 500, 107–115
[21] Rumsey S.C., Daruwala R. et al.: Dehydroascorbic acid transport by GLUT4 in Xenopus oocytes and isolated rat adipocytes. J. Biol. Chem. 2000, 275, 28246–28253
[22] Vera J.C., Rivas C.I. et al.: Mammalian facilitative hexose transporters mediate the transport of dehydroascorbic acid. Nature 1993, 364, 79–82
[23] Corpe C.P., Eck P. et al.: Intestinal dehydroascorbic acid (DHA) transport mediated by the facilitative sugar transporters, GLUT2 and GLUT8. J. Biol. Chem. 2013, 288, 9092–9101
[24] Li Y., Schellhorn H.E. New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C. J. Nutr. 2007, 137, 2171–2184
[25] Liang W.J., Johnson D. et al.: Vitamin C transport systems of mammalian cells. Mol. Membr. Biol. 2001, 18, 87–95
[26] Lutsenko E.A., Carcamo J.M. et al.: A Human Sodium-Dependent Vitamin C Transporter 2 Isoform Acts as a Dominant-Negative Inhibitor of Ascorbic Acid Transport. Mol. Cell. Biol. 2004, 24, 3150–3156
[27] Linowiecka K, Foksinski M et al.: Vitamin C Transporters and Their Implications in Carcinogenesis. Nutrients. 2020 Dec 18;12(12):3869
[28] Yun J., Mullarky E. et al.: Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. Science 2015, 11, 1391–1396
[29] Lu Y.X., Wu Q.N. et al.: Pharmacological ascorbate suppresses growth of gastric cancer cells with GLUT1 overexpression and enhances the efficacy of oxaliplatin through redox modulation. Theranostics 2018, 8, 1312–1326
[30] Buettner G.R., Jurkiewicz B.A. Catalytic Metals, Ascorbate and Free Radicals: Combinations to Avoid. Radiat. Res. 1996, 145, 532–541
[31] Smirnoff N. Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. Free Radic. Biol. Med. 2018, 122, 116–129
[32] Cameron E., Pauling L.. Cancer and Vitamin C; W.W. Norton & Company: New York, NY, USA, 1979.
[33] Nauman G., Gray J. et al.: Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials. Antioxidants 2018, 7, 89.
[34] Velauthapillai N., Barfett J. et al.: Antioxidants Taken Orally prior to Diagnostic Radiation Exposure Can Prevent DNA Injury. J Vasc. Interv. Radiol. 2017, 28, 406–411
[35] Subramani T., Yeap S.K. et al.: Vitamin C suppresses cell death in MCF-7 human breast cancer cells induced by tamoxifen. J. Cell. Mol. Med. 2014, 18, 305–313
[36] Du J., Martin S.M. et al.: Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. Clin. Cancer Res. 2010, 16, 509–520
[37] Espey M.G., Chen P. et al.: Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. Free Radic. Biol. Med. 2011, 50, 1610–1619

[38] Stephenson C.M., Levin R.D. et al.: Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 2013, 72, 139–146

[39] Vollbracht C., Schneider B. et al.: Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: Results of a retrospective, multicenter, epidemiological cohort study in Germany. In Vivo 2011, 25, 983–990

[40] Monti D. A., Mitchell E. et al.: Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. PLoS ONE 2012, 7

[41] Frei B., England L. et al.: Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 86, 6377–6381

[42] Naidu K.A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. Nutr. J. 2003, 10, 1–10

[43] Pires A.S., Marques C.R. et al.: Ascorbic acid chemosensitizes colorectal cancer cells and synergistically inhibits tumor growth. Front. Physiol. 2018, 9, 1–14

[44] Lee K.E., Hahm E. et al.: The enhanced tumor inhibitory effects of gefitinib and L-ascorbic acid combination therapy in non-small cell lung cancer cells. Oncol. Lett. 2017, 14, 276–282

[45] Ma Y., Chapman J., et al.: Cancer: High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. Sci. Transl. Med. 2014, 6

[46] Pathak A.K., Singh N. et al.: Potentiation of the effect of paclitaxel and carboplatin by antioxidant mixture on human lung cancer H520 cells. J. Am. Coll. Nutr. 2002, 21, 416–421

[47] Gordon N, Gallagher PT et al.: PARP inhibition and pharmacological ascorbate demonstrate synergy in castration-resistant prostate cancer. bioRxiv [Preprint]. 2023 Mar 23:2023.03.23.533944

[48] Maeda J, Jepson B. et al.: PARP deficiency causes hypersensitivity to Taxol through oxidative stress induced DNA damage. Mutat Res. 2023 Jun 2;827:111826

[49] Kouakanou L, Peters C et al.: Vitamin C, From Supplement to Treatment: A Re-Emerging Adjunct for Cancer Immunotherapy? Front Immunol. 2021 Nov 12;12:765906

[50] Cameron E., Pauling L., Leibovitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. Cancer Res. 1979;39:663–681

[51] Cameron E., Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1976;73:3685–3689.

[52] Cameron E., Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1978;75:4538–4542

[53] Creagan E.T., Moertel C.G. et al.: Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial.: N. Engl. J. Med. 1979;301:687–690

[54] Moertel C.G., Fleming T.R. et al.: High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. N. Engl. J. Med. 1985;312:137–141

[55] Goel S., Agarwal S.B. et al.: Emerging role of ascorbic acid in the management of advanced breast carcinoma as a chemosensitizer. Asian J. Surg. 1999;22:333–336

[56] Golde D.W. Vitamin C in cancer. Integr. Cancer Ther. 2003;2:158–159.

[57] Wittes R.E. Vitamin C and cancer. N. Engl. J. Med. 1985;312:178–179.

[58] Levine M., Espey M.G. et al.: Losing and finding a way at C: new promise for pharmacologic ascorbate in cancer treatment. Free Radic. Biol. Med. 2009;47:27–29

[59] Levine M., Conry-Cantilena C. et al.: Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1996;93:3704–3709

[60] Graumlich J.F., Ludden T.M. et al.: Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. Pharm. Res. (N.Y.) 1997;14:1133–1139

[61] Padayatty S.J., Sun H. et al.: Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. Ann. Intern. Med. 2004;140

[62] Hoffer L.J., Levine M. et al.: Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. Ann. Oncol. 2008;19:1969–1974

[63] Casciari J.J., Riordan N.H. et al.: Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. Br. J. Cancer. 2001;84:1544–1550.

[64] Duconge J., Miranda-Massari J.R. et al.: Vitamin C pharmacokinetics after continuous infusion in a patient with prostate cancer. Ann. Pharmacother. 2007;41:1082–1083

[65] Andricovich J., Kai Y. et al.: Lysine-specific histone demethylases in normal and malignant hematopoiesis. Exp. Hematol. 2016;44:778–782.

[66] Delhommeau F., Dupont S. et al.: Mutation in TET2 in myeloid cancers. N. Engl. J. Med. 2009;360:2289–2301.

[67] Kosmider O., Gelsi-Boyer V. et al.: TET2 gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2009;94:1676–1681.

[68] Chen Q., Espey M.G. et al.: Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008;105:11105–11109.

[69] Verrax J., Calderon P.B. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. Free Radic. Biol. Med. 2009;47:32–40

[70] Pollard H.B., Levine M.A. et al.: Pharmacological ascorbic acid suppresses syngeneic tumor growth and metastases in hormone-refractory prostate cancer. Vivo (Brooklyn) 2010;24:249–255
[71] Chen P., Yu J. et al.: Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. Anti Cancer Drugs. 2012;23:437–444
[72] Mamede A.C., Pires A.S. et al.: Cytotoxicity of ascorbic acid in a human colorectal adenocarcinoma cell line (WiDr): in vitro and in vivo studies. Nutr. Cancer. 2012;64:1049–1057
[73] Du J., Cullen J.J. et al.:Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. Biochim. Biophys. Acta Rev. Canc. 2012;1826:443–457
[74] Chen Q., Espey M.G. et al.: Pharamacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissue. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2005;102:13604–13609
[75] Chen Q., Espey M.G. et al.: Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007;104:8749–8754
[76] Samoylenko A., Al Hossain J. et al.: Nutritional countermeasures targeting reactive oxygen species in cancer: from mechanisms to biomarkers and clinical evidence. Antioxidants Redox Signal. 2013;19:2157–2196
[77] Cameron E., Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. Chem. Biol. Interact. 1974;9:285–315
[78] Riordan N., Jackson J.A. et al.: Intravenous vitamin C in a terminal cancer patient. J. Orthomol. Med. 1996;11:80–82
[79] Riordan N.H., Riordan H.D. et al.: Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C. J. Orthomol. Med. 2000;15:201–213
[80] Riordan H.D., Jackson J.A. et al.: High-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with renal cell carcinoma of the kidney. J. Orthomol. Med. 1998;13:72–73
[81] Jackson J.A., Riordan H.D. et al.: High dose intravenous vitamin C and long time survival of a patient with cancer of head of the pancreas. J. Orthomol. Med. 1995;10:87–88
[82] Riordan H.D., Jackson J.A. et al.: Case study: high-dose intravenous vitamin C in the treatment of a patient with adenocarcinoma of the kidney. J. Orthomol. Med. 1990;5:5–7
[83] Chapman J., Hunter V.J. et al.: The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. J. Am. Coll. Nutr. 2003;22:118–123
[84] Ma Y., Chapman J. et al.: Cancer: high-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. Sci. Transl. Med. 2014;6
[85] Zhao H., Zhu H. V et al.: The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. Leuk. Res. 2018;66:1–7
[86] Wang F., He M.M. et al.: A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin C plus FOLFOX ± bevacizumab versus FOLFOX ± bevacizumab in unresectable untreated metastatic colorectal cancer (VITALITY study) Clin. Cancer Res. 2022;28:4232–4239
[87] Alexander M.S., O'Leary B.R. et al.: Enhanced Pharmacological Ascorbate Oxidation Radiosensitizes Pancreatic Cancer. Radiat. Res. 2019, 191, 43–51
[88] Alexander, M.S.; Wilkes, J.G. et al.: Pharmacologic Ascorbate Reduces Radiation-Induced Normal Tissue Toxicity and Enhances Tumor Radiosensitization in Pancreatic Cancer. Cancer Res. 2018, 78, 6838–6851
[89] O'Leary, B.R.; Alexander, M.S. et al.: Pharmacological ascorbate inhibits pancreatic cancer metastases via a peroxide-mediated mechanism. Sci. Rep. 2020, 10, 17649
[90] Yuan J, Zhang YH et al.: Genetically predicted vitamin C levels significantly affect patient survival and immunotypes in multiple cancer types. Front Immunol. 2023 May 22;14:1177580
[91] Zaher A, Stephens LM et al.: Pharmacological ascorbate as a novel therapeutic strategy to enhance cancer immunotherapy. Front Immunol. 2022 Aug 22;13:989000
[92] Gęgotek A, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Activity of Ascorbic Acid. Antioxidants (Basel). 2022 Oct 7;11(10):1993. doi: 10.3390/antiox11101993
[93] Machmouchi A, Chehade L et. al.: Overcoming EGFR Resistance in Metastatic Colorectal Cancer Using Vitamin C: A Review. Biomedicines. 2023 Feb 23;11(3):678

Stellenwert von Cordycepin in der Tumortherapie und bei SARS-CoV-2



Einleitung

Die größte und vielfältigste Gattung der Familie der Ascomytota (der Schlauchpilze) ist Cordyceps.

Diese Substanzen sind für die Verbesserung vieler Stoffwechselparameter beim Menschen verantwortlich *[6]*. Als besonders eindrücklich kann zudem das Spektrum an verschiedenen Oligosacchariden und

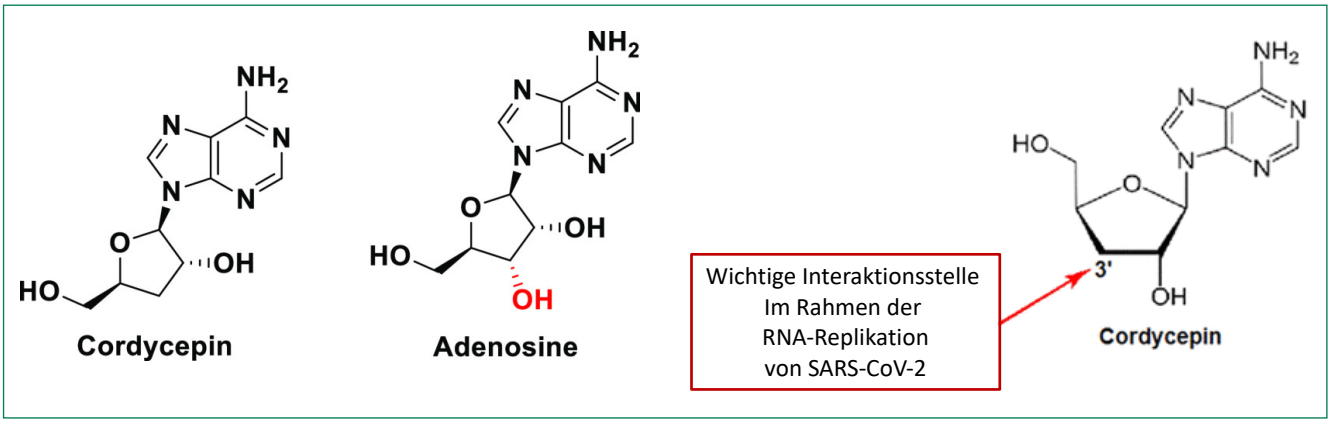


Abb. 1 *Chemische Struktur von Cordycepin im Vergleich zu Adenosin. Beachte das Fehlen lediglich einer OH-Gruppe an Position 3´. Die Wirksamkeit von Cordycepin bei der Hemmung der Transkriptionsverlängerung von SARS-CoV-2-RNAs ist wahrscheinlich auf das Fehlen dieser OH-Gruppe zurückzuführen, modif. nach [13]*

werden kann. Cordycepin weist starke chemische Wechselwirkungen mit SARS-CoV-2 auf *[13, 14]* (Abb. 1). In diesem Zusammenhang (Fatigue, Post-COVID Syndrom) gilt es zu erwähnen, dass nicht nur Studien in Tiermodellen, sondern auch die eigene Erfahrungsmedizin im Einsatz von Cordycepin zeigen, dass das chronische Fatigue Syndrom durchaus eine Besserung unter der tgl. Einnahme des Vitalpilzes erfährt. Beobachtungen an einem Tiermodell konnten kongruent eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Mäusen belegen, die über 12 Wochen mit C. militaris-Extrakt (Cordycepin-Konzentration 2,33 mg/g) gefüttert wurden. Die Autoren fanden heraus, dass eine erhöhte Produktion von ATP mit einer erhöhten Konzentration von Adenosinmonophosphat-aktivierter Proteinkinase (AMPK) und Phosphokreatin korrelierte *[15]*. Nebenbei sei erwähnt, dass während der olympischen Spiele 1993 der Verzehr von Cordyceps-Pilzen große Aufmerksamkeit erreichte. Spieler, die diese Pilze regelmäßig konsumierten, erzielten außerordentlich gute sportliche Ergebnisse, insbesondere über 1.500, 3.000 und 10.000 m Laufen *[16]*. Allerdings haben prospektive Humanstudien zur Supplementierung mit einer Pilzmischung (u.a. auch mit C. militaris) keine Leistungssteigerung im Ausdauersport gezeigt *[17, 18]*. In einer nicht-randomisierten kontrollierten Pilotstudie trug der Verzehr von C. militaris-Fruchtkörpern (als Pulver in Form einer Kapsel) bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) jedoch dazu bei, den Harnfluss zu verbessern, die Miktionssymptome zu lindern und die Größe der Prostata zu verringern *[19]*. Für weitere allgemeine Ausführungen hinsichtlich des Vitalpilzes Cordyceps möchte ich auf das exzellent geschriebene Buch von Frau Vera Wagner verweisen, welches im Amadeus Verlag erschienen ist *[20]*.

Ein Problem bei der Therapie mit Cordyceps, respektive Cordycepin, stellt dessen Bioverfügbarkeit nach Passage des entero-hepatischen Kreislaufes und auch die Reinheit verschiedener Präparate hinsichtlich des Gehaltes an funktionell aktivem Cordycepin dar. Cordycepin ist im Allgemeinen für den menschlichen Verzehr sicher *[21]*. Allerdings wurden nach einer Cordycepin-Behandlung mehrere unerwünschte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Übelkeit, abdominale Distension, Rachenbeschwerden, Kopfschmerzen, Durchfall und allergische Reaktionen berichtet *[22, 23]*. Cordycepin ist ein Adenosin-Analogon (Abb. 1). Daher ähneln die metabolischen und pharmakokinetischen Profile von Cordycepin denen von Adenosin, dass zu 3'-Desoxyinosin metabolisiert, oder durch Adenosinkinasen in 3'-Desoxyadenosin-Mono-, -Di- und -Triphosphat phosphoryliert werden kann (Abb. 2). Cordycepin hat jedoch eine kurze Halbwertszeit von 1,6 Minuten, eine hohe Plasmaclearance, eine geringe Permeabilität in die apikale Enterozytenmembran und einen hohen hepatischen First-Pass-Effekt. Dies führt in logischer Konsequenz schlussendlich zu einer geringen Bioverfügbarkeit in vivo *[24]*. Außerdem ist Cordycepin negativ geladen und wird daher von den Zellmembranen abgestoßen, was physikalisch zu einer verminderten transmembranösen Aufnahme führen kann *[25]*. Trotz der Tatsache, dass in zahlreichen Studien die Wirksamkeit von Cordycepin nach oraler Verabreichung nachgewiesen werden konnte, stellten Lee et al. in einem Rattenmodell fest, dass intaktes Cordycepin nach oraler Verabreichung gastrointestinal nicht absorbiert wurde. Allerdings war der Metabolit 3'-Desoxyinosin im systemischen Blutkreislauf nachweisbar. In vitro konnte an Makrophagen ähnlichen RAW264.7-Zellen gezeigt werden, dass Cordycepin-5'-Triphosphat, der aktive Metabolit von Cordycepin, nicht nur aus Cordycepin, sondern auch aus 3'-Desoxyinosin gebildet werden kann *[26]*. Der in dieser Studie neu beschriebene Rettungsweg des Nukleosid-Stoffwechsels könnte für die therapeutischen Wirkungen von Adenosin und anderen Adenosin-Analoga wie Cordycepin nach oraler Verabreichung sehr relevant sein. Das Zytostatikum

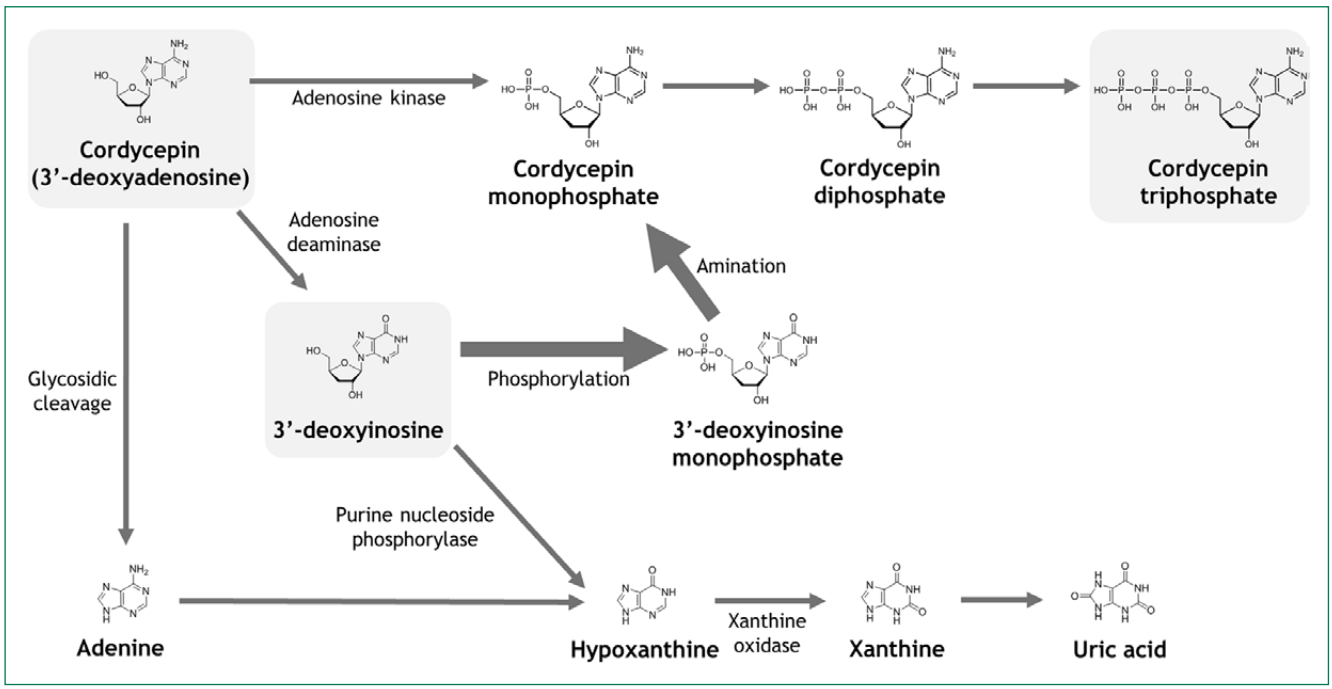


Abb. 2 *Stoffwechselwege von Cordycepin. Die dickeren Pfeile zeigen den in der zitierten Studie vorgeschlagenen neuen Rettungsweg des Nukleosid-Stoffwechselweges im Cordyceps Pilz an, sowie die Stoffwechselwege von Cordycepin. Weitere Ausführungen im Text (modif. nach Lee JB, Radhi M et al. Sci Rep. 2019 Oct 31; 9(1):15760 [26])*

und Hypoxanthin-Analogon Pentostatin desaminiert Cordycepin zu 3'-Deoxyadenosin. Erstaunlicherweise wird Pentostatin von Cordyceps militaris selbst gebildet und dient dem Vitalpilz als Selbstschutzmechanismus vor toxischen Cordycepinspiegeln im Pilzinneren *[27]*. Die Zugabe von Pentostatin zu Cordyceps Präparaten führt zu einer erhöhten Resorption von Cordycepin, was an der Desaminierung und somit besseren Resorption liegen könnte *[28]*.

Aufgrund seiner geringen Bioverfügbarkeit könnten neuartige Formulierungen, wie z. B. buccale Schmelztabletten, eine Möglichkeit darstellen, die Bioverfügbarkeit von Cordycepin zu erhöhen. Cordycepin aus oralen Schmelztabletten muss nicht intestinal resorbiert werden und gelangt unter Umgehung des entero-hepatischen Kreislaufes direkt in den venösen Schenkel des systemischen Kreislaufs – und somit direkt in die arterielle Blutzirkulation. Das Cordycepin kann somit direkt in das Tumorgewebe im Zielorgan gelangen, ohne zuvor durch Verdauungsenzyme digestiert, die apikale Enterozytenmembran resorbiert und in der Leber metabolisiert worden zu sein. Auch Nanopartikel könnten hilfreich sein, um die gesundheitsfördernde Wirkung von Cordycepin zu verstärken. Bi et al. verwendeten ein Transferrin-konjugiertes Liposom, um Cordycepin an Leberkrebszellen zu verabreichen. Dieses Transferrin-konjugierte Liposom verbesserte die Löslichkeit, die biologische Aktivität und die antitumorle Wirkung von Cordycepin *[29]*. Auch Wu et al. konnten zeigen, dass mit Cordycepin beladene Liposomen Leberkrebszellen überwiegend in der G2/M-Phase arretierten und ein höheres Maß an Apoptose auslösten als unbehandeltes Cordycepin *[30]*. In einer weiteren Studie an Bronchialkarzinomzelllinien konnte die Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit von nano-verkapseltem Cordycepin erhöht werden, ohne erhöhte Toxizizität *[31]*. Insgesamt waren sämtliche physikalischen oder chemischen Modifikationen durchaus zielführend.

Zusammenfassend liefern diese Ergebnisse die wichtige Erkenntnis, dass die Verwendung neuartiger Cordycepin-Formulierungen sicherlich von Vorteil wäre, um die biologischen Wirkungen, die Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit von Cordycepin zu erhöhen. Daher sollten die pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften dieser neuartigen Cordycepin-Formulierungen in Zukunft sorgfältig in weiteren Studien, insbesondere auch am Menschen, untersucht werden.

Cordycepin und Zellzyklus-Arrest, Apoptose und Autophagie in Tumorzellen

Tumorerkrankungen basieren auf der kontinuierlichen, unkontrollierten und somit überschießenden Zellteilung. Die Zellteilung wird normalerweise durch mehrere, evolutionär konservierte Kontrollmechanismen des Zellzyklus streng reguliert. Das Ziel ist die Bildung zweier genetisch absolut identischer Zellen. Zellzyklus-Kontrollpunkte, sogenannte Checkpoints, überwachen die DNA-Replikation und verhindern somit die Anhäufung und Ausbreitung von genetischen Fehlern während der Zellteilung. Diese Checkpoints können

entweder das Fortschreiten des Zellzyklus verzögern, oder, als Reaktion auf irreparable DNA-Schäden, den Ausstieg aus dem Zellzyklus oder den Zelltod einleiten. Krebsbedingte Mutationen stören die Kontrolle des Zellzyklus und führen zu einer kontinuierlichen unkontrollierten Zellteilung, indem sie vor allem die Fähigkeit der Zellen beeinträchtigen, den Zellzyklus zu verlassen.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Cordycepin das Wachstum von Krebszellen hemmt. Dies erfolgt durch die Auslösung von Apoptose und Autophagie, sowie auch durch die Kontrolle des Zellzyklus selbst. Da die Studienlage sehr verwirrend ist, soll zum besseren Verständnis zunächst auf die verschiedenen physiologischen Prozesse der Regulationsmechanismen kurz eingegangen werden, natürlich ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

Apoptose ist der genetisch programmierte Prozess der Selbstzerstörung in eukaryontischen Zellen. Es handelt sich um eine Form des programmierten Zelltods, der durch externe Faktoren oder interne Prozesse ausgelöst werden kann. Im Gegensatz zur Nekrose wird die Apoptose aktiv von der Zelle selbst durchgeführt und ist somit Teil des physiologischen Zellstoffwechsels. Das Wort „Apoptose" stammt von den griechischen Wörtern „apo" für „weg" und „ptosis" für „fallen". Bei Erwachsenen sterben täglich etwa 80 Milliarden Körperzellen durch Apoptose und eine ebenso große Zahl wird neu gebildet. Eine der wichtigsten Ziele des Körpers in der Tumorzellbekämpfung ist somit die Induktion der Apoptose in sich unkontrolliert teilenden Zellen. Die Apoptose kann einerseits durch intrinsischen Stress über z. B. reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER-Stress) im Zuge der Entstehung ungefalteter Proteine (UPR) hervorgerufen werden. Andererseits kann Apoptose über einen sogenannten „alternativen Weg", welcher über Todesrezeptoren (sog. death receptors/DRs) aktiviert wird, induziert werden. Hierbei führen extrinsische Stimuli zu einer Signaltransduktion in das intrazelluläre Kompartiment *[32]*. Proteine der Todesdomäne („death domaine" = DD) spielen im extrinsischen, rezeptorabhängigen apoptotischen Signalweg von Krebszellen eine zentrale Rolle. Adaptorproteine (z. B. FADD oder TRADD) vermitteln die extrinsischen Signale über Ihre intrazelluläre Domäne nach intern an die DRs weiter. Nach der Rekrutierung von DRs werden

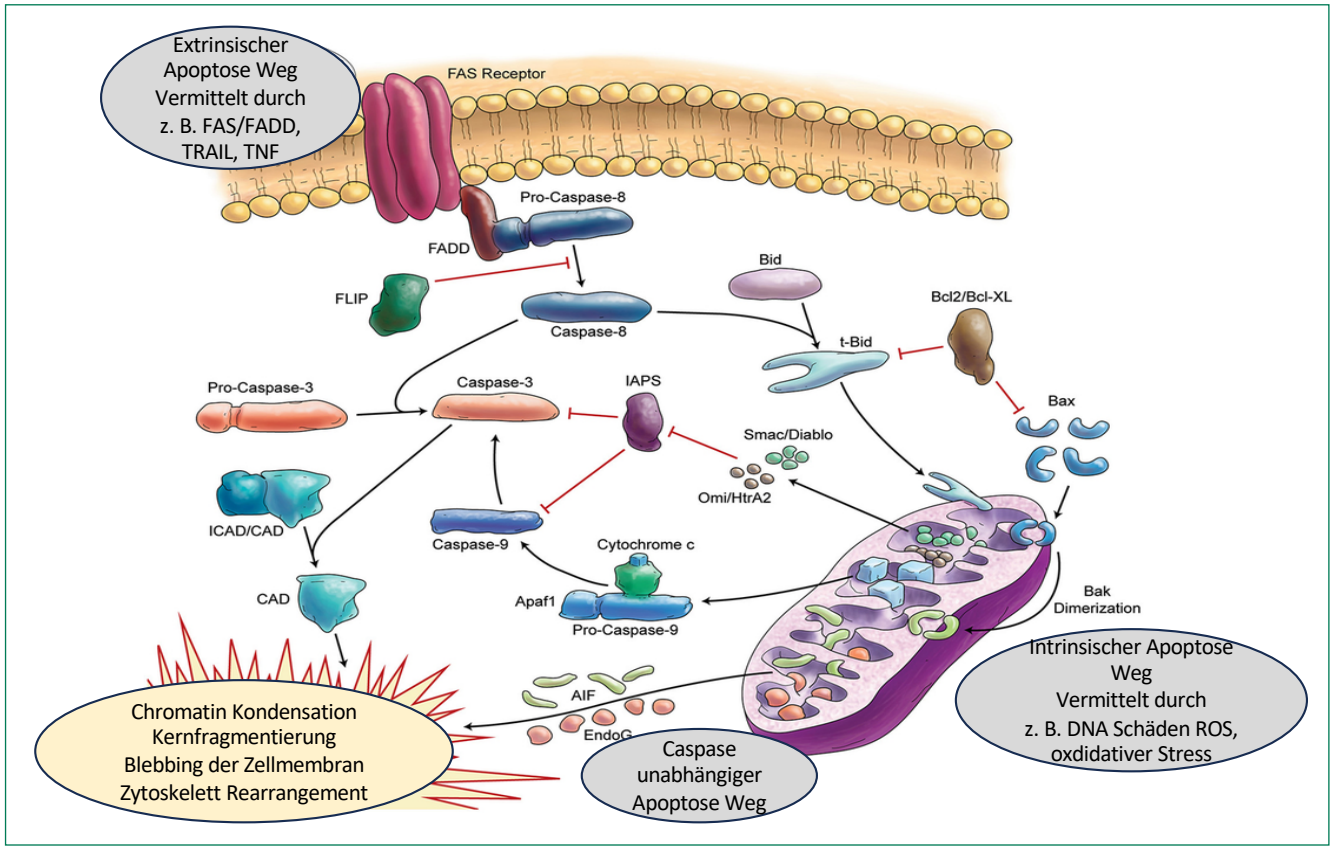


Abb. 3 *Schematische Darstellung der Apoptose: Im Allgemeinen wird die Apoptose in den extrinsischen und den intrinsischen Weg unterteilt. Todesrezeptoren (DR) wie FAS sind am extrinsischen Weg beteiligt, der später Caspase-8 aktivieren kann. Caspase-8 aktiviert Caspase-3 auf zwei verschiedene Arten (direkte Aktivierung oder Aktivierung über Caspase-9). Stresssignale und DNA-Schäden lösen den intrinsischen Apoptoseweg über die Mitochondrien aus. Intrinsische Apoptose (mitochondriale Apoptose) wird unterteilt in Caspase-abhängige und Caspase-unabhängige Wege. (modifiziert nach: Marzban, H et a. Frontiers in Cellular Neuroscience. 8. 1-26)*

kaskadenartig Caspasen aktiviert (Pro-Caspase-8, -3, -9) *[33]*. Die krebshemmende Wirkung von Cordycepin wird wahrscheinlich unter anderem auch über diese Adaptorproteine (FAS und Tyrosinkinase 1) vermittelt und es wurden mehrere Signalwege beschrieben. Cordycepin kann die apoptotische Signalübertragung über Adenosin-Rezeptoren (ADORAs) in Gliom-, Melanom- und Lungenkarzinom-Zelllinien *[34–37]* und DRs in Kolon- und Prostatakrebszelllinien vermitteln *[38, 39]*. Die Behandlung mit Cordycepin erhöhte die DR3-Expression in der Kolonkarzinom-Zelllinie HT-29 und die DR5-Expression zusammen mit Fas und BAX beim Prostatakarzinom mit konsekutiver Induktion des Zelltods. In vitro kam es in einer Leukämiezelllinie hingegen unter Cordycepin Einfluss zu einer Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien in das Zytosol, also hier zu einer Aktivierung des intrinsischen Apoptoseweges *[40]*. Obwohl anti-apoptotische Bcl-2-Proteine normalerweise als Torwächter für die Freisetzung von Cytochrom c fungieren, können Proteine der Bcl-2-Familie an Moleküle des apoptotischen Protease-Aktivierungsfaktors 1 (APAF1) binden und so die Bildung eines Apoptosoms (= Proteinkomplex, der die Caspase 9 aktiviert) erleichtern *[39, 41, 42]*. Die aktivierte Caspase 9 proteolysiert die Pro-Caspase 3 und Pro-Caspase 7 in ihre aktiven Formen. Cordycepin induzierte die Apoptose in verschiedenen Subtypen von hämatologischen Erkrankungen über Adenosinrezeptoren (ADORAs), aber auch via Todesrezeptoren (DR) und über mehrere wichtige Signalwege wie MAPK, ERK, PI3K, AKT und GSK-3β/β-Catenin *[43]*. Dies zeigt, wie bereits eingangs erwähnt, die verwirrenden und komplexen Zusammenhänge zwischen Cordycepin und der Aktivierung unterschiedlicher Apoptosewege. Hierbei spielen die untersuchten Zelllinien, aber vielleicht auch die Kulturbedingungen derselbigen durchaus eine Rolle. Letztendlich kann festgehalten werden, dass Cordycepin sowohl die Caspase-vermittelte intrinsische, wie auch die extrinsische Regulation der Apoptose induzieren kann (Abb. 3) *[44]*. Diese Wirkungen konnten in vielen Krebszelllinien bestätigt werden, z. B. bei Leberzellkrebs *[45]*, dem Bronchialkarzinom *[46]* oder dem Mammakarzinom *[47]*.

Autophagie ist ein kataboler Mechanismus, der evolutionär von der Hefe bis zu den Säugetieren konserviert ist *[48]*. Die Dysregulation der Autophagie wird mit vielen Arten von Krankheiten in Verbindung gebracht, darunter Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Nierenerkrankungen und Immunfunktionsstörungen. In der Krebsbiologie spielt die Autophagie eine doppelte Rolle: bei der Tumorförderung und -unterdrückung, was zur Entwicklung und/oder Proliferation von Krebszellen beiträgt *[49]*. Der Autophagie-Weg baut zytoplasmatische Komponenten und Zytoplasmaorganellen über den lysosomalen Weg ab und unterscheidet sich von anderen Abbauwegen, wie z. B. dem proteasomalen Abbau *[49]*. DNA-Schäden, Hypoxie, Hunger oder Chemotherapeutika führen zu einer Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), die die Autophagie antreiben kann. Der Entzug von Wachstumsfaktoren oder Aminosäuren führt zu einer Hemmung des „Ziels des Rapamycin-Komplexes 1" (TORC1), der ein Repressor der konventionellen Autophagie ist *[48]*. AMPK und der PIK3/AKT/mTOR Signaltransduktionsweg sind wesentliche Zielstrukturen, über die auch Metformin, z.B. im Rahmen einer metronomischen Therapie, seine antitumoralen Wirkungen entfaltet *[50]*.

Die Wachstumshemmung von Krebszellen erfolgt nicht nur durch die Auslösung von Apoptose und Autophagie, sondern auch durch die Kontrolle der Zellproliferation. Der Zellzyklus lässt sich in die Interphase (G1-, S- und G2-Phase) und die Mitose (Prophase, Metaphase, Anaphase und Telophase) unterteilen. Innerhalb des Zellzyklus gibt es, wie schon zuvor ausgeführt, verschiedene Kontrollpunkte (Checkpoints), an denen dieser Prozess zwischenzeitlich unterbrochen werden kann. Die Regulation erfolgt durch Cycline, Cyclin-abhängige Kinasen, Tumorsuppressoren und deren Antagonisten. Cycline sind regulatorische Proteine, die als Reaktion auf interne und externe Reize in bestimmten Stadien des Zellzyklus freigesetzt werden. Ihre Aktivierung erfolgt durch Phosphorylierung und ermöglicht das Fortschreiten des Zellzyklus. Die Konzentrationen der vier verschiedenen Cycline schwankt während des Zellzyklus in einem bestimmten Muster. Cyclin-abhängige Kinasen (CDK) werden durch Cycline und Proteinkinasen ebenfalls über Phosphorylierung aktiviert, und durch Proteinphosphatasen über eine Dephosphorylierung und Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen gehemmt. Die Aktivierung dieser Faktoren blockiert den Zellzyklus. Zu den negativen Inhibitoren zählen u.a. die Tummorsuppressorgene p53 und p21, welche in der Lage sind, den Zellzyklus zu arretieren, wenn DNA-Schäden erkannt werden. Ebenso kann das Retinoblastom-Protein (pRb) den Übergang von der G1 in die S-Phase verhindern. Eine Hyperphosphorylierung des pRb durch den Cyclin-D/CDK 4/6-Komplex führt zum Beginn der Transkription von Cyclin E und anderen Proteinen, welche dann zu einer Progression des Zellzyklus in die S-Phase führen. Kontrollpunkte in der späten G1-Phase sind irreversibel und werden durch CDK-2 und Cyclin E reguliert. Der Übergang zwischen der G1- und S-Phase bestimmt die Progression zur Zellteilung oder den Übergang zur G0-Phase. Das Ende der G2 Phase wird durch CDK1 und Cyclin B reguliert. Hier ist ein Checkpoint für günstige Umweltbedingungen und korrekte und vollständige DNA-Replikation. Ein unvollständiges Genom in diesem Stadium führt zur Apoptose. Mitose-promoting

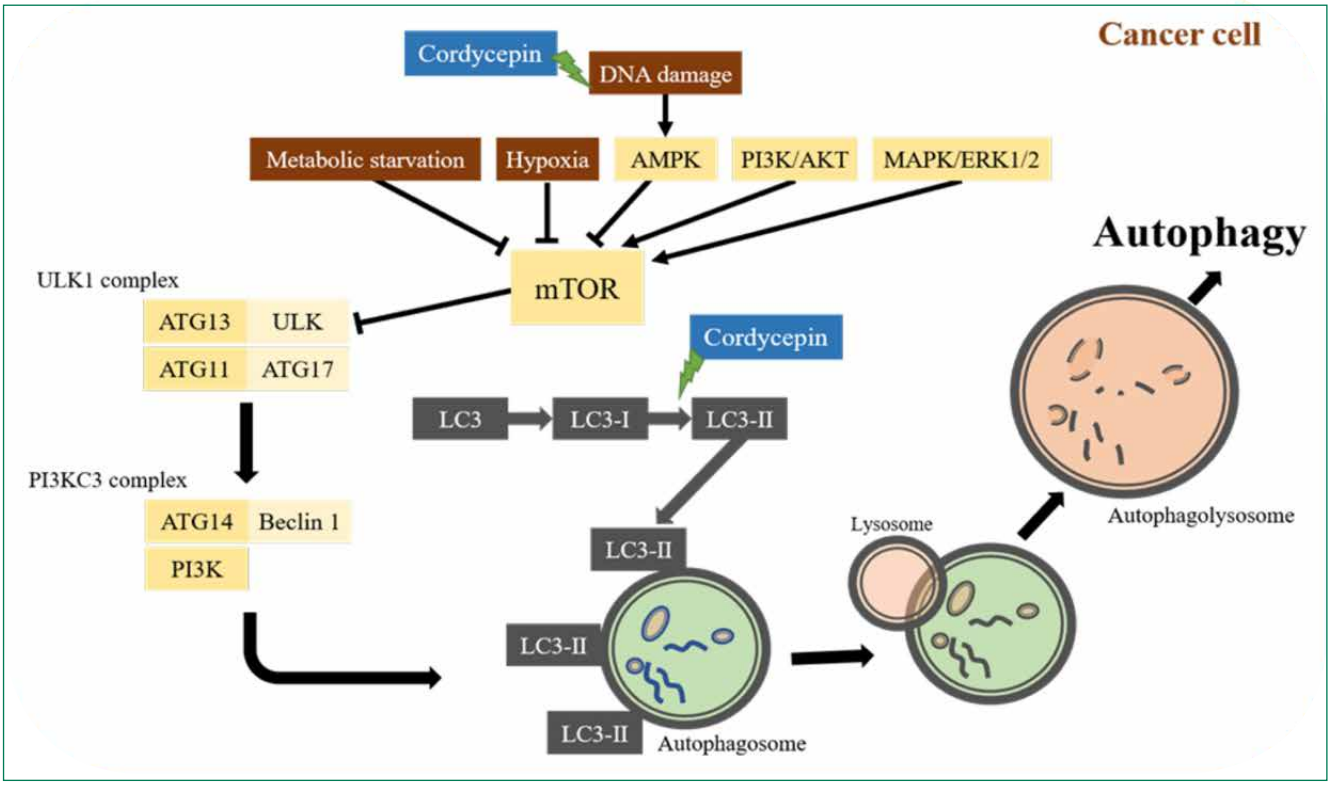


Abb. 4 *Schematische Darstellung der Angriffspunkte von Cordycepin im Rahmen der Autophagie von Tumorzellen. Cordycepin führt zu DNA Schäden, welche die Adenosin-Monophosphat-Kinase (AMPK) aktivieren. Die aktivierte AMPK hemmt mTOR und somit die Proteinsynthese und den Energiestoffwechsel sich teilender Zellen. Zudem aktiviert Cordycepin die Bildung von LC3-II mit konsekutiver Steigerung der Autophagosombildung (modif. nach Chen, Y.-Y.; Chen, C.-H. et al. Molecules 2021, 26, 4954)*

factors (Cyclin-CDK-Heterodimere) spielen bei diesem Kontrollpunkt eine wichtige Rolle. Für weitere und detaillierte Ausführungen sei auf die einschlägige Literatur der biologischen Lehrbücher verwiesen. Bei der Kontrolle des Zellzyklus verstärkt Cordycepin in vitro die Akkumulation von G1Zellen beim Bronchialkarzinom *[51,52], Nasopharynxkarzinom [53] und beim Hodenkrebs [54,55].* Beim Urothel- und Colonkarzinom induziert es einen G2/M-Arrest *[56,57].* Es wurde nachgewiesen, dass Cordycepin die Proliferation von B16-BL6-Maus-Melanomzellen durch Stimulierung des Adenosin- Rezeptors A3 (ADORA3) hemmt. Die Stimulation von ADORA3 aktiviert die Synthase-Kinase GSK-3β, unterdrückt Cyclin D1 und induziert somit einen Zellzyklusarrest *[37].* Darüber hinaus reguliert Cordycepin die Phosphoinositid-3-Kinase/Proteinkinase B (PI3K/AKT)-Signalwege und unterdrückt die Expression der Cyclin-abhängigen Kinase 2 (CDK-2), der extrazellulären, signalregulierten Kinase 1/2 (ERK1/2), Rb/E2F1 und des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 1–4 (FGFR 1–4]. Dies führt zu einer Unterbindung des Zellzyklus und hemmt das Wachstum von Leydig-Zelltumoren und bei Magen- und Zervixkarzinomzellen *[58–61].* Beim Zervixkarzinom erhöhte sich zudem die Radiosensitivität unter dem Einfluss von Cordycepin auf dem Boden eines Cordycepin vermittelten Zellzyklusarrest in der G2/M Phase *[62].* Ähnliche Mechanismen erhöhen auch die Radiosensitivität von Leydig-Zelltumoren unter dem Einfluss von Cordycepin *[63].*

Die derzeitigen in vivo und in vitro Daten hinsichtlich der Signaltransduktionswege, welche durch Cordycepin beeinflusst werden, um den Tumorzelltod zu induzieren, sind sehr mannigfaltig, wenn nicht schon etwas verwirrend. Zu den beschriebenen Apoptose-Signalen zählen: Todesrepzeptoren (DRs), Wachstumsrezeptoren (EGFR, FGFR), Cystein-Asparagin-Proteasen (Caspasen-Kaskade), die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und auch die Glykogensynthase-Kinase (GSK)-3β-Signalwege, die durch Adenosinrezeptoren (ADORA 1–3) vermittelt werden *[64–66].* Darüber hinaus wurde berichtet, dass Cordycepin den Gehalt an intrazellulären reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) erhöht, um menschliche Tumorzellen zu eliminieren *[67–69].* In einer Studie von Xu et al. wurde die Heterogenität der Wirkungsspektren von Cordycepin aufgezeigt. Es induzierte die Chromatinkondensation in diesen Zellen und erhöhte signifikant die Anzahl der apoptotischen Zellen durch die Aktivierung von Caspase-Kaskaden, apoptotischen Signalen und die Regulierung von Mitgliedern der Bcl-2-Familie. Zellzyklus-Assays zeigten, dass Cordycepin die Expression der Cyclin-abhängigen Kinasen1 und Cyclin B1 veränderte, was zu einer Blockade in der G2/M-Phase führte. Hierbei zeigte sich, dass die Inaktivierung des

ERK-Signalwegs die antitumorale Wirkung von Cordycepin vermittelte. Die gleichen Ergebnisse wurden auch in vivo beobachtet *[70]*.

Cordycepin, die Tumormikroumgebung (TEM) sowie die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT)

Mechanistisch gesehen ist die epitheliale-mesenchymale Transition EMT ein komplexer, dynamischer und fortschreitender Prozess, der die zelluläre Architektur beeinflusst und eine tiefgreifende molekulare Umprogrammierung mit neuen biochemischen Anweisungen zur Folge hat *[71]*. Der Prozess der EMT wird von Tumorzellen getriggert und integriert verschiedene Signaltransduktionswege und mehrere auslösende Faktoren, darunter entzündliche Zytokine, fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (AGEs), oxidativer Stress und Hypoxie, dem transformierenden Wachstumsfaktor-β1 (TGF-β1)/Smad-Signalweg, Tyrosinkinase-Rezeptoren, Notch, Caveolin (cav)-1, Angiotensin-Rezeptor und Integrine. Ein Hauptfaktor bei der EMT-Induktion scheint TGF-β zu sein. Dennoch, die Zahl der Moleküle und Wege, die an der EMT beteiligt sind, wächst stetig *[71]*. Die Bindung von TGF-β1 an seinen „primären Rezeptor" (Rezeptor Typ II) ermöglicht die Rekrutierung, trans-Phosphorylierung und Aktivierung des „Signalrezeptors" (Rezeptor Typ I), auch bekannt als Aktivin-Rezeptor-ähnliche Kinase 5 (ALK5]. Anschließend kann ALK5 seine Aktivität zur Phosphorylierung von Smad2 und Smad3 ausüben *[72]*. Die SMAD-Proteine sind intrazelluläre Proteine und werden durch den extrazellulären Wachstumsfaktor Transforming growth factor β (TGF-β) aktiviert. Diese rezeptoraktivierten Smads (R-Smads) bilden Heterodimere mit Smad4, einem gemeinsamen Vermittler der Smad-Signalwege. Die resultierenden Smad-Heterokomplexe werden in den Zellkern verlagert, wo sie direkt an die DNA binden, um die Transkription von Zielgenen zu regulieren *[70]*. Es gibt auch „inhibitorische Smads" (z. B. Smad7), welche den Abbau des Rezeptor-Heterokomplexes induzieren *[70]*. Unter den R-Smads scheint Smad-3 der Schlüsselmediator bei der TGF-β-induzierten Fibrose und der EMT zu sein *[73]*. Inhibitoren der Smad3 Aktivierung und Kerntranslokation inhibieren die EMT *[73]* und blockieren die Gewebefibrose *[74]*. In den Zellkern translokiertes Smad-3 kontrolliert TGF-β-abhängige Gene *[75]*. Wird ILK durch β1-Integrine aktiviert, kommt es zur Phosphorylierung der Proteinkinase B (Akt) und der Glykogesynthase kinase-3 (GSK-3)-beta *[76]*. Phosphoryliertes Akt aktiviert den Kernfaktor-κB (NF-κB) *[77]*, was die Expression von Smad-7 induziert, welcher wiederum eine Inhibitorfunktion inne hat und die Selbstregulation dieses Prozesses unterstreicht *[78]*. Wenn auf der anderen Seite die phosphorylierte-GSK-3β inaktiv ist, wird wiederum das Aktivatorprotein-1 (AP-1) und β-Catenin stabilisiert. Letzteres wird von den „adherens junctions" sezerniert *[79]*. Stabilisiertes β-Catenin kann per se schon eine EMT induzieren *[80]*, während stabilisiertes AP-1 die Matrix Metalloproteinase (MMP)-9-Expression aktiviert und die Invasion der ECM induziert *[81]*. Die Smad-abhängigen Signalwege sind nicht die einzigen Wege, durch die TGF-β1 den EMT-Prozess reguliert. Smad-unabhängige Wege sind ebenfalls an der TGF-β1-induzierten EMT beteiligt. Ein wesentlicher Smad-unabhängiger Signalweg, der durch TGF-β1/Rezeptor I-Interaktion aktiviert wird, ist der Ras homolog gene family member A (RhoA)/Rho-assoziierte, coiled-coil-haltige Proteinkinase 1(ROCK1)-Weg. Dieser Weg reguliert die Umgestaltung des Zytoskeletts und die zelluläre Migration und Invasion. RhoA induziert auch die Expression von Alpha-Glattmuskel-Aktin (α-SMA) auf eine ROCK-unabhängige Weise *[82]*. TGF-β1 aktiviert auch den H-Ras/Raf/extrazellulär signal-regulierten kinase (ERK)-Signalweg, der für die Induktion der Expression des Transkriptionsfaktors SNAIL1 und der EMT verantwortlich ist *[83–85]*. Dies erfolgt unter dem Einfluss des Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF), einem starken Auslöser des zuvor genannten Weges *[83]*. SNAIL1 reguliert die EMT durch Hemmung von E-Cadherin *[84, 85]* und durch die Induktion von Wachstumsstillstand und Überleben, was den migrierenden, transdifferenzierten Zellen einen Vorteil verschafft *[86]*. Der Notch-Signalweg ist ein weiterer EMT-aktivierender Weg, der die Expression von SNAIL1 und SNAIL2 induzieren und E-Cadherin herunterregulieren kann. Der klassische TGF-β/Smad-Signalweg ist in der Lage, mit verschiedenen Signalwegen zu kooperieren. Die Verbindung des Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Rezeptor-assoziierten Faktors 6 (TRAF6) mit dem TGFβ-Rezeptor-Heterokomplex aktiviert die TGFβ-aktivierte Kinase 1 (TAK1) und infolgedessen p38 und die c-Jun N-terminale Kinase (JNK) *[87]*. Andere Stimuli, wie fortgeschrittene Glykationsendprodukte (AGEs) sind in der Lage, die EMT zu induzieren, indem sie auf spezifische zelluläre Rezeptoren (RAGE) wirken *[88]*. Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) können auch direkt TGF-β, die Produktion von ECM, MMP und RAS aktivieren *[87]*. Schließlich kann die Aktivierung von Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) entzündliche Prozesse durch T-Helfer 17 Zellen induzieren, die ihrerseits auch eine EMT auslösen *[89]*. Cordycepin hemmte die Migration und Invasion von menschlichen oralen Plattenepithel-karzinomzellen (OSCC) durch das Hochregulieren von E-cadherin und die Herabregulierung der N-Cadherin-Proteinexpression. Dies hemmt die EMT und somit die Invasivität und Metastasierungsrate von insbesondere duktalen Adenokarzinomen *[90]*. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Cordycepin die Migration der menschlichen Glioblastom-Zelllinien U87MG und LN229 in Transwell- und Wundheilungs-

tests zumindest in vitro unterdrückte. Ein lysosomaler Inhibitor (NH4Cl) konnte die von Cordycepin induzierte verminderte Expression von Adhäsionsproteinen und die hierdurch vermittelte Migrationshemmung der Gliomzellen wieder aufheben. Proteinphosphatase-Inhibitoren (Calyculin A und Okadainsäure) blockierten ebenfalls die Cordycepin-vermittelte Verringerung von p-Akt und p-FAK und unterdrückten hierdurch die Migration der Tumorzelllinie weiter. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in einem Maus-Xenograftmodell die Größe des Hirntumors nach der Cordycepin-Behandlung in vivo regredient war. Cordycepin hemmte also die Migration und Invasion von menschlichen Glioblastomzellen durch Beeinflussung des lysosomalen Abbaus und der Phosphatase-Aktivierung und führte zu einer Regression der Tumorgröße *[91]*. Diese Daten stehen im Einklang mit Beobachtungen, dass Cordycepin die Migration und Invasion menschlicher Prostatakarzinomzellen hemmt. Cordycepin verminderte in diesen Versuchen die Aktivität der tight-junctions signifikant und unterdrückte die Expression und die Aktivität der Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-9, die die Metastasierung von Tumoren regulieren. Diese anti-metastatischen Funktionen wurden durch die Inaktivierung des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)/Akt-Signalweges in den Prostatakarzinomzelllinien LNCaP vermittelt *[92]*. Die anti-metastatischen Aktivitäten von Cordycepin konnten auch in Mausmodellen nachgewiesen werden. Hier hemmte Cordycepin die hepatische Metastasierung des B16-Mausmelanoms in vivo *[93]*. Die potenzielle Rolle von Cordycepin bei der Metastasierung von Melanomzellen und die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen wurden weiter untersucht. Zhang et al. fanden heraus, dass Cordycepin die Invasion von Melanomen unter anderem über MMPs und die Metastasierung über Actomyosin und miR-33 unterdrückt wurde. Cordycepin führte zu einer verminderten Expression von HMGA2, Twist1 und ZEB1 durch miR-33b. Die Hochregulierung von miR-33b durch Cordycepin hemmte auch hier die Metastasierung von Melanomzellen in vivo *[94]*. In einer weiteren in-vivo-Studie beim Melanom der Maus zeigten Yoshikawa et al., dass die Adenosin-Diphosphat (ADP)-induzierte Thrombozytenaggregation die Lungenmetastasierung bei Mäusemelanomen beschleunigt. Die Behandlung mit Cordycepin reduzierte die Anzahl der Lungenmetastasen durch ein ADP-induzierte Blockierung der Thrombozytenaggregation *[95]*. Diese Daten deuten darauf hin, dass Cordycepin die Metastasierungsrate von Melanomzellen durch verschiedene Mechanismen hemmen kann. Auch bei

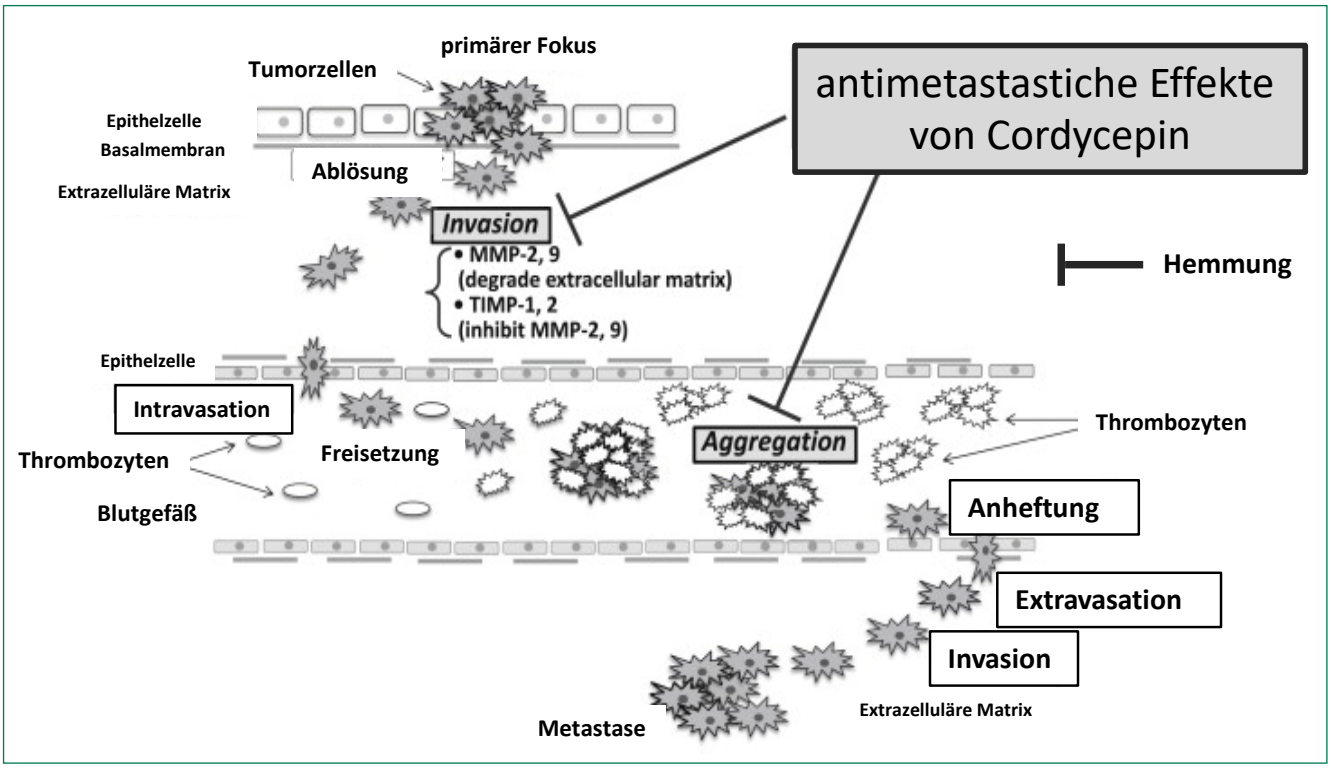


Abb. 5 *Schematische Darstellung der antimetastatischen Wirkung von Cordycepin. Cordcepin vermindert die Expression der Metalloproteinasen MMP-2 und MMP-9 und verhindert somit die epithelial-mesenchymale Transition. Zudem steigert es die Expression des Tissue inhibitor of Metalloproteinasen TIMP 1und 2, welche MMP 2 und 9 hemmen Cordycepin die Plättchenaggregation intravasal, verhindert die Tumorzellaggregation und somit die Anheftung von Tumorzellen an, und den Durchtritt durch die Gefäßwand. Dieser Vorgang ist ADP vermittelt (modifiziert nach Nakamura K et al. J Pharmacol Sci. 2015 Jan;127(1):53-6)*

Ovarialkarzinomzellen ist Cordycepin in der Lage, die Metastasierung und Migration durch Reduktion der mitochondrialen Aktivität zu hemmen. Cordycepin behindert hier die durch die mitochondriale Fusion induzierte EMT. Die Ursache scheint auf der Ebene des Östrogen-related-Rezeptors (ERR)-α zu liegen, einem Co-Transkriptionsfaktor für Genexpressionen, welche für die mitochondriale Aktivität relevant sin *[96]*. Cordycepin blockiert auch die EMT durch Regulierung von TGF-β *[97]*. Solide Tumore wachsen schneller, wenn sie die Entwicklung neuer Blutgefäße anregen. Tumore induzieren einen Prozess, der als Tumor(neo) angiogenese bekannt ist. Dies ist einer der wichtigsten Faktoren für die Tumorprogression und wird vor allem auch durch hypoxisches Tumorgewebe und Mediatoren wie z. B. HIF-1α vermittelt *[98]*. Cordycepin hemmte die Neubildung von Blutgefäßen menschlicher humaner Umbilikalvenen (HUVEC) (bezogen auf die Gesamtlänge der röhrenförmigen Struktur) und die Migration dieser Zellen. Cordycepin unterdrückte auch effizient die Invasion und Migration der hepatozellulären Karzinom-Zelllinie HepG2 *[99]*. Zusammenfassend ist somit wichtig festzuhalten, dass Cordycepin nicht nur pro-apoptotische und anti-proliferative Wirkungen in Krebszellen aufweist, sondern auch die Metastasierung von Tumorzellen hemmt, was sein therapeutisches Potential in der Krebstherapie erweitert. Nach der Behandlung mit Cordycepin wurde zumindest in vitro, eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und eine Verringerung der Invasivität von Melanomkrebszellen, eine Hemmung der Aktivität der Matrix-Metalloproteinase (MMP)-2 und MMP-9 und Stimulierung des Tissue Inhibitor der Metalloproteinase (TIMP)-1 und TIMP-2, gezeigt. Ähnliche Auswirkungen auf die Hemmung der Zellinvasion durch eine verringerte MMP-9-Aktivität wurden auch bei menschlichen Krebszelllinien beobachtet. Zudem zeigt eine neuere Studie, dass Cordycepin das Wachstum menschlicher Leberkrebszellen unterdrückt. Der Mechanismus der Antitumorwirkung von Cordycepin wurde mit einer Verringerung der Expression des Chemokins CXCR4 in Verbindung gebracht, dass die Invasivität und Migration von Leberkrebszellen fördert *[99]*.

Cordycepin und Chemosensibilität

Die Arzneimittelresistenz ist nach wie vor einer der wichtigsten, limitierenden Faktoren bei der Behandlung von Krebspatienten. Das Problem der Medikamentenresistenz bei Krebs weist starke Ähnlichkeiten mit dem Bereich der Infektionskrankheiten auf, da beide Disziplinen durch stark wuchernde intrinsische oder extrinsische Aggressoren herausgefordert werden. Wie bei der antimikrobiellen Therapie wurde die Begeisterung, die die ersten Erfolge der frühen Chemotherapeutika (wie Stickstoffsenf und Aminopterin) auslösten, schnell durch die Erkenntnis gedämpft, dass die Tumore zwar in Remission gingen, sich aber Resistenzen entwickelten, die zu Rückfällen führten. Die anfängliche Lösung für das Problem der Resistenz gegen eine Einzelwirkstoff-Chemotherapie war die kombinierte Verabreichung von Wirkstoffen mit sich nicht überschneidenden Wirkmechanismen oder auch Polychemotherapie genannt. Sie wurde, wenig überraschend, aus dem Regelwerk der antimikrobiellen Therapie übernommen *[100]*. Dieser empirische Ansatz hat bei einigen Formen von Lymphomen, Brustkrebs und Hodenkrebs bemerkenswert gute Ergebnisse erzielt *[101–103]*. Die Kombinationschemotherapie wurde so zu einem neuen Paradigma für die Krebstherapie, das zur Entwicklung immer komplexerer Therapieschemata führte. Darüber hinaus führten verschiedene Therapieansätze, (Steigerung der Dosierungsintensität, Verkürzung der Dosisintervalle, Therapie der KM-Depression durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren) zu verbesserten Ansprechraten dieser Therapien. Um die Jahrhundertwende, fast 50 Jahre nach ihrer Einführung, waren die mit der Polychemotherapie erzielten Erfolge weitgehend abgeklungen. Chirurgie, Strahlentherapie und Polychemotherapie reichten offensichtlich nicht aus, um viele Tumorarten zu heilen, insbesondere im metastasierten Stadium. Infolgedessen wurden neue therapeutische Strategien entwickelt, die auf die wichtigsten Eigenschaften und erworbenen Fähigkeiten abzielten, die bösartige Tumore aufweisen. Die Einführung von Therapien, die diese charakteristischen Merkmale unterbrechen *[104, 105]*, einschließlich zielgerichteter Therapien, war ein wichtiger Schritt nach vorn. In der Tat hat das Verständnis der biologischen Determinanten von Krebs zu hochwirksamen Therapien gegen Tyrosinkinasen, Kernrezeptoren und anderen molekularen Zielen geführt. Die ersten Erfolge der Östrogenrezeptor- (ER) und Androgenrezeptor- (AR) Antagonisten sowie der BCR-ABL-, HER2- und EGFR-Inhibitoren förderten massive Bemühungen, Wirkstoffe zu entwickeln, die auf Onkogene und andere wichtige zelluläre Schwachstellen abzielen. In jüngster Zeit hat die onkologische Therapie erneut Fortschritte gemacht, indem immunologische Ansätze zur Erkennung und Bekämpfung von Krebs eingesetzt werden. Monoklonale Anti-CTLA41/2- und Anti-PD-1/PD-L113-Antikörper, die negative Regulatoren oder Checkpoints des adaptiven Immunsystems ausschalten, haben zu einer bemerkenswerten antitumoralen Aktivität und sogar zu Heilungen bei verschiedenen Tumorarten geführt *[105]*. Doch die Nebenwirkungen und Resistenzen sind erheblich, sodass neuere Therapieansätze gesucht werden müssen.

Der Einsatz von Medizinalpilzen scheint hier erfolgversprechend. Insbesondere Cordycepin könnte in diesem Zusammenhang durchaus ein Schritt in die richtige Richtung und sehr erfolgversprechend sein.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Cordycepin in Kombination mit den klassischen Chemotherapeutika das Therapieansprechen verbessert. Cordycepin steigert die Chemosensitivität von Osteosarkomen gegenüber Cisplatin durch Aktivierung von AMPK und Unterdrückung des AKT-Signalwegs in vitro und in einem in vivo Tiermodell *[106]*. Diese Ergebnisse konnten in einer Studie an Ösophaguskarzinomzellen bestätigt werden. Cordycepin erhöht die Chemosensitivität von Ösophaguskarzinomzellen wiederum im Rahmen einer Cisplatintherapie. Auch hier waren die Aktivierung von AMPK und die Hemmung des AKT-Signalweges die mechanistischen Zielstrukturen *[107]*. Diese Beobachtungen konnten auch in einem Modell des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms nachgewiesen werden *[108]*. Obwohl mehrere Generationen von zielgerichteten therapeutischen Medikamenten wie Gefitinib und Afatinib, die speziell auf den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) abzielen, derzeit für die Behandlung von Lungenkrebs (NSCLC) zur Verfügung stehen, kann keines von ihnen einer eventuellen Arzneimittelresistenz entgehen. Cordycepin könnte dieses Problem lösen. In einer Studie wurde gezeigt, dass Cordycepin nicht nur verschiedene Stadien der NSCLC-Entwicklung wie Tumorwachstum, -migration und -invasion beeinträchtigt, sondern auch in der Lage ist, die Progression des NSCLC-Zellzyklus zu hemmen und die Apoptose von Krebszellen auszulösen, ohne dass dies offensichtlich negative Auswirkungen auf normale Lungenzellen hatte. Außerdem wurde gezeigt, dass Zellen mit EGFR-Mutationen empfindlicher auf die Cordycepin Behandlung reagieren als Zellen ohne Mutationen. Mechanistisch gesehen löst Cordycepin auch hier die Apoptose von NSCLC-Zellen aus, indem es mit der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) interagiert und diese aktiviert. Noch wichtiger ist jedoch die Beobachtung, dass die krebshemmende Wirkung von Cordycepin sowohl in vitro, als auch in vivo, mit der von Afatinib vergleichbar und sogar noch besser als die von Gefitinib war *[110]*. Auch in einem in vitro Modell beim Glioblastom konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Cordycepin in Kombination mit Temezolamid (MZ) zu einer Hemmung der Zellproliferation, Migration und Invasion sowie der zellulären Apoptose und des Stillstands des Zellzyklus bei Gliomzelllinien in vitro führte. Ebenso führte die kombinierte Behandlung mit Cordycepin und TMZ synergistisch zu einer Hemmung des Zellwachstums, der Migration und der Tumormetastasierung sowie zur Induktion von Zellapoptose und zu einem Stillstand des Zellzyklus. Darüber hinaus konnte auch hier wiederum nachgewiesen werden, dass Cordycepin die Aktivierung von AMPK wirksam verstärkte und die Aktivität von AKT unterdrückte, deren Aktivierung nur durch TMZ induziert wurde. In den Versuchen zeigte sich in der Gruppe, die sowohl mit Cordycepin als auch mit TMZ behandelt wurde, zudem eine Verringerung der Expressionsniveaus der Proteine mTOR und p70S6K sowie der Matrix-Metalloproteinasen (MMP)-2 und MMP-9. Dies im Unterschied zu den Zellen, die entweder mit Cordycepin oder TMZ allein behandelt wurden *[109]*. In einer weiteren Studie an Glioblastomzellen konnten diese Befunde bestätigt werden. Hier hinsichtlich des Einflusses von Cordycepin auf die ß-catenin Expression und ROS Produktion. Der Wnt/β-Catenin-Signalweg reguliert die Genexpression der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT), welche geschädigte DNA repariert und zur Arzneimittelresistenz gegen TMZ in Gliomen beiträgt *[110]*. In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass die Kombination von Doxorubicin und Cordycepin die Zellproliferation und -migration signifikant hemmt und Apoptose auslösen kann. Die Kombination beider Substanzen führt zu einer synergistisch gesteigerten Wirkung gegenüber den Einzelsubstanzen. Die Wirkstoffkombination hemmte die Epithelial-mesenchymale Transformation (EMT) durch Hochregulieren der Expression des E-Cadherin-Proteins und verminderte die Expression von N-Cadherin-, ZEB1- und Twist1-Proteinen. In dieser Studie wurde durch eine Netzwerkpharmakologie postuliert, dass 71 potenzielle Targets von Cordycepin in Kombination mit Doxorubicin bei der Behandlung von Glioblastomen beteiligt sind, was darauf hindeutet, dass Cordycepin in Kombination mit Doxorubicin das Wachstum von Glioblastomen über mehrere Targets und mehrere Wege hemmen kann *[111]*. Auch im Modell des cholangiozellulären Karzinoms konnte gezeigt werden, dass Cordycepin die mehrfache Arzneimittelresistenz (MDR)/HIF-1α durch Regulierung der AMPK/mTORC1-Signalübertragung überwinden kann *[112]*.

Bereits 1977/1978 wurde evident, dass eine Vorbehandlung von in vitro kultivierten Zellen deren Radiosensitivität erhöht *[113, 114]*. Inzwischen können dies immer mehr Studien belegen. Cordycepin erhöht die Radiosensitivität verschiedener Tumorentitäten wie Leydig-Zell Tumore *[115]*, Cervixkarzinome *[116]*, Mundhöhlenkarzinome *[117, 118]* und Mammakarzinom *[119]*. Die intrazellulären Mechanismen, die zu einer erhöhten Radiosensitivität beitragen, sind wenig verstanden. Beschrieben wurden insbesondere die Erhöhung der intrazellulären ROS-Konzentration, hervorrufen eines Zell-Zyklus Arrest und Aktivierung (z. B. AMPK) sowie Hemmung (z. B. AKT) intrazellulärer Signaltransduktions- und Apoptose-Mechanismen.

Cordycepin und SARS – ein Ausflug

In den Vereinigten Staaten hat die Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2020 potenzielle und in der Erforschung befindliche Arzneimittel- oder Molekülkandidaten neu eingestuft und Cordycepin als

chemische Struktur mit antiviraler Aktivität aufgenommen. In der Therapie der SARS-CoV-2 Infektion, auch im chronischen Stadium, könnten somit Naturstoffe mit breitem Wirkungsspektrum und Multiorganschutz eine wesentliche Rolle spielen *[120]*. Die Vorläuferforschung zu Cordycepin in Indien eröffnete neue Möglichkeiten für den Einsatz dieses Moleküls bei der Behandlung von COVID-19. Cordycepin zeigte in einer in silico-Studie starke chemische Wechselwirkungen mit SARS-CoV-2, mit der rezeptorbindenden Domäne (RBD) am Spike-Protein (S) und der Hauptprotease (Mpro) des Virus. Die Wirkmechanismen von Cordycepin gegen SARS-CoV-2 korrelierten mit der Hemmung der Virusreplikation *[121]*. RNA-abhängige RNA-Polymerasen (RdRp) regulieren die virale Replikation, indem sie die RNA-Template-abhängige Entwicklung von Phosphodiester-Bindungen katalysieren *[122]*. Es ist bekannt, dass Cordycepin ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum gegen verschiedene Krankheiten (z. B. virulente RNA-Viren) und eine multiorganprotektive Wirkung (z. B. akute Lungenschädigung) hat. Insbesondere kann eine SARS-CoV-2-Infektion – selbst in leichten Fällen – das langfristige Risiko für ein breites Spektrum kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Komplikationen bei COVID-19-Patienten erhöhen *[123]*. In Bezug auf den Organschutz hat Cordycepin einzigartige Vorteile. Zum Beispiel spielt Cordycepin eine Schlüsselrolle bei der langfristigen Neuroprotektion bei Schädel-Hirn-Trauma (durch Hemmung der Infiltration neutrophiler Granulozyten und Erhaltung der Neuroinflammation) *[124]*, beim Schutz des diabetischen Herzens vor Ischämie/Reperfusionsschäden (durch Hochregulierung der AMPK/Mfn2-abhängigen mitochondrialen Fusion und Expression) *[125]* und bei der Verbesserung zerebraler ischämischer Schäden (über Verbesserung der Gedächtnisfähigkeit, Hochregulierung des Adenosin-A1-Rezeptorspiegels und Veränderung der dendritischen Morphologie) *[126]*. Insbesondere ist Cordycepin ein vielversprechendes Therapeutikum gegen mehrere Viren in vitro, darunter das Dengue-Virus *[128]*, das Epstein-Barr-Virus *[129]* und das Hepatitis-C-Virus *[129]*. Aufgrund seiner großen strukturellen Ähnlichkeit mit dem zellulären Nukleosid Adenosin (mit Ausnahme des Fehlens einer Hydroxylgruppe an der 3'-Position des fünfgliedrigen Rings) ist Cordycepin ein möglicher potenter Anti-SARS-CoV-2-Wirkstoff. Rabie et al. *[130]* zeigten, dass Cordycepin die SARS-CoV-2-Replikation in Vero-E6-Zellen mit einer EC50 von 2,01 μM hemmen kann, ohne beobachtbare und prädiktive Zytotoxizität (SI > 49,8). Es ist erwähnenswert, dass Cordycepin ein langwirksames antivirales Mittel zur SARS-CoV-2-Prävention mit hoher Stoffwechselstabilität ist, dass innerhalb von 2,1–5,2 Tagen nach der Behandlung die maximale Anti-SARS-CoV-0-Wirksamkeit erreicht. In Bezug auf den Aktivierungsmechanismus wird Cordycepin in vivo schnell in seine Mono-, Di- und Triphosphatformen umgewandelt; dann kann die aktive Form Cordycepintriphosphat als Substrat für die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) dienen, um die Synthese viraler RNA-Sequenzen zu beenden. Eine weitere in-silico-Studie, bei der pharmakologische und molekulare Modellierung, Simulation und Schätzung zum Einsatz kamen, deutet darauf hin, dass Cordycepin ein potenzieller Hemmstoff für die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) von SARS-CoV-2 ist. Bibi et al. *[13]* zeigten hier, dass zwei zentrale Aminosäurereste (Asp760 und Asp761) eine entscheidende Rolle bei der Bindung von Cordycepin an RdRp spielen. Somit hat Cordycepin seine Vorteile beim Organschutz und bei breit gefächerten antiviralen Aktivitäten. Weitere Studien sind jedoch noch erforderlich, um sein antivirales Wirkungspotential endgültig und konklusiv in vitro und in vivo zu bewerten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Cordycepin in einer Vielzahl von in vitro Untersuchungen sowie Tiermodellen klare biologische Wirkungen hat. Es hat eine hemmende Wirkung auf den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg und aktiviert die AMPK in den meisten durchgeführten Studien. Die meisten therapeutischen Wirkungen von Cordycepin zeigen, dass die Beeinflussung von Signaltransduktionskaskaden diese Wirkungen vermitteln, hier prädominant via EGFR, FGFR, ADORA1–3, Caspasen und Todesrezeptoren. Das breite Spektrum der therapeutischen Wirkungen von Cordycepin, die in Tiermodellen berichtet werden, ähneln anderen AMPK-Aktivatoren und mTOR-Inhibitoren wie Sim- und Everolimus sowie Metformin. Zudem vermindert es effektiv die Metastasierungsrate und induziert Apoptose und Autophagie in Tumorzellen. Dies bei einem vernachlässigbaren Nebenwirkungsprofil. Desweiteren hat Cordycepin pleiotrope positive Wirkungen auf das Immunsystem, die Vitalität des Organismus, vermindert Fatigue, unterstützt das kardiovaskuläre System und kann als natürliches Virostatikum angesehen werden. Auch das kardiovaskuläre System und die Hyperlipidämie sowie die diabetische Stoffwechsellage werden unter dem Einfluß von Cordycepin verbessert. Last but noch least soll die antivirale und antibakterielle Wirkung von Cordycepin hervorgehoben werden.

Verbleibende Herausforderungen sind der derzeit noch etwas undurchsichtige Wirkmechanismus von Cordycepin, die mangelnde kommerzielle Verfügbarkeit von hochreinem Cordycepin und das noch unvollständige Verständnis der Bio-

distribution von Cordycepin. Hier könnten orale Schmelztabletten oder Nanoformulierung hilfreich sein. Nichtsdestotrotz scheint Cordycepin ein ausgezeichneter Wirkstoff für Tumorpatienten zu sein und verdient es, weiter untersucht zu werden.

Dr. med. Matthias Kraft
76829 Landau/Pfalz | Deutschland
kraftmatthias@web.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de

Literatur

[1] *Das S.K., Masuda M. et al. Medicinal uses of the mushroom Cordyceps militaris: Current state and prospects. Fitoterapia. 2010; 81:961–968.*

[2] *Chan J.S., Barseghyan G.S. et al. Chemical composition and medicinal value of fruiting bodies and submerged cultured mycelia of caterpillar medicinal fungus Cordyceps militaris CBS-132098 (Ascomycetes) Int. J. Med. Mushrooms. 2015; 17:649–659.*

[3] *Cohen N., Cohen J. et al. Chemical composition and nutritional and medicinal value of fruit bodies and submerged cultured mycelia of culinary-medicinal higher Basidiomycetes mushrooms. Int. J. Med. Mushrooms. 2014; 16:273–291.*

[4] *Dong J.Z., Ding J. et al. Composition and distribution of the main active components in selenium-enriched fruit bodies of Cordyceps militaris Link. Food Chem. 2013; 137:164–167.*

[5] *Zhu Z.Y., Liu F. et al. Synthesis, characterization and antioxidant activity of selenium polysaccharide from Cordyceps militaris. Int. J. Biol. Macromol. 2016; 93:1090–1099.*

[6] *Kim S.B., Ahn B. et al. Effect of Cordyceps militaris extract and active constituents on metabolic parameters of obesity induced by high-fat diet in C58BL/6J mice. J. Ethnopharmacol. 2014; 151:478–484.*

[7] *Li A., Song Y., Wang C. et al. The molecular recognition of cordycepin arabinoside and analysis of changes on cordycepin and its arabinoside in fruiting body and pupa of Cordyceps militaris. Food Chem. 2022; 389:133070.*

[8] *Radhi M., Ashraf S. et al. Systematic review of the biological effects of cordycepin. Molecules. 2021; 26:5886.*

[9] *Jo E., Jang H.J. et al. Cordyceps militaris induces apoptosis in ovarian cancer cells through TNF-α/TNFR1-mediated inhibition of NF-κB phosphorylation. BMC Complement. Med. Ther. 2020; 20:1*

[10] *Symeonides S., Aroldi F. et al. 600TiP A first-in-human study of, NUC-7738, a 3'-dA phosphoramidate, in patients with advanced solid tumours (NuTide: 701) Ann. Oncol. 2020; 31:501.*

[11] *Kang H.J., Baik H.W. et al. Cordyceps militaris enhances cell-mediated immunity in healthy Korean men. J. Med. Food. 2015; 18:1164–1172.*

[12] *Boontiam W., Wachirapakorn C. et al.. Growth performance and hematological changes in growing pigs treated with Cordyceps militaris spent mushroom substrate. Vet. World. 2019; 13:768–773.*

[13] *Bibi S., Hasan M.M. et al. Cordycepin as a promising inhibitor of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA Polymerase (RdRp) Curr. Med. Chem. 2022;29:152–162.*

[14] *Verma A.K., Aggarwal R. Repurposing potential of FDA-approved and investigational drugs for COVID-19 targeting SARS-CoV-2 spike and main protease and validation by machine learning algorithm. Chem. Biol. Drug Des. 2021; 97:836–853*

[15] *Choi E., Oh J., Sung G.H. Beneficial effect of Cordyceps militaris on exercise performance via promoting cellular energy production. Mycobiology. 2020; 48:512–517.*

[16] *Paterson R., Russell M. Cordyceps: A traditional Chinese medicine and another fungal therapeutic biofactory? Phytochemistry. 2008; 69:1469–1495.*

[17] *Dudgeon W.D., Thomas D.D et al. The effects of high and low dose Cordyceps militaris—Containing mushroom blend supplementation after seven and twenty-eight days. Am. J. Sports Sci. 2018; 6:1–7*

[18] *Hirsch K.R., Smith-Ryan A.E. et al. Cordyceps militaris improves tolerance to high-intensity exercise after acute and chronic supplementation. J. Diet. Suppl. 2017; 14:42–53.*

[19] *Hsieh S.A., Lin T.H. et al. The effects of Cordyceps militaris fruiting bodies in micturition and prostate size in benign prostatic hyperplasia patients: A pilot study. Pharmacol. Res. Mod. Chin. Med. 2022; 4:100143*

[20] *Vera Wagner. Powerpilz Cordyceps: Immunbooster-Viruskiller – Tumorhemmer. Verlag Amadeus, ISBN 978-398562-013-5*

[21] *Ashraf S.A., ElKhalifa A.E.O. et al. Cordycepin for health and wellbeing: A potent bioactive metabolite of an entomopathogenic cordyceps medicinal fungus and its nutraceutical and therapeutic potential. Molecules. 2020; 25:2735*

[22] *Tuli H.S., Sandhu S.S. et al. Pharmacological and therapeutic potential of Cordyceps with special reference to Cordycepin. 3 Biotech. 2014; 4:1–12*

[23] *Yu X., Mao Y. et al. Effectiveness and safety of oral cordyceps sinensis on stable COPD of GOLD stages 2-3: Systematic review and meta-analysis. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2019; 2019:4903671*

[[24] *Jia Y., Li H., Bao H. et al. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) promotes remyelination via suppression of neuroinflammation in a cuprizone-induced mouse model of demyelination. Int. Immunopharmacol. 2019; 75:105777*

[25] *Chaicharoenaudomrung N., Jaroonwitchawan T., Noisa P. Cordycepin induces apoptotic cell death of human brain cancer through the modulation of autophagy. Toxicol. Vitr. 2018; 46:113–121*

[26] *Lee JB, Radhi M et al. A novel nucleoside rescue metabolic pathway may be responsible for therapeutic effect of orally administered cordycepin. Sci Rep. 2019 Oct 31; 9(1):15760*

[27] *Xia Y, Luo F et al. Fungal Cordycepin Biosynthesis Is Coupled with the Production of the Safeguard Molecule Pentostatin. Cell Chem Biol. 2017; 24(12):1479-1489.e4*

[28] *Wu P.-K., Tao Z. et al. The anti-tumor effects of cordycepin-loaded liposomes on the growth of hepatoma 22 tumors in mice and human hepatoma BEL-7402 cells in culture. Drug Dev. Ind. Pharm. 2016; 42:1424–1433*

[29] *Bi YE, Zhou Y et al. Targeted Delivery of Cordycepin to Liver Cancer Cells Using Transferrin-conjugated Liposomes. Anticancer Res. 2017 Sep;37(9):5207-5214*

[30] *Marslin G., Khandelwal V. et al. Cordycepin nanoencapsulated in poly (lactic-co-glycolic acid) exhibits better cytotoxicity and lower hemotoxicity than free drug. Nanotechnol. Sci. Appl. 2020; 13:37–45*

[31] *Aramwit P., Porasuphatana S. et al. Toxicity evaluation of cordycepin and its delivery system for sustained in vitro anti-lung cancer activity. Nanoscale Res. Lett. 2015; 10:1–10*

[32] *Liao, Y.; Ling, J. et al. Cordycepin induces cell cycle arrest and apoptosis by inducing DNA damage and up-regulation of p53 in Leukemia cells. Cell Cycle 2015, 14;761–771*

[33] *McIlwain, D.R.; Berger, T. et al. Caspase functions in cell death and disease. Cold Spring Harbor Perspect. Biol. 2013; 5:a008656*

[34] *Chen, Y.; Yang, S.-H. et al. Cordycepin induces apoptosis of C6 glioma cells through the adenosine 2A receptor-p53-caspase-7-PARP pathway. Chem.-Biol. Interact. 2014; 216:17–25*

[35] *Cao, H.-L.; Liu, Z.-J. et al. Cordycepin induces apoptosis in human bladder cancer cells via activation of A3 adenosine receptors. Tumor Biol. 201; 39:1010428317706915*

[[36] *Nakamura, K.; Yoshikawa, N. et al. Antitumor effect of cordycepin (30-deoxyadenosine) on mouse melanoma and lung carcinoma cells involves adenosine A3 receptor stimulation. Anticancer Res. 2006; 26: 43–47*

[37] *Yoshikawa, N.; Yamada, S. et al. Cordycepin (3-deoxyadenosine) inhibits the growth of B16-BL6 mouse melanoma cells through the stimulation of adenosine A 3 receptor followed by glycogen synthase kinase-3 activation and cyclin D 1 suppression. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2008; 377:591–595*

[38] *Lee, S.Y.; Debnath, T. et al. Anti-cancer effect and apoptosis induction of cordycepin through DR3 pathway in the human colonic cancer cell HT-29. Food Chem. Toxicol. 2013; 60:439–447*

[39] *Lee, H.H.; Kim, S.O. et. al. Involvement of autophagy in cordycepin-induced apoptosis in human prostate carcinoma LNCaP cells. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2014; 38:239–250*

[40] *Liao, Y.; Ling, J. et. al. Cordycepin induces cell cycle arrest and apoptosis by inducing DNA damage and up-regulation of p53 in Leukemia cells. Cell Cycle 2015;14:761–771*

[41] *Dadsena S., Zollo C. et al. Mechanisms of mitochondrial cell death. Biochem Soc Trans. 2021; 49(2):663-674*

[42] *Choi, S.; Lim, M.-H. et. al. Cordycepin-induced apoptosis and autophagy in breast cancer cells are independent of the estrogen receptor. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2011; 257:165–173*

[43] *Taghinejad Z., Kazemi T. et. al. Pharmacological and therapeutic potentials of cordycepin in hematological malignancies. Biochem Biophys Res Commun. 2023 Aug; 14; 678:135-143*

[44] *Cai, J.; Yang, J. et al. Mitochondrial control of apoptosis: The role of cytochrome c. Biochim. Biophys. Acta 1998; 1366:139–149*

[45] *Shao, L.W. et. al. Cordycepin induces apoptosis in human liver cancer HepG2 cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. Oncol. Lett. 2016; 12:995–1000*

[46] *Tao, X.; Ning, Y. et. al. The effects of cordycepin on the cell proliferation, migration and apoptosis in human lung cancer cell lines A549 and NCI-H460. J. Pharm. Pharmacol. 2016; 68:901–911*

[47] *Wang, D.; Zhang, Y. et. al. Cordycepin, a Natural Antineoplastic Agent, Induces Apoptosis of Breast Cancer Cells via Caspase-dependent Pathways. Nat. Prod. Commun. 2016; 11:63–68.,*

[48] *Mathew R., Karantza-Wadsworth V. et al.. Role of autophagy in cancer. Nat. Rev. Cancer. 2007; 7:961–967*

[49] *Mizushima N. Autophagy in protein and organelle turnover. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2011; 76:397–40225*

[50] *Kraft M., Pfeifer B. Metformin in der Krebstherapie. Forum komplementäre Onkologie/Immunologie. 2023, 2:1-7 abrufbar unter: www.integrative-cancer-care.org*

[51] *Wang, Z.; Wu, X. et al.. Cordycepin induces apoptosis and inhibits proliferation of human lung cancer cell line H1975 via inhibiting the phosphorylation of EGFR. Molecules 2016; 21:1267*

[52] *Cho, S.H.; Kang, I.C. The inhibitory effect of Cordycepin on the proliferation of cisplatin-resistant A549 lung cancer cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018; 498:431–436*

[53] *Hsu, P.Y. et al.. Cordycepin and a preparation from Cordyceps militaris inhibit malignant transformation and proliferation by decreasing EGFR and IL-17RA signaling in a murine oral cancer model. Oncotarget 2017; 8:93712–93728*

[54] *Chang M.M., Pan B.S. et al.. Cordycepin-induced unfolded protein response-dependent cell death, and AKT/MAPK-mediated drug resistance in mouse testicular tumor cells. Cancer Med. 2019; 8:3949–3964.*

[55] *Pan B.S., Wang Y.K. et al.. Cordycepin induced MA-10 mouse Leydig tumor cell apoptosis by regulating p38 MAPKs and PI3K/AKT signaling pathways. Sci. Rep. 2015; 5:13372*

[56] *Lee S.J., Kim S.K. et al.. Cordycepin causes p21WAF1-mediated G2/M cell-cycle arrest by regulating c-Jun N-terminal kinase activation in human bladder cancer cells. Arch. Biochem. Biophys. 2009; 490:103–109*

[57] *Lee S.J., Moon G.S. et al.. c-Jun N-terminal kinase 1 is required for cordycepin-mediated induction of G2/M cell-cycle arrest via p21WAF1 expression in human colon cancer cells. Food Chem. Toxicol. 2010; 48:277–283*

[58] *Lee Y.P., Huang W.R. et al.. Cordycepin enhances radiosensitivity to induce apoptosis through cell cycle arrest, caspase pathway and ER stress in MA-10 mouse Leydig tumor cells. Am J Cancer Res. 2022 Aug 15; 12(8):3601-3624*

[59] *Khan M.A., Tania M. Cordycepin in anticancer research: Molecular mechanism of therapeutic effects. Curr. Med. Chem. 2020;27:983–996*

[60] *Wang Y., Lv Y. et al.. Cordycepin suppresses cell proliferation and migration by targeting CLEC2 in human gastric cancer cells via Akt signaling pathway. Life Sci. 2019; 223:110–119*

[61] *Tania M., Shawon J. et al.. Cordycepin downregulates Cdk-2 to interfere with cell cycle and increases apoptosis by generating ROS in cervical cancer cells: In vitro and in silico study. Curr. Cancer Drug Targets. 2019; 19:152–159*

[62] *Seong da B., Hong S. et al.. Cordycepin increases radiosensitivity in cervical cancer cells by overriding or prolonging radiation-induced G2/M arrest. Eur J Pharmacol. 2016 15; 771:77-83*

[63] *Lee Y.P., Huang W.R. et al.. Cordycepin enhances radiosensitivity to induce apoptosis through cell cycle arrest, caspase pathway and ER stress in MA-10 mouse Leydig tumor cells. Am J Cancer Res. 2022 Aug 15; 12(8):3601-3624*

[64] *Jin Y., Meng X. et al. Anti-tumor and anti-metastatic roles of cordycepin, one bioactive compound of Cordyceps militaris. Saudi J. Biol. Sci. 2018;25:991–995*

[65] *Yoon S.Y., Park S.J. et al.. The Anticancer properties of cordycepin and their underlying mechanisms. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19:3027*

[66] *Nakamura K., Shinozuka K. et al. Anticancer and antimetastatic effects of cordycepin, an active component of Cordyceps sinensis. J. Pharmacol. Sci. 2015; 127:53–56*

[67] *Wu W.-C., Hsiao J.-R. et al.. The apoptotic effect of cordycepin on human OEC-M1 oral cancer cell line. Cancer Chemother. Pharmacol. 2006; 60: 103–111*

[68] *Chang M.-M., Hong S.-Y. et al.. Anti-Cancer Effect of Cordycepin on FGF9-Induced Testicular Tumorigenesis. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21:8336*

[69] *Zheng Q., Sun J. et al.. Cordycepin induces apoptosis in human tongue cancer cells in vitro and has antitumor effects in vivo. Arch. Oral Biol. 2020; 118:104846*

[70] *Xu J.C., Zhou X.P. et al.. Cordycepin Induces Apoptosis and G2/M Phase Arrest through the ERK Pathways in Esophageal Cancer Cells. J Cancer. 2019 26; 10:2415-2424.*

[71] *Lopez-Cabrera, M. Mesenchymal conversion of mesothelial cells is a key event in the pathophysiology of the peritoneum during peritoneal dialysis. Adv. Med. 2014; 473134*

[72] *Masszi, A., and Kapus, A. Smaddening complexity: the role of Smad3 in epithelial-myofibroblast transition. Cells Tissues Organs 2011; 193,41–52*

[73] *Zhou, Y., Mao, H. et al. HSP72 inhibits Smad3 activation and nuclear translocation in renal epithelial-tomesenchymal transition. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21,598–609*

[74] *Sato, M., Muragaki, Y. et al. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. J. Clin. Invest. 2003; 112 (10),1486–1494*

[75] *Massagué, J. How cells read TGF-beta signals. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2000: 1,169–178*

[76] *Massagué, J., and Wotton, D. (2000). Transcriptional control by the TGF-b/Smad signaling. EMBO J 2000; 19,1745–1754*

[77] *Tan, C., Mui, A. et al. Integrin-linked kinase regulate inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in an NF-kB-dependent manner. J. Biol. Chem. 2002; 277,3109–3116*

[78] *Bitzer, M., von Gersdorff, G. et al. A mechanism of supression of TGF-b/SMAD signaling by NF-κB/Re1A. Gene Dev. 2002; 14 (2),187–197*

[79] *D'Amico M., Hulit J. et al. The integrin-linked kinase regulates the cyclin D1 gene through glycogen synthase kinase 3b and cAM-responsive element-binding protein dependent pathways. J. Biol. Chem. 2000; 275,32649–32657*

[80] *Kim K., Lu Z. et al. Direct evidence for a role of beta-catenin/LEF-1 signaling pathway in induction of EMT. Cell Biol. Int. 2002: 26,463–476*

[81] *Troussard A.A., Costello P. et al. The integrin linked kinase (ILK) induces an invasive phenotype via AP-1 transcription factordependent upregulation of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). Oncogene 2000; 16,5444–5452*

[82] *Masszi, A. Di Ciano C. et al. Central role for Rho in TGF-beta1-induced alpha-smooth muscle actin expresion during epithelial-mesenchymal transition. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2003; 284,F911–F924*

[83] *Peinado H., Quintanilla M. et al. Transforming growth factor b-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines. J. Biol. Chem. 2003: 278,21113–21123*

[84] *Barberà M. J., Puig, I. et al. Regulation of snail transcription during epithelial to mesenchymal transition of tumor cells. Oncogene 2004; 23 (44),7345–7354*

[85] *Huber M. A., Azoitei N. et al. NF-kB is essential for epithelial–mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. J. Clin. Invest. 2004; 114,569–581*

[86] *Cano A., Pérez-Moreno M. A. et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. Nat. Cell Biol. 2000; 2,76–83*

[87] *Poser I., Dominguez D. et al. Loss of E-cadherin expression in melanoma cells involves up-regulation of the transcriptional repressor snail. J. Biol. Chem. 2001; 276,24661–24666*

[88] *Vega S., Morales, A. V. et al. Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. Gene Dev. 2004; 18,1131–1143*

[89] *Thiery J. P., Acloque H. et. al. Epithelialmesenchymal transitions in development and disease. Cell 2009; 139,871–890*

[[90] Chen X. L., Bai Y. J. et. al. Advanced glycation end products induced the epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells via ERK activation. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 20016; 9(4),4891–4900

[91] Liappas G., Gónzalez-Mateo G. T. et al. T helper 17/ regulatory T Cell balance and experimental models of peritoneal dialysis-induced damage. Biomed. Res. Int. 2015; 2017,6130208

[92] Wong, J.H. Cho Wing Sze S. et al. Apoptosis and anti-cancer drug discovery: the power of medicinal fungi and plants. Curr. Med.Chem 2017

[93] Hueng D.Y., Hsieh C.H. et al. 2017. Cordycepin inhibits migration of human glioblastoma cells by affecting lysosomal degradation and protein phosphatase activation. J. Nutr. Biochem. 2017; 41,109–116

[94] Jeong, J.W., Jin, C.Y. et al. Inhibition of migration and invasion of LNCaP human prostate carcinoma cells by cordycepin through inactivation of Akt. Int. J. Oncol. 2012; 40,1697–1704

[95] Kubo E., Yoshikawa N. et al. Inhibitory effect of Cordyceps sinensis on experimental hepatic metastasis of melanoma by suppressing tumor cell invasion. Anticancer Res. 2010; 30,3429–3433

[96] Zhang P., Huang C. et al. Cordycepin (30-deoxyadenosine) suppressed MGA2, Twist1 and ZEB1- dependent melanoma invasion and metastasis by targeting miR-33b. Oncotarget 2015; 6, 9834–9853

[97] Yoshikawa N., Kunitomo M et al. Inhibitory effect of cordycepin on hematogenic metastasis of B16–F1 mouse melanoma cells accelerated by adenosine-50-diphosphate. Anticancer Res. 2009; 29,3857–3860.

[98] Wang C.W., Hsu W.H. et al. Antimetastatic effects of cordycepin mediated by the inhibition of mitochondrial activity and estrogen-related receptor alpha in human ovarian carcinoma cells. Oncotarget 2017; 8,3049–3058

[99] Wang C.W., Lee B.H. et al. The inhibition of cordycepin on cancer stemness in TGF-beta induced chemo-resistant ovarian cancer cell. Oncotarget 2017; 8,111912–111921

[100] Crofton J Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. BMJ 1959; 1,1610–1614 DeVita VT Jr et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. Ann. Intern. Med 92, 587–595 (1980)

[101] Bonadonna G et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N. Engl. J. Med 294, 405–410 (1976)

[102] Bosl GJ et al. VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. J. Clin. Oncol 4, 1493–1499 (1986)

[103] Hanahan D & Weinberg RA The hallmarks of cancer. Cell 100, 57–70 (2000)

[104] Hanahan D & Weinberg RA Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646–674 (2011)

[105] Ribas A & Wolchok JD Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 359, 1350–1355 (2018)

[106] Li HB, Chen JK, Su ZX, Jin QL, Deng LW, Huang G, Shen JN. Cordycepin augments the chemosensitivity of osteosarcoma to cisplatin by activating AMPK and suppressing the AKT signaling pathway. Cancer Cell Int. 2021 Dec 25;21(1):706

[107] Gao Y, Chen DL, Zhou M, Zheng ZS, He MF, Huang S, Liao XZ, Zhang JX. Cordycepin enhances the chemosensitivity of esophageal cancer cells to cisplatin by inducing the activation of AMPK and suppressing the AKT signaling pathway. Cell Death Dis. 2020 Oct 16;11(10):866

[108] Wei C, Yao X, Jiang Z, Wang Y, Zhang D, Chen X, Fan X, Xie C, Cheng J, Fu J, Leung EL. Cordycepin Inhibits Drug-resistance Non-small Cell Lung Cancer Progression by Activating AMPK Signaling Pathway. Pharmacol Res. 2019 Jun;144:79-89

[109] Bi Y, Li H, Yi D, Sun Y, Bai Y, Zhong S, Song Y, Zhao G, Chen Y. Cordycepin Augments the Chemosensitivity of Human Glioma Cells to Temozolomide by Activating AMPK and Inhibiting the AKT Signaling Pathway. Mol Pharm. 2018 Nov 5;15(11):4912-4925

[110] Bi Y, Li H, Yi D, Bai Y, Zhong S, Liu Q, Chen Y, Zhao G. β-catenin contributes to cordycepin-induced MGMT inhibition and reduction of temozolomide resistance in glioma cells by increasing intracellular reactive oxygen species. Cancer Lett. 2018 Oct 28;435:66-79

[111] Khan MA, Tania M. Cordycepin in Anticancer Research: Molecular Mechanism of Therapeutic Effects. Curr Med Chem. 2020;27(6):983-996

[112] Wu WD, Hu ZM, Shang MJ, Zhao DJ, Zhang CW, Hong DF, Huang DS. Cordycepin down-regulates multiple drug resistant (MDR)/HIF-1α through regulating AMPK/mTORC1 signaling in GBC-SD gallbladder cancer cells. Int J Mol Sci. 2014 Jul 18;15(7):12778-90

[113] (Robertson JB, Oleson FB Jr, Williams JR, Little JB. Survival of synchronized V79 cells treated with X-rays and cordycepin. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 1977 Jan;31(1):11-6

[114] Robertson JB, Williams JR, Little JB. Enhancement of radiation killing of cultured mammalian cells by cordycepin. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 1978 Nov;34(5):417-29

[115] Lee YP, Lin CR, Chen SS, Chen RJ, Wu YH, Chen YH, Huang BM. Combination treatment of cordycepin and radiation induces MA-10 mouse Leydig tumor cell death via ROS accumulation and DNA damage. Am J Cancer Res. 2023 Apr 15;13(4):1329-1346

[116] Seong da B, Hong S, Muthusami S, Kim WD, Yu JR, Park WY. Cordycepin increases radiosensitivity in cervical cancer cells by overriding or prolonging radiation-induced G2/M arrest. Eur J Pharmacol. 2016 Jan 15;771:77-83

[117] Ho SY, Wu WS, Lin LC, Wu YH, Chiu HW, Yeh YL, Huang BM, Wang YJ. Cordycepin Enhances Radiosensitivity in Oral Squamous Carcinoma Cells by Inducing Autophagy and Apoptosis Through Cell Cycle Arrest. Int J Mol Sci. 2019 Oct 28;20(21):5366

[118] *Su NW, Wu SH, Chi CW, Tsai TH, Chen YJ. Cordycepin, isolated from medicinal fungus Cordyceps sinensis, enhances radiosensitivity of oral cancer associated with modulation of DNA damage repair. Food Chem Toxicol. 2019 Feb;124:400-410*

[119] *Dong J, Li Y, Xiao H. et al.. Cordycepin sensitizes breast cancer cells toward irradiation through elevating ROS production involving Nrf2. Toxicol Appl Pharmacol. 2019 Feb 1; 364:12-21*

[120] *Wang Z., Yang L. et al.. (2021a). Co-crystallization and structure determination: An effective direction for anti-SARS-CoV-2 drug discovery. Comput. Struct. Biotechnol. J. 2021; 19, 4684–4701*

[121] *Verma A.K., Aggarwal R. Repurposing Potential of FDA Approved and Investigational Drugs for COVID-19 Targeting SARS-CoV-2 Spike and Main Protease and Validation by Machine Learning Algorithm. Chem. Biol. Drug Des. 2020; 97:836–853*

[122] *Hillen H. S., Kokic G. et al.. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature 584 2020; (7819),154–156*

[123] *Wang Z., Yang L. et al.. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A neglected public health issue. Front. Public Health 2022; 10,908757*

[124] *Wei P., Wang K. et al.. Cordycepin confers long-term neuroprotection via inhibiting neutrophil infiltration and neuroinflammation after traumatic brain injury. J. Neuroinflammation 2021; 18 (1),137*

[125] *Yu H., Hong X. et al.. (2021). Cordycepin decreases ischemia/reperfusion injury in diabetic hearts via upregulating AMPK/Mfn2-dependent mitochondrial fusion. Front. Pharmacol. 2021; 12,754005*

[126] *Chen Z. H., Han Y. Y., et al.. Cordycepin ameliorates synaptic dysfunction and dendrite morphology damage of hippocampal CA1 via A1R in cerebral ischemia. Front. Cell. Neurosci. 2021; 15, 783478*

[127] *Panya A., Songprakhon P. et al.. Cordycepin inhibits virus replication in dengue virus-infected Vero cells. Molecules 2021; 26 (11), 3118*

[128] *Choi S. J., Ryu E. et al.. Adenosine induces EBV lytic reactivation through ADORA1 in EBV-associated gastric carcinoma. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (6), 1286*

[129] *Ueda Y., Mori K. et al.. Anti-HCV activity of the Chinese medicinal fungus Cordyceps militaris. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014; 447 (2), 341–345*

[130] *Rabie AM. Potent Inhibitory Activities of the Adenosine Analogue Cordycepin on SARS-CoV-2 Replication. ACS Omega. 2022 Jan 11;7(3):2960-2969*

[131] *Zeng p., Li J. et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs; Prog Mol Biol Transl Sci. 2019;163:423-444.*

Melatonin – nur ein Schlafhormon, oder doch mehr?

Inflammation, Darm, Mikrobiom und die Darm-Hirn-Achse (Teil 1 von 3)

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. Kurt Mosetter

Einleitung

Melatonin, besser bekannt als Schlafhormon, wird bei Dunkelheit von der Zirbeldrüse ausgeschüttet. Bekannterweise reguliert es vordergründig den zirkadianen Rhythmus des Organismus, also unsere innere Uhr, und wird deshalb häufig bei Jet-lag, Einschlafstörungen und zur Besserung der Schlafhygiene eingesetzt. In den letzten Jahren/Jahrzehnten mehren sich indes die Hinweise, dass es darüber hinaus pleiotrope Eigenschaften besitzt. Die Liste ist unerschöpflich und betrifft unter anderem die Knochen-, Frauen- und Männergesundheit, die Embryonalperiode, den Schutz vor neurodegenerativen Erkrankungen, die kardiometabolische Protektion, Hautschutz, pulmonale Erkrankungen, Hemmung des Tumorwachstums und dessen Prävention und sogar die Option der Behandlung von Infektionen wie SARS-COVID19. Im besonderen Vordergrund stehen in den letzten Jahren auch die Zusammenhänge zwischen der Darm-Hirn-, Darm-Leber-, Darm-Haut- und der Darm-Lungen-Achse. Diese Zusammenhänge werden immer komplexer und scheinen unter anderem mit Melatonin und dessen Einfluss auf das Mikrobiom zusammen zu hängen.

Fokus dieses ersten Artikels über Melatonin soll sein, wesentliche Kausalzusammenhänge aufzuzeigen, die dieses Indolamin auf Grund wissenschaftlicher – meist in vitro und in vivo am Tiermodell erhobener Daten – zu einem Universalkünstler hat werden lassen. Es mehreren sich jedoch die Hinweise, dass die theoretischen Überlegungen aus wissenschaftlich fundierten Experimenten auch auf den Menschen übertragbar, und von klinischer Relevanz sein könnten. Der spezifische Einsatz von Melatonin bei Tumorerkrankungen (Teil 2), neurodegenerativen Erkrankungen (Teil 3) und kardiometabolischen Erkrankungen (Teil 4) werden folgen und in getrennten Übersichtsarbeiten detaillierter dargestellt. Hier sollen vor allem die antiinflammatorischen Eigenschaften von Melatonin sowie sein Einfluss auf die Darmgesundheit sowie die Darm-Leber-Lungen-Haut und Hirn Achse im Fokus stehen. Der Artikel erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da das Thema hinsichtlich der Datenlage fast unerschöpflich ist. Auch auf das Thema Phytomelatonin (Abb. 1) und die Dosierungen bei verschiedenen Erkrankungen kann nur bedingt eingegangen werden – nicht zuletzt auch wegen nicht gesicherter Evidenz auf Grund der vorliegenden Daten. Diese Daten wären, und sind sicherlich wertvoll, aber aus vielerlei Gründen nicht zu erheben.

Physiologie

Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein Molekül, das allgegenwärtig in der Natur vorkommt und viele Funktionen erfüllt. Melatonin ist bekannt als Schlafhormon, hat aber auch antioxidative, entzündungshemmende, anti-apoptotische und viele andere wichtige Eigenschaften. Die Erstbeschreibung geht auf Lerner, Casa und Takahashy zurück und datiert sich auf das Jahr 1958 *[1, 2]*.

Bei Säugetieren wird dieses Multitasking-Indolamin in der Zirbeldrüse zirkadian als Reaktion auf photoperiodische Informationen synthetisiert, die über den retino-hypothalamischen Weg empfangen werden *[3, 4]*. Es wird direkt in den Blutkreislauf abgegeben und gelangt an Albumin gebunden in den Körperkreislauf *[5, 6]*. Es besteht aus zwei wichtigen funktionellen Gruppen: der 5-Methoxy-Gruppe und der N-Acetyl-Seitenkette (Abb. 2). Durch diese Gruppen ist Melatonin biochemisch ein amphiphiles Hormon – also sowohl wasser- wie auch fettlöslich. Somit kann Melatonin per se überall hin diffundieren und alle physiologischen Barrieren, wie z.B. die Plazenta, die Muttermilch oder die Blut-Hirn-Schranke ungehindert passieren, und gelangt sogar in den glymphatischen Raum des Gehirns *[7, 8]* – was bei neurodegenerativen Erkrankungen von hoher Relevanz ist. Gleichwohl ist zu beachten, dass Zellmembranen und Organellen für Melatonin keine Barriere darstellen *[9]*. Man kennt aber auch Melatonin-Rezeptoren (MT1–3), die in unterschiedlichen Geweben als G-Protein gekoppelte transmembranöse Rezeptoren exprimiert werden. Auch über diese kann Melatonin seine Funktion vermitteln.

Die Synthese des Indolamins Melatonin in der Zirbeldrüse wird durch den suprachiasmatischen Kern des Hypothalamus in Abhängigkeit vom Hell-Dunkel-Zyk-

Beispiele für natürliche Melatoninquellen	
Gemüse	Spargel, Rote Bete, Kohl, Karotte, Mais, Ingwerwurzel, Spinat, Taro
Früchte	Apfel, Banane, Kirschen (süß, säuerlich), Gurke, Trauben, Kiwi, Paprika, Ananas, Granatapfel, Erdbeeren, Tomaten
Nüsse	Mandeln, Pistazien, Walnüsse
Samen	Anis, Sellerie, Koriander, Fenchel, Bockshornklee, Flachs, grüner Kardamom Senf, Mohn, Sonnenblume, Brokkoli, Linse, Zwiebel, Mungbohne, Rotkohl und Rettich
Körner	Gerste, Hafer, Reis, Weizen
Bohnen & Hülsenfrüchte	Kidneybohnen (Sprossen), Sojabohnen
Kräuter & Gewürze	Schwarzer Pfeffer, Mutterkraut, Salbei, ausgewählte chinesische Heilkräute
Öle	Arganöl, natives Olivenöl extra, Traubenkernöl, Leinöl, Nachtkerzenöl, Sesamöl, Sojabohnenöl, Sonnenblumenöl, Walnussöl, Weizenkeimöl
Getränke	Bier, Kaffee, Traubensaft, Orangensaft, Wein

Abb. 1 *natürliche Melatoninquellen*

lus über einen Zeitraum von 24 Stunden, also zirkadian, gesteuert. Wie der Name Schlafhormon schon sagt, wird Melatonin hauptsächlich während der Dunkelphase in der Nacht produziert. Die maximale Plasmakonzentration tritt in der Regel 4–5 Stunden nach Beginn der Dunkelheit auf *[10]*. Lichtreize, vor allem blaues Licht und wahrscheinlich auch Elektrosmog, aktivieren den Abbau von Melatonin. Dies erfolgt über retinale photorezeptive Ganglienzellen, die über den retino-hypothalamischen Weg die Hemmung der Synthese von Melatonin induzieren *[11]*. Infolgedessen ist sein Spiegel während der täglichen Lichtperiode niedrig oder unter Umständen sogar gar nicht nachweisbar *[12]*. Im Laufe des „Lebens", ca. ab dem 30. Lebensjahr, sinkt der Melatoninspiegel physiologischer Weise deutlich ab, und nach dem 50.–60. Lebensjahr sogar drastisch (Abb. 3). Abgesehen vom Alter kann die Produktion von Melatonin unter anderem aber auch durch Krankheiten *[13]*, Ernährung *[14]*, Umweltfaktoren wie helles Licht in der Nacht *[15]*, Medikamenteneinnahme *[16]* und Lebensstil *[17]* beeinflusst werden.

Melatonin wird aus Serotonin über die Umwandlung von Tryptophan in 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) gebildet *[18, 19]*. Tryptophan ist jedoch nicht nur zentraler Bestandteil des Melatonin-Serotonin-Signalweges, sondern auch Ausgangssubstrat des kynureninischen Signalweges (Abb. 2). Der Melatonin-Serotonin-Signalweg ist für etwa 5 Prozent des Tryptophanabbaus verantwortlich, während der kynureninische Weg für etwa 95 % des diätetischen Tryptophanstoffwechsels verantwortlich ist *[20, 21]*. Der kynureninische Weg ist ein zentraler Stoffwechselweg, bei dem Tryptophan in Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD+) für die Gewinnung von Zellenergie umgewandelt wird (Abb. 2). Es wird angenommen, dass sich beide Wege gegenseitig beeinflussen. Bewegung/Aktivität fördert den Durchsatz im Serotonin-Melatonin-Signalweg, was den Serotonin-, und somit auch den Melatoninspiegel erhöht und unsere Stimmung und Kognition beeinflusst. Umgekehrt wurde festgestellt, dass akute oder chronische Entzündungen, Tumorerkrankungen und Stress den Durchsatz des Kynurenin-Signalwegs erhöhen. Dies steigert die Umwandlung von Tryptophan zu Kynurenin. Kynurenin ist ein Metabolit, welcher aus der Umwandlung von Tryptophan in Niacin entsteht. Hohe Konzentrationen von Kynurenin im Gehirn korrelieren positiv mit Depressionen. Kynurenin wird dann entweder in Kynurensäure oder Chinolinsäure umgewandelt. Chinolinsäure ist ein Neurotoxin, während Kynurensäure neuroprotektive Eigenschaften haben soll *[22, 23]*. Zwar hier kein zentrales Thema, aber an dieser Stelle durchaus erwähnenswert, ist der Stellenwert des Stoffwechsels von Tryptophan und Kynurenin bei Krebserkrankungen. Bei Tumoren fördert die Bildung von Kynurenin das Tumorwachstum, da die zelluläre Immunabwehr in der Tumormikroumgebung (TME) hierdurch gehemmt wird. Hierbei spielt die vermehrte Expression der Indolamin-2,3 Dioxygenase (IDO-1) in Tumorzellen eine wesentliche Rolle. Die Umwandlung von Tryptophan in Kynurenin durch die IDO-1 führt zu einem Anstieg von Kynurenin in der TME, welches den Arylkohlenwasserstoffrezeptor (AhR) in T-Zellen aktiviert. Der hierdurch entstehende Mangel an Tryptophan in der Tumormikroumgebung gilt als einer der wesentlichen Ursachen für ein geschwächtes peritumorales Immunsystem in soliden Tumoren und führt somit zu einer schlechteren immunologischen Tumorabwehr *[24]*.

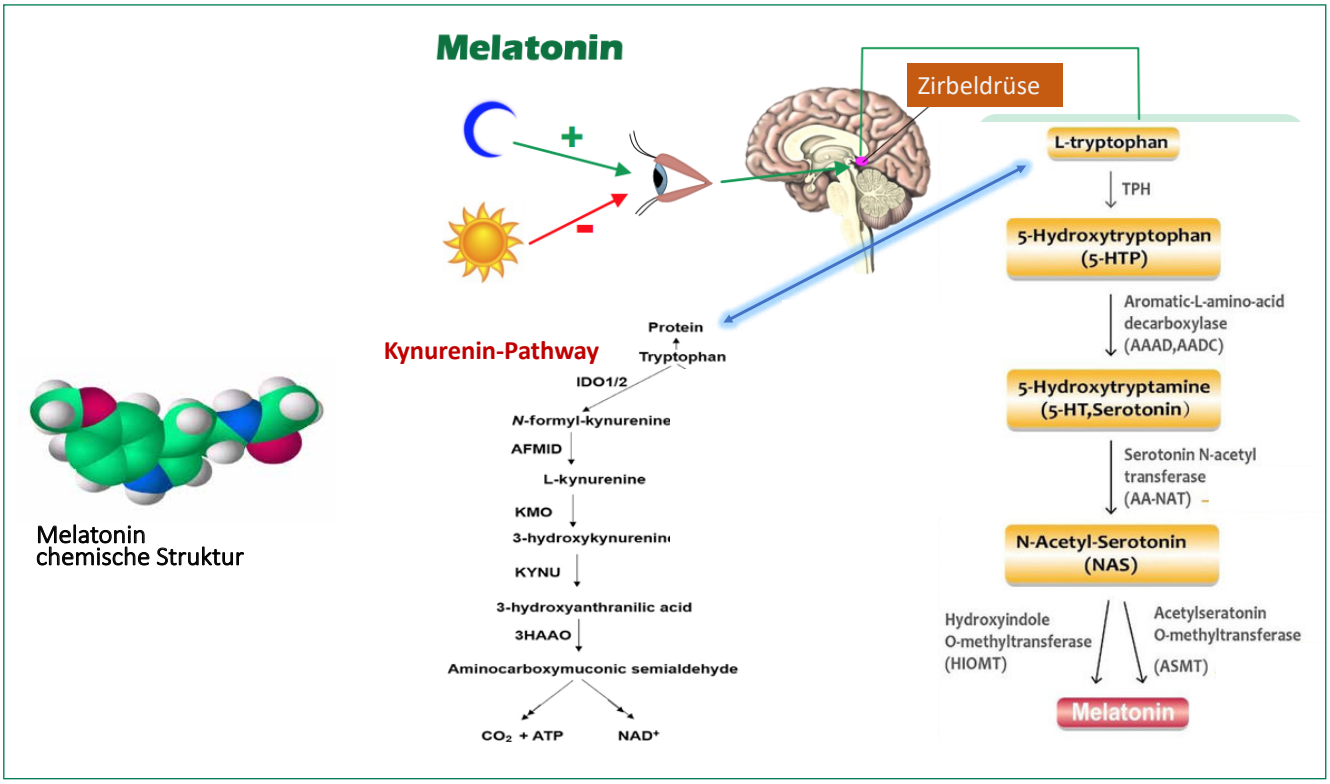


Abb. 2 *Tryptophan → Melatonin; endogene Stoffwechselwege*

Im Blut wird Melatonin, sobald es von der Zirbeldrüse abgesondert wird, an Albumin gebunden transportiert, durch Cytochrom-P-450-Isoformen zu Hydroxymelatonin metabolisiert und in der Leber konjugiert, um den Hauptmetaboliten im Urin, 6-Sulfatoxy-Melatonin, zu produzieren, der schließlich über die Niere ausgeschieden wird *[25]*. Es ist bekannt, dass die Bioverfügbarkeit von Melatonin in Tabletten- oder Kapselform im Allgemeinen sehr variabel ist (1–74 %). Eine systematische Überprüfung durch Forscher der Universität Kopenhagen zeigte eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von 15 %, wenn Melatonin oral verabreicht wurde. Dies variierte jedoch stark (Bereich: 9–33 %) in Abhängigkeit von z. B. Alter, Krankheit, Koffeingenuss, Rauchgewohnheiten und Medikamenteneinnahme. Theoretisch können mehrere weitere Faktoren die Bioverfügbarkeit einer Melatonin Substitution beeinflussen. Dies beinhalten eine gegebenenfalls vorhandene reduzierte Verdauungs- und Absorptionskapazität, die Zusammensetzung des Darmmikrobioms, die genetische Variabilität der Melatonin-verstoffwechselnden Enzyme und/oder das Hilfsstoffprofil des Nahrungsergänzungsmittels, um nur einige zu nennen *[99, 100]*.

Melatonin wird nicht ausschließlich in der Zirbeldrüse produziert, sondern auch in allen Zellen und Geweben, wie z. B. der Netzhaut, dem Magen-Darm-Trakt und dem angeborenen Immunsystem *[26]*. Die Synthese

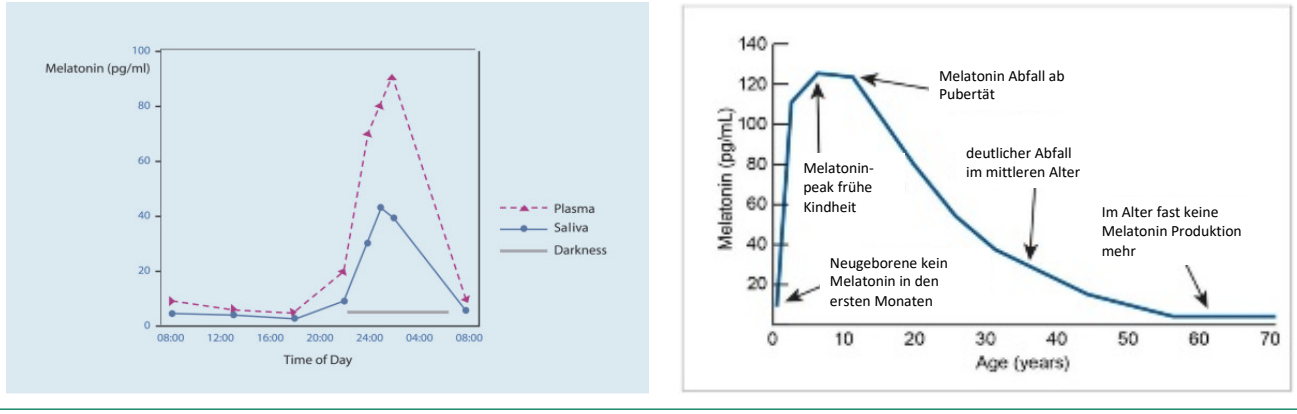


Abb. 3 *Melatoninspiegel im Tages- und Lebensverlauf*
[Modif. N Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. Scoliosis. 2007 Apr 4;2:6]

in extrapineal gelegenen Zellen folgt vermutlich nicht den zirkadianen Rhythmen, mit Ausnahme der Netzhaut, und wirkt hauptsächlich als lokales Antioxidans *[27, 28]*. Grund hierfür ist die endosymbiotische Theorie, auf welche hier nicht näher eingegangen werden kann. Kurz: Proteobakterien und Corynebakterien wurden wahrscheinlich symbiotisch in Zellen integriert, differenzierten sich zu Mitochondrien und Chloroplasten, und sind in der Lage, Melatonin zu produzieren. Soviel kann jedoch gesagt werden: Melatonin wurde von Mutter Natur noch vor dem Tag-Nacht-Rhythmus in Zellen bereitgestellt, wahrscheinlich eigentlich als Schutzfunktion und Antioxidans (Abb. 4). Heute wird es durch unsere Lebensweise eher konterkariert – „blue light", Computer, Elektrosmog, metabolisches Syndrom und viele weitere exogene Faktoren reduzieren die endogenen Spiegel.

in kultivierten Ratten-Endothelzellen und Aortenringen zu hemmen *[36]*. Dieser Vorgang scheint Melatonin-Rezeptor unabhängig zu erfolgen. Wie bereits erwähnt ist Melatonin in der Lage, direkt an intrazelluläre und nukleäre Faktoren zu binden. Im Rattenmodell erfolgte die Interaktion mit dem Kernfaktor-kappa B (NF-κB). Hier verhindert es die Translokation von NF-κB in den Zellkern und hemmt hierdurch die Bildung von Entzündungsmediatoren oder deren Vorstufen (Abb. 5) *[32, 37, 38]*. Melatonin hemmt auch die Aktivierung des pro-inflammatorisch wirkenden Inflammasoms. Dies konnte zum Beispiel eindrucksvoll in einem Sepsis-Mausmodel nach LPS-Aktivierung gezeigt werden. Melatonin führte hier zu einer verminderten Expression der Inflammasom Gene, einschließlich dem NOD-like Rezeptor Protein 3 (NLRP3) und dem Adaptorprotein ASC und konsekutiv zu einer Hemmung der

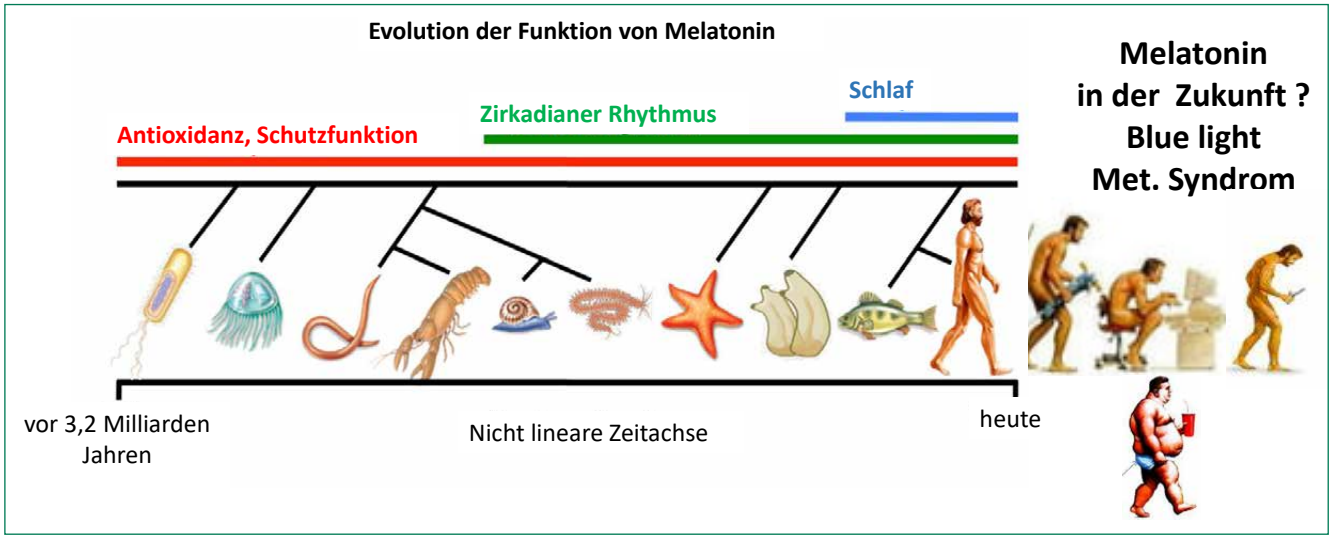


Abb. 4 ***Evolution der Funktion von Melatonin – wer hätte es gedacht?*** *[Modif. nach Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LP, Zhou Z, Galano A, Vriend J, Tan DX, Reiter RJ (2015) Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. J Pineal Res 59:403–419]*

Melatonin und Entzündung

Die Datenlage verdichtet sich, dass Melatonin ein starker Regulator von Entzündungsprozessen darstellt. Dies betrifft chronische wie auch akute Entzündungsreaktionen *[29–32]*. In zahlreichen Experimenten moduliert es sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Zytokine (u.a. die Interleukine IL- 4, IL-10, IL-1β und IL-18) in verschiedenen pathophysiologischen Situationen *[32, 33]*. Darüber hinaus hemmt Melatonin die Expression der Cyclooxygenase (COX) und der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) *[34]*. Melatonin begrenzt somit, ähnlich wie die Omega-3-Fettsäuren, die übermäßige Produktion von Prostanoiden, Leukotrienen und Stickstoffmonoxid (NO). Auch ist es in der Lage, weitere Botenstoffe von Entzündungsreaktionen wie Chemokine und Adhäsionsmoleküle zu regulieren *[32, 35]*. Zellversuche zeigen des Weiteren, dass Melatonin in der Lage ist, die durch Lipopolysaccharide (LPS) induzierte iNOS-Expression

Aktivierung der Pro-Caspase-1 in die aktive Caspase-1 zu hemmen. Diese Hemmung zeigte sich auch in der fehlenden Umwandlung von Pro-IL-1β in das aktive IL-1β und von Pro-IL-18 in das aktive IL-18 (Abb. 5). Das Inflammasom ist ein Multiproteinkomplex, dass sich im Zytosol befindet. Typischerweise besteht es aus einem Sensorprotein, einem Adaptorprotein, welche eine Caspase-Rekrutierungsdomäne enthält, und einer pro-inflammatorisch wirkenden Caspase. Das NLRP3-Inflammasom verursacht sterile Entzündungen, dies vor allem auch via IL-1β und IL-18. In den gleichen Tierversuchen konnte auch gezeigt werden, dass die durch LPS vermittelte Pyroptose von Fresszellen durch Melatonin gehemmt wurde. Die Pyroptose ist eine stark entzündliche Form des lytischen, programmierten Zelltods, die am häufigsten bei Infektionen auftritt und wahrscheinlich im angeborenen Immunsystem Teil der inflammatorischen Reaktion auf exogene Infektionen, hier der Sepsis, ist *[39, 40]*.

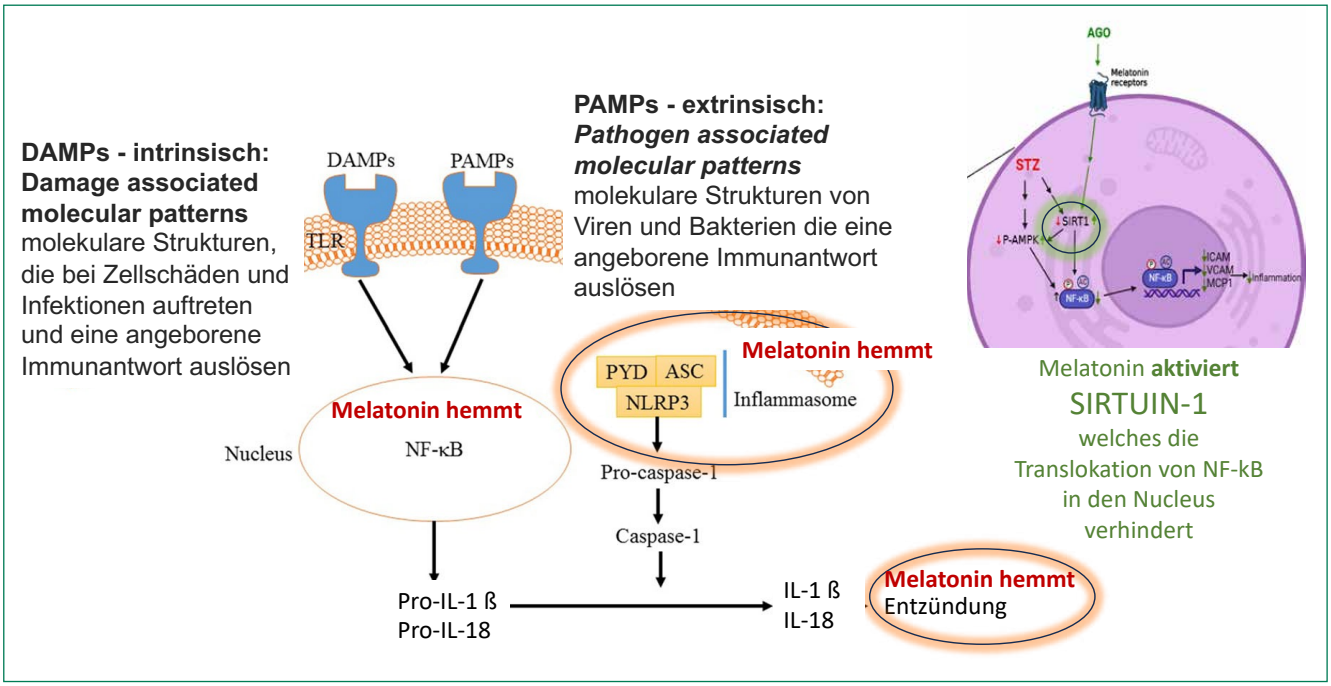


Abb. 5 *Melatonin hemmt Entzündungsreaktionen auf vielen Ebenen [Modifiziert nach Ashrafizadeh M, Najafi M, et al. Inflammation. 2021 Aug;44(4):1207-1222 und Mahmoud NM et al., Agomelatine improves streptozotocin-induced diabetic nephropathy through melatonin receptors/SIRT1 signaling pathway. Int Immunopharmacol. 2023 Feb;115:109646]*

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Melatonin wurden auch in Modellen der Herzsepsis ausgiebig untersucht, wobei Melatonin auch hier die kaskadenartige NF-κB/NLRP3 Aktivierung abschwächte *[41]*. Das NLRP3 Inflammasom spielt eine wesentliche kausale Rolle auch beim metabolischen Syndrom und anderen chronischen Entzündungen wie Arteriosklerose und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere auch nach einem akutem Schädel-Hirn Trauma *[42, 43]*. Durch die Hemmung von NF-κB/NLRP3 verringert Melatonin die sterile chronische Entzündung. Gleichzeitig aktiviert Melatonin anti-inflammatorische Signalwege wie die NAD-abhängige Deacetylase SIRTUIN1 (SIRT1) (Abb. 5). SIRT1 deacetyliert verschiedene Zielgene, darunter die der Histonproteine p53 und NF-κB und reguliert deren Aktivitäten *[44]*. SIRT1 reguliert darüber hinaus mehrere zelluläre Prozesse: Alterung, Stoffwechsel, Redoxhomöostase, Überleben und Entzündung *[101]*. Neben der Aktivierung von SIRT1, welches die Translokation von Nf-κB in den Zellkern blockiert, aktiviert Melatonin den Nrf2/KEAP-1 Signaltransduktionsweg, welcher insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen, eine zentrale Rolle. Melatonin übt seine antioxidative Wirkung hier hauptsächlich durch die Beeinflussung des Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) aus *[102]*. Nrf2 ist ein Transkriptionsfaktor, der die Expression zahlreicher Proteine mit antioxidativen Eigenschaften aktiviert (ARE). Es ist normalerweise mit dem Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap-1) im Zytosol assoziiert und damit inaktiv. Bei oxidativem Stress dissoziiert Keap1 von Nrf2, setzt dieses frei, sodass Nrf2 dann in den Zellkern gelangen und dort das Antioxidans-Response Element (ARE) aktivieren kann. Durch Stimulierung des Nrf2-Signalweges und somit Aktivierung des ARE löst Melatonin die Hochregulierung nachgeschalteter anti-oxidativer Faktoren, wie z. B. die Häm Oxygenase-1 (HO-1) und NADPH-Dehydrogenase-Chinon 1 (NQO1) aus, was zu einer Verbesserung des antioxidativen Abwehrsystem und zum Schutz vor oxidativem Stress führt. Melatonin kann somit wesentliche angeborene Entzündungskaskaden eingrenzen. Wichtig ist jedoch eine frühzeitige Gabe. Zusätzlich ist eine durch Melatonin bedingte Senkung der Körpertemperatur beim Schädel-Hirntrauma ein wesentlicher Aspekt. Auch kann durch eine verbesserte Schlafhygiene die Sedierungstiefe reduziert werden *[45, 46]*.

Melatonin und die Mitochondrien

Neuere Daten deuten darauf hin, dass die Mitochondrien für mehrere Aspekte von Melatonin von zentraler Bedeutung sind: seine Produktion, seinen Stoffwechsel und seine Aktivität durch Rezeptoren *[46]*. Melatonin kann aktiv durch PEPT1/2-Oligopeptid- und Glut/SLC2A-Transporter in die Mitochondrien transportiert, aber auch in den Mitochondrien selbst synthetisiert werden *[47–49]*. Melatonin verringert die Bildung freier Radikale und schützt die ATP-Synthese auf der mitochondrialen Ebene. Es fängt reaktive freie Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS) ab, indem es die Apoptose der Mitochondrien hemmt und die

Unterbrechung der Elektronentransportkette aufhebt. Melatonin interagiert mit MT1- und MT2-Melatoninrezeptoren auf der Mitochondrienmembran, hemmt die pro-apoptotische-Proteinsynthese und den anschließenden Austritt von Cytochrom C über die innere und äußere Mitochondrienmembran. Außerdem schützt es die mitochondriale DNA und verhindert die Öffnung der mitochondrialen Permeabilitätsübergangsporen (mPTP). Das mPTP ist ein Protein, dass in der inneren Mitochondrienmembran unter bestimmten pathologischen Bedingungen wie traumatischen Hirnverletzungen und Schlaganfall gebildet wird und führt zu einer Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung. Die Öffnung führt zu einer Erhöhung der Permeabilität der Mitochondrienmembranen für Moleküle mit einem Molekulargewicht von weniger als 1.500 Dalton. Die Induktion der mPT kann je nach biologischer Situation zu einer Schwellung der Mitochondrien und zum Zelltod durch Apoptose oder Nekrose führen.

Es ist bekannt, dass der Melatoninspiegel in den Mitochondrien im Vergleich zu denen im Blut deutlich höher ist. Dies ist höchstwahrscheinlich auf den höheren Bedarf an Antioxidantien auf Grund der großen Mengen an freien Radikalen zurückzuführen, die durch die Elektronentransportkette erzeugt werden *[2]*. Melatonin unterstützt das mitochondriale Redoxgleichgewicht durch seine Fähigkeit, das Superoxid-Anionenmolekül aus der Elektronentransportkette zu reduzieren und freie Radikale direkt abzufangen *[47]*. Zusätzlich zu diesen Funktionen erleichtert Melatonin die mitochondriale Funktion, indem es gesunde endogene Spiegel von antioxidativen Abwehrenzymen, wie die Superoxid-Dismutase, fördert. Die mitochondriale Dysfunktion ist einer der Mechanismen, die mit Alterskrankheiten zusammenhängen *[47]*. Es wird vermutet, dass der im Alter sinkende Melatoninspiegel und der damit einhergehende geringerer Schutz der Mitochondrien vor oxidativem Stress, zu präklinischen Veränderungen und letztendlich zu klinischen Symptomen beitragen könnte. Somit bestünde die Möglichkeit, durch frühzeitige Melatoninsubstitution diesem Prozess der mitochondrialen Alterung entgegen zu wirken.

Hinsichtlich der Rolle des Melatonins bei der Energiegewinnung in den Mitochondrien gibt es weitere Besonderheiten, die nicht nur bei Tumorzellen zum Tragen kommen und deshalb hier schon Erwähnung finden sollen. Der Hypoxie-induzierbare Faktor-1 alpha (HIF-1α) ist ein zentraler Transkriptionsfaktor bei der Vermittlung des Warburg-Stoffwechsel in kranken und gestressten Zellen. HIF-1α ist Teil eines Sauerstoffsensorsystems das aktiviert wird, wenn der Partialdruck (pO_2) des intrazellulären Sauerstoffs sinkt, das heißt, wenn Zellen hypoxisch werden. Ein primäres Mittel, mit dem HIF-1α den Warburg-Typ-Stoffwechsel fördert, ist die Hochregulierung des mitochondrialen Enzyms Pyruvatdehydrogenase-Kinase (PDK), das wiederum den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex hemmt und dadurch die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A in den Mitochondrien reduziert. Die Verringerung von Acetyl-Coenzym A in den Mitochondrien schränkt die intramitochondriale Synthese von Melatonin stark ein. Des Weiteren fördert HIF-1α den Pentosephosphatweg und regt, durch Stimulierung des Glukosetransporters (GLUT1), die Glykolyse an, was den Glukoseeinstrom beschleunigt (das Phänomen des „süßen Zahns"). Dies wiederum fördert den Austritt von Laktat aus den Zellen durch Stimulierung des Monocarboxylat-Transporter 4 (MCT4), der auch die Neovaskularisation im Tumorgewebe durch Hochregulieren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) stimuliert. Melatonin kehrt durch direkte oder indirekte Hemmung von HIF-1α den Warburg-Effekt um und verhindert die damit verbundenen Stoffwechselaktivitäten. Reaktive Sauerstoffspezies, die unter hypoxischen Bedingungen vermehrt gebildet werden, tragen zur Stabilisierung von HIF-1α bei. In Anwesenheit des Antioxidans Melatonin würde die ROS-Konzentration reduziert werden, was zur Destabilisierung von HIF-1α beitragen kann *[50]*.

Melatonin, das Darmmikrobiom und die Darm-Hirn/Haut/Leber-Achse

Die Darmmikrobiota hat Einfluss auf das ZNS. Das normale mikrobielle Ökosystem des Darmtrakts hilft dem menschlichen Körper, eine Reihe von Vitaminen zu erzeugen, sich am Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel zu beteiligen, reguliert die Absorption von Spurenelementen, ist zuständig für die Darmperistaltik, die Ausscheidung von Fäkalien und das Wachstum gefährlicher Bakterien *[51]*. Die Gehirn-Darm-Achse scheint bei einigen ZNS-Erkrankungen neue Erkenntnisse zu liefern. Das Gehirn kann Informationen von oben nach unten über das autonome Nervensystem, das Darmnervensystem, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA) und das glymphatische System (die meningealen Lymphgefäße) übertragen *[52]*. Viele neurologische Erkrankungen wie Depressionen, Multiple Sklerose (MS), Alzheimer (AD), Parkinson (PD) und andere können Veränderungen in der Struktur der Darmmikrobiota verursachen *[53–56]*. Darüber hinaus kann der Darm auch Signale von unten nach oben über den Vagus und das Immunsystem übertragen *[57]*. Patienten mit Parkinson-Krankheit haben einen höheren Gehalt an Lipopolysaccharid (LPS) und einen niedrigeren Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) im Darm, was zu chronischen Entzündungen im ZNS führen kann und das Fortschreiten der Krankheit fördert *[58, 59]*. Die Erhöhung des Anteils der intestinalen regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen) bei gleichzeitiger Reduktion der Th17-Zellen kann Nervendefekte

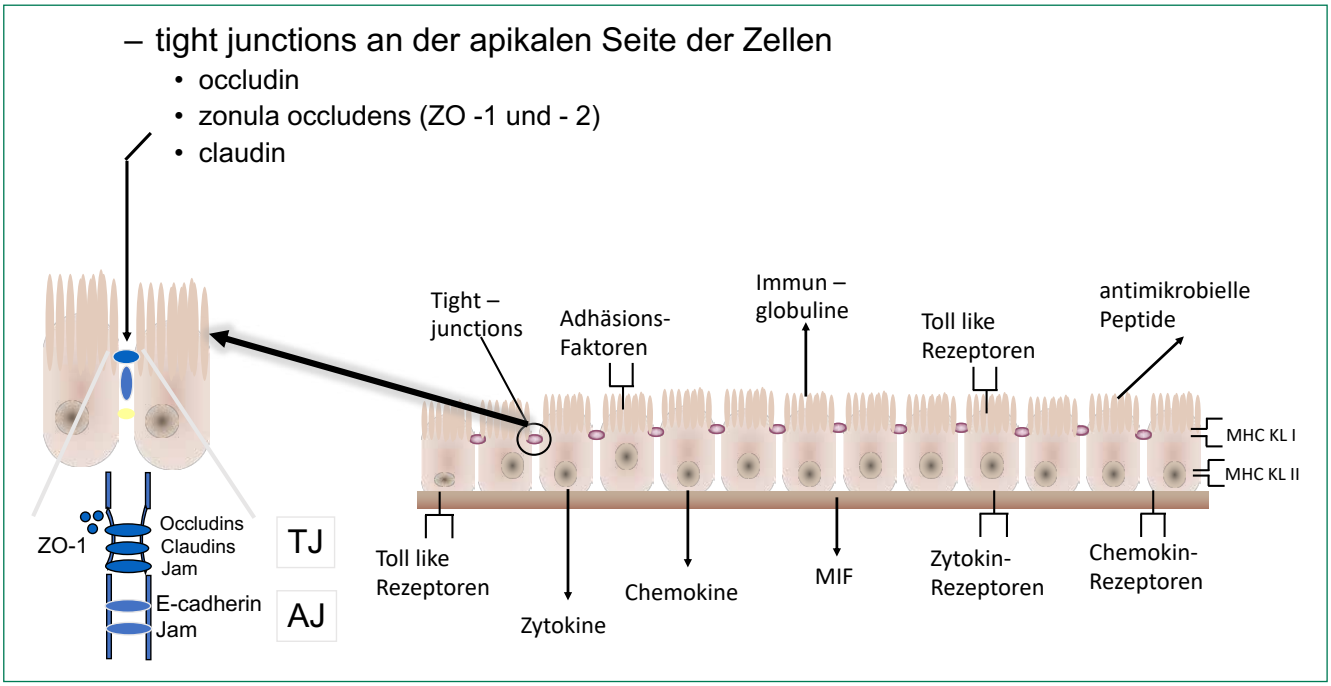


Abb. 6 *wichtige Barrierefunktionen des Darmes*

und Entzündungen nach einem Schlaganfall lindern *[60]*. Die Darmmikrobiota könnte das Auftreten intrakranieller Aneurysmen fördern, indem sie den Taurinspiegel im Blut erniedrigt und die Fettsäurespiegel im Plasma reguliert *[61]*. Es verbessert auch die neuronale Degeneration, lindert Hirnödeme und Schäden an der Blut-Hirn-Schranke. Dies erfolgt eventuell über eine Erhöhung des Glucagon-ähnlichen Peptids 1 – GLP1 *[62]*. Die durch die Darmmikrobiota produzierten kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) scheinen in der Lage zu sein, das räumliche Lernen nach einem Schädel-Hirn-Trauma zu fördern *[63]*. Darüber hinaus induziert die Sekretion von intestinalem bakteriellem Amyloidprotein und Lipopolysaccharid (LPS) die Neuroinflammation und verursacht den neuronalen Tod bei z. B. der Alzheimer Erkrankung *[64, 65]*.

Einige Studien deuten darauf hin, dass die Regulierung des Stresszustands und der HPA durch die Transplantation von Fäkalbakterien bei der Behandlung von Depressionen von Bedeutung sein kann *[66]*. Die Darmmikrobiota scheint darüber hinaus die funktionelle Erholung nach einer Rückenmarksverletzung über SCFA und das Immunsystem zu modulieren *[67, 68]*. Vice versa gibt es Hinweise darauf, dass eine fäkale Mikrobiomtransplantation (FMT) die Komplikationen nach Rückenmarksverletzungen wie eine gastrointestinale Dysfunktion, Meteorismus und Konstipation über SCFA (Butyrat) bessern können *[69]*.

Was haben diese erstaunlichen Interaktionen nun mit Melatonin zu tun? Die Darmmikrobiota ist direkt oder indirekt an der Synthese von Melatonin beteiligt. Melatonin wird vom Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) abgeleitet. Darmbakterien können, wie schon erläutert, direkt SCFAs produzieren, die die Produktion von 5-HT stimulieren. Anschließend wird, wie eingangs erwähnt, dass 5-HT durch die Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (AANAT) und die Acetylserotonin-O-Methyltransferase (ASMT) sukzessive in N-Acetyl-4-hydroxytryptamin (NAS) und Melatonin umgewandelt *[70]*. Melatonin wiederum erhöht die Vielfalt der Darmmikrobiota (vor allem Firmicutes und Akkermansia-Flora) und reduziert die Anzahl von Bacteroides *[71–74]*. Im Mausmodell reduziert Melatonin die Anzahl von Clostridien und erhöht die Anzahl von Lactobacillus *[75]*. Melatonin könnte so die Darmbarriere schützen und Darmentzündungen reduzieren *[76]*. Melatonin schützt somit den Darm indirekt über das Mikrobiom, aber auch direkt (wie später noch ausgeführt wird). Es gibt drei miteinander verbundene Barrieren im Darm, eine biologische Barriere, die aus der Darmmikrobiota besteht, eine Immunbarriere des Darms, die aus dem Darm assoziierten lymphatischen System und sekretorischen Produkten der Darmepithelzellen gebildet wird (GALT) sowie eine komplizierte physikalische Barriere (Abb. 6) *[77]*. Die Expression der Tight-Junction-verwandten Proteine wie Claudin-1, Occludin und Zonula occludens-1 (ZO-1) nimmt in Stressmodellen und bei Schlafentzug ab. Melatonin ist in der Lage, dies zu unterbinden *[77]*. Melatonin steigert somit die Integrität des Darmepithels und führt zu einer verminderten Permeabilität für Pathogene. Somit stärkt es nicht nur die physiologische Barrierefunktion des Darmes, sondern ist auch in der Lage, die Barrierefunktion wiederherzustellen und zu stabilisieren. Melatonin kann somit effektiv verhindern, dass Toxine und andere bakterielle Meta-

bolite aus dem Darm ins Blut gelangen und eine kaskadenartige Entzündungsreaktion verursachen. Ein ähnlicher Effekt wurde auch im Oxazolon-induzierten Kolitis-Modell beobachtet *[78]*. Dies deutet darauf hin, dass der Erhalt der Darmbarriere durch Melatonin nicht nur auf Stressschäden beschränkt ist. Durch die Steigerung der Darmmotilität, und somit der Transitzeit des Magen-Darm-Trakts, trägt Melatonin zusätzlich zur Darmgesundheit bei.

Im Mausmodell mit verlängertem paradoxem Schlafentzug wird über die Aktivierung der HPA eine große Menge Cortisol in den systemischen Kreislauf freigesetzt. Dies führt zu einer Störung der Darmmikrobiota, was eine kaskadenartige Aktivierung proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren und den dazugehörigen Signalwegen zur Folge hat, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll *[79]*. Melatonin konnte die Expression der oben genannten Proteine verringern, hemmte die lokale Inflammation und unterdrückte die Autophagie, indem es den NF-κB-Signalweg hemmte *[80]*. Stressfaktoren führen, wie schon erwähnt, zu einer Permeabilitätsstörung des Darmes. Das von Bakterien freigesetzte LPS führt dann über die Bindung an Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4) und der Aktivierung von Nf-κB zur Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1β (IL-1β), IL-6 und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) *[81]*. In einem Kolitis-Mausmodell hemmte Melatonin den Anstieg von IL-1β, IL-17 und TNF-α, während bei TLR4-Knockout-Mäusen Melatonin die erhöhten Spiegel von IL-1β, IL-17 und TNF-α nicht wirksam senken konnte *[82]*. Dies deutet darauf hin, dass Melatonin im Darm den LPS/TLR4-Signalweg unterdrücken kann, indem es die Expression entzündungsfördernder Zytokine hemmt. Auf der anderen Seite war Melatonin in der Lage, die Expression anti-inflammatorischer Zytokine (IL-5, IL-10, IL-22) zu steigern *[77, 83]*.

Im Allgemeinen kann also gesagt werden, dass Melatonin die intestinale Immunantwort reguliert (via TLRs, NOD-like Rezeptoren, Typ-2-Immunantwort durch Hemmung von ILC2s, Hemmung des STAT-3/AP-1/NF-κB-Signalwegs) und die Freisetzung von Entzündungsfaktoren moduliert. Dies schafft die Voraussetzungen für eine gesunde Darmmikrobiota. Melatonin ist im Gastrointestinaltrakt reichlich vorhanden, etwa 10–100-mal mehr als im Blut und 400-mal mehr als in der Zirbeldrüse *[84, 85]*. Die Darmmikrobiota kann die Melatoninausschüttung durch eine Vielzahl von Mechanismen beeinflussen. Eine ballaststoffreiche Ernährung förderte den Anstieg der SCFA im Darm und der 5-HT-Konzentration, sowohl im Serum wie in der Darmschleimhaut, und förderte die Hochregulierung des mRNA-Spiegels der Tryptophanhydroxylase (TPH1]. Außerdem können mikrobielle Metabolite im Darm, kurzkettige Fettsäuren wie Propionsäure und Buttersäure sowie Tryptophan-Metaboliten-Indole die Produktion von 5-HT fördern, was wiederum die Melatoninsekretion über AANAT und ASMT weiter beeinflusst *[86]*. Auch die intestinale mikrobielle Sulfatase kann die Melatoninsekretion fördern *[87]*. Die Experimente an Zebrafischen haben gezeigt, dass Probiotika und dunkle Bedingungen die mRNA-Expression von Melatoninrezeptorgenen erhöhen können, hauptsächlich von Melatonin-1-verwandten Rezeptorgenen (Mtnr1ba und Mtnr1bb) *[88]*. Die Darmdysbiose beeinträchtigt die Aufnahme von Vitaminen und Spurenelementen, die einen Mangel an Enzym-Cofaktoren verursachen. Darüber hinaus induziert die Störung der Darmmikrobiota eine Darmentzündungsreaktion. Chronische Entzündungen im Darm und damit verbundene Mängel an enzymatischen Cofaktoren würden zu einer Aktivierung des Kynurenin-Stoffwechselweges führen, die Synthese von Tryptophan zu Kynurenin fördern und somit die Synthese von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptamin und Melatonin hemmen *[89]*.

Auch gibt es Hinweise, dass über eine Darm-Haut Achse durch Melatonin Hauterkrankungen verbessert werden könnten. Es ist bekannt, dass Melatonin per se für die Schutzfunktion der Haut gegenüber UV-Exposition als Kofaktor benötigt wird *[90, 91]*. Durch die Gabe von Melatonin konnte gezeigt werden, dass es durch die Vermehrung von Propionsäure produzierenden Darmbakterien zu einer Akkumulation von Propionat in der Haut kommt, welches zu einem Schutz derselbigen führt *[92]*.

In einer sehr schönen, kürzlich erschienen Übersichtsarbeit konnte auch schlüssig dargestellt werden, wie die Darm-Lungen Achse sowie die Darm-Leber Achse über Melatonin rezeptorvermittelt beeinflusst werden kann. Durch orale Gabe von Melatonin konnte die pulmonale Hypertonie gesenkt und eine Aflatoxinbelastung der Leber gebessert werden. Dies über spezifische Toll-Like Rezeptoren (TLR-4) und Melatoninrezeptoren (MLT 1–3) sowie eine Modifikation der Mikrobiota *[93]*.

Schlussfolgerung

Es muss in diesem Zusammenhang auch immer wieder betont werden, dass Melatonin dauerhafte Ernährungsfehler (Zuckerbelastung, Alkohol, Fruktose, ballaststoffarme Ernährung) alleine sicherlich nicht ausgleichen kann. Die Einnahme etablierter Nutrazeutika zur Mund- und Darmhygiene wie Vitamin B und D, Mineralstoffen wie Magnesium, Zink, Selen wie auch Probiotika und Präbiotika, sowie D-Galaktose und Mannose sollte immer begleitend erfolgen. Zudem hat sich in Studien die Einnahme von Berberin als entzündungshemmend und osteoanabol und osteoprotektiv herausgestellt. Dies würde die Wirksamkeit von Melatonin

auch in der Zahnheilkunde/Implantologie massiv unterstützen.

Dr. med. Matthias Kraft
76829 Landau/Pfalz | Deutschland
kraftmatthias@web.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de

Literatur

[1] Garcia-Navarro A. et al. Cellular mechanisms involved in the melatonin inhibition of HT-29 human colon cancer cell proliferation in culture. J. Pineal Res. 43, 195–205 (2007).

[2] Tan D. X. et al. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. Molecules 20, 18886–18906 (2015)

[3] Claustrat B. et al. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep. Med. Rev. 9, 11–24 (2005).

[4] Pandi-Perumal S. R. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? FEBS J. 273, 2813–2838 (2006)

[5] Cheung R. T. et al. Preclinical evaluation of pharmacokinetics and safety of melatonin in propylene glycol for intravenous administration. J. Pineal Res. 41, 337–343 (2006)

[6] Esposito E. & Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. Curr. Neuropharmacol. 8, 228–242 (2010)

[7] Carloni S. et al. Melatonin acts in synergy with hypothermia to reduce oxygen-glucose deprivationinduced cell death in rat hippocampus organotypic slice cultures. Neonatology 114, 364–371 (2018)

[8] Motta-Teixeira L. C. et al. The absence of maternal pineal melatonin rhythm during pregnancy and lactation impairs offspring physical growth, neurodevelopment, and behavior. Horm. Behav. 105, 146–156 (2018)

[9] Tan D. X. et al. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. Biochim. Biophys. Acta 1472, 206–214 (1999)

[10] Chattoraj A. et al. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. Rev. Endocr. Metab. Disord. 10, 237–243 (2009)

[11] Reiter R. J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocr. Rev. 12, 151–180 (1991)

[12] Dominguez-Rodriguez A. et al. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome. Curr. Vasc. Pharmacol. 7, 367–373 (2009)

[13] Maas M.B. et al. Factors Disrupting Melatonin Secretion Rhythms During Critical Illness. Crit. Care Med. 48, 854–861 (2020)

[14] Pandi-Perumal S.R. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? Febs. J., 273, 2813–2838 (2006)

[15] Kubota T. et al. Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythms in human subjects. Neurosci. Res., 42, 115–122 (2002)

[16] Muñóz-Hoyos, A. et al. Effect of clonidine on plasma ACTH, cortisol and melatonin in children. J. Pineal Res., 29, 48–53 (2000)

[17] Nikolaev G. et al. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. Int. J. Mol. Sci., 23, 471 (2021)

[18] Chitimus D.M. et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. Biomolecules, 10, 1211 (2020)

[19] Ferlazzo N. et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? Antioxidants, 9, 1088 (2020)

[20] Maffei M.E. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. Int. J. Mol. Sci. 22, 181 (2020)

[21] Li Y. et al. Regulating the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism. FEBS J. Mar;284(6):948-966 (2017)

[22] Reiter R.J. et al. Neurotoxins: Free radical mechanisms and melatonin protection. Curr. Neuropharmacol. 8, 194–210 (2010)

[23] Brinkmann V. et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) in the Aging Process: Another Puzzling Role for This Highly Conserved Transcription Factor. Front. Physiol., 10, 1561 (2019)

[24] Schlichtner S. et al. L-Kynurenine participates in cancer immune evasion by downregulating hypoxic signaling in T lymphocytes. Oncoimmunology. Aug 10;12(1):2244330 (2023)

[25] Rosen R. et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in age-related macular degeneration patients. Mol. Vis. 15, 1673–1679 (2009)

[26] Tan D. X. et al. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. Biochim. Biophys. Acta 1472, 206–214 (1999)

[27] Acuna-Castroviejo D. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. Cell. Mol. Life Sci. 71, 2997–3025 (2014)

[28] Favero G. et al. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation. Int. J. Endocrinol. 2017, 1835195 (2017)

[29] Cao Z. et al. Melatonin alleviates cadmium-induced liver injury by inhibiting the TXNIP-NLRP3 inflammasome. J. Pineal Res. 62, e12389 (2017).

[30] Dong Y. et al. Melatonin attenuated early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage via regulating NLRP3 inflammasome and apoptosis signaling. J. Pineal Res. 60, 253–262 (2016).

[31] Fenini G. et al. Potential of IL-1, IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases. Front. Pharmacol. 8, 278 (2017).

[32] Mauriz J. L. et al. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. J. Pineal Res. 54, 1–14 (2013)

[33] Yu G. M. et al. The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS-stimulated bovine mammary epithelial cells. PLoS ONE 12, e0178525 (2017)
[34] Tocharus J. et al. Melatonin inhibits amphetamine-induced nitric oxide synthase mRNA overexpression in microglial cell lines. Neurosci. Lett. 439, 134–137 (2008)
[35] Deng W. G. et al. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. Blood 108, 518–524 (2006)
[36] Tamura E. K., Cecon, E., Monteiro, A. W., Silva, C. L. & Markus, R. P. Melatonin inhibits LPS-induced NO production in rat endothelial cells. J. Pineal Res. 46, 268–274 (2009)
[37] Garcia J. A. et al. Disruption of the NF-kappaB/NLRP3 connection by melatonin requires retinoid-related orphan receptor-alpha and blocks the septic response in mice. FASEB J. 29, 3863–3875 (2015)
[38] Rahim I. et al. Melatonin administration to wild-type mice and nontreated NLRP3 mutant mice share similar inhibition of the inflammatory response during sepsis. J. Pineal Res. 63, e12410 (2017)
[39] Liu Z. et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through inhibiting NF-kappaB/GSDMD signal in mice adipose tissue. J. Pineal Res. 63, e12414 (2017)
[40] Giordano A. et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. J. Lipid Res. 54, 2423–2436 (2013)
[41] Volt H. et al. Same molecule but different expression: aging and sepsis trigger NLRP3 inflammasome activation, a target of melatonin. J. Pineal Res. 60, 193–205 (2016).
[42] Sánchez-Cabo F. et al. Subclinical atherosclerosis and accelerated epigenetic age mediated by inflammation: a multi-omics study. Eur Heart J. Aug 1;44(29):2698-2709 (2023)
[43] Ashrafizadeh M. et al. Anti-Inflammatory Activity of Melatonin: a Focus on the Role of NLRP3 Inflammasome. Inflammation. Aug;44(4):1207-1222 (2021)
[44] Ikram M. et al. Melatonin as a Potential Regulator of Oxidative Stress, and Neuroinflammation: Mechanisms and Implications for the Management of Brain Injury-Induced Neurodegeneration. J Inflamm Res. Nov 27;14:6251-6264 (2021)
[45] Hardeland R. Aging, Melatonin, and the Pro- and Anti-Inflammatory Networks. Int J Mol Sci. Mar 11;20(5):1223 (2019)
[46] Tan D.X. et al. Mitochondria: The birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells. Melatonin Res. 2, 44–66 (2019)
[47] Reiter R.J. et al. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. Molecules 23, 509 (2018)
[48] Huo X. et al. HumanTransporters, PEPT1/2, Facilitate Melatonin Transportation into Mitochondria of Cancer Cells: An Implication of the Therapeutic Potential. J. Pineal Res. 62, e12390 (2017)
[49] Mayo J.C. et al. Melatonin Transport into Mitochondria. Cell. Mol. Life Sci. 74, 3927–3940 (2017)
[50] Reiter RJ et al. Anti-Warburg Effect of Melatonin: A Proposed Mechanism to Explain its Inhibition of Multiple Diseases. Int J Mol Sci. Jan 14;22(2):764 (2021)
[51] Blaut M. Ecology and physiology of the intestinal tract. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 358 247–272 (2013)
[52] Yuan B. et al. Gut microbiota and acute central nervous system injury: A new target for therapeutic intervention. Front. Immunol. 12:800796 (2021)
[53] Joscelyn J. et al. Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination. Mult. Scler. 20 1553–1559 (2014)
[54] Williams R.et al. Prevalence of depression after spinal cord injury: A meta-analysis. Arch. Phys. Med. Rehabil. 96 133–140 (2015)
[55] Sun M. F. et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-κsignaling pathway. Brain Behav. Immun. 70 48–60 (2018)
[56] Anderson G. et al. Multiple sclerosis: Melatonin, orexin, and ceramide interact with platelet activation coagulation factors and gut-microbiome-derived butyrate in the circadian dysregulation of mitochondria in glia and immune cells. Int. J. Mol. Sci. 20:5500 (2019)
[57] Yuan B. et al. Gut microbiota and acute central nervous system injury: A new target for therapeutic intervention. Front. Immunol. 12:800796 (2021)
[58] Keshavarzian A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. Mov. Disord. 30 1351–1360 (2015)
[59] Perez-Pardo P. et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: A translational study from men to mice. Gut 68 829–843 (2019)
[60] Lee J. et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice. Circ. Res. 127 453–465 (2020)
[61] Li H. et al.. Alterations of gut microbiota contribute to the progression of unruptured intracranial aneurysms. Nat. Commun. 11:3218 (2020)
[62] Li H. et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis. Neurogastroenterol. Motil. 30:e13260 (2018)
[63] Opeyemi O. M. et al. Sustained dysbiosis and decreased fecal short-chain fatty acids after traumatic brain injury and impact on neurologic outcome. J. Neurotrauma 38 2610–2621 (2021)
[64] Pistollato F. et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. Nutr. Rev. 74 624–634 (2016)
[65] Kesika P. et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. Life Sci. 264:118627 (2021)
[66] Liang S. et al. Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. Int. J. Mol. Sci. 19:1592 (2018)

[67] *Jing Y. et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: Involvement of brain-gut axis. Microbiome 9:59 (2021)*

[68] *Rodenhouse A. et al. Altered gut microbiota composition with antibiotic treatment impairs functional recovery after traumatic peripheral nerve crush injury in mice: Effects of probiotics with butyrate producing bacteria. BMC Res. Notes 15:80 (2022)*

[69] *Jing Y. et al. Spinal cord injury and gut microbiota: A review. Life Sci. 266:118865 (2021)*

[70] *Benabou M. et al. Heritability of the melatonin synthesis variability in autism spectrum disorders. Sci. Rep. 7:17746 (2017)*

[71] *Ren W. et al. Melatonin alleviates weanling stress in mice: Involvement of intestinal microbiota. J. Pineal Res. 64:12448 (2018)*

[72] *Gao T. et al. Melatonin attenuates microbiota dysbiosis of jejunum in short-term sleep deprived mice. J. Microbiol. 58 588–597 (2020)*

[73] *Kim S. W. et al. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling. Sci. Rep. 10:2232 (2020).*

[74] *Hagi T., Belzer C. The interaction of akkermansia muciniphila with host-derived substances, bacteria and diets. Appl. Microbiol. Biotechnol. 105 4833–4841 (2021)*

[75] *Jing Y. et al. Melatonin treatment alleviates spinal cord injury-induced gut dysbiosis in mice. J. Neurotrauma 36 2646–2664 (2019)*

[76] *Park Y. S. et al. Melatonin in the colon modulates intestinal microbiota in response to stress and sleep deprivation. Intest. Res. 18 325–336 (2020)*

[77] *Gao T. et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. J. Pineal Res. 67:e12574 (2019)*

[78] *Zhao Z. X. et al. Melatonin mitigates oxazolone-induced colitis in microbiota-dependent manner. Front. Immunol. 12:783806 (2021)*

[79] *Galvão Mde O. et al. Paradoxical sleep deprivation activates hypothalamic nuclei that regulate food intake and stress response Psychoneuroendocrinology 34 1176–1183 (2009)*

[80] *Gao T. et al. Melatonin ameliorates corticosterone-mediated oxidative stress-induced colitis in sleep-deprived mice involving gut microbiota. Oxid. Med. Cell. Longev. 2021:9981480 (2021)*

[81] *Ghareghani M. et al. Latitude, vitamin d, melatonin, and gut microbiota act in concert to initiate multiple sclerosis: A new mechanistic pathway. Front. Immunol. 9:2484 (2018)*

[82] *Kim J. et al. Risk factors for sleep disturbance in patients with cervical myelopathy and its clinical significance: A cross-sectional study. Spine J. 21 96–104 (2021)*

[83] *Gao T. et al. Melatonin attenuates microbiota dysbiosis of jejunum in short-term sleep deprived mice. J. Microbiol. 58 588–597 (2020)*

[84] *Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. Experientia 49 665–670 (1993)*

[85] *Bubenik G. A. Gastrointestinal melatonin: Localization, function, and clinical relevance. Dig. Dis. Sci. 47 2336–2348 (2002)*

[86] *Gao J. et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. Front. Cell. Infect. Microbiol. 8:13 (2018)*

[87] *Ervin S. M. et al. Structural insights into endobiotic reactivation by human gut microbiome-encoded sulfatases. Biochemistry 59 3939–3950 (2020)*

[88] *Lutfi E. et al. The probiotic lactobacillus rhamnosus mimics the dark-driven regulation of appetite markers and melatonin receptors' expression in zebrafish (Danio rerio) larvae: Understanding the role of the gut microbiome. Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 256:110634 (2021)*

[89] *Rudzki L., Stone T. W., Maes M., Misiak B., Samochowiec J., Szulc A. (2021). Gut microbiota-derived vitamins - underrated powers of a multipotent ally in psychiatric health and disease. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 107:110240*

[90] *Bocheva G. et al. Protective Role of Melatonin and Its Metabolites in Skin Aging. Int J Mol Sci. Jan 22;23(3):1238 (2022)*

[91] *Desotelle J.A. et al. The circadian control of skin and cutaneous photodamage. Photochem Photobiol. Sep-Oct;88(5):1037-47 (2012).*

[92] *Li W, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin improves skin barrier damage caused by sleep restriction through gut microbiota. J Pineal Res. Aug;75(1):e12874 (2023)*

[93] *Jacobs S. et al. Gut microbiota crosstalk mechanisms are key in pulmonary hypertension: The involvement of melatonin is instrumental too. Pulm Circ. Aug 13;13(3):e12277 (2023)*

[94] *Savage R.A. et al. Melatonin. In StatPearls; StatPearls Publishing. Copyright © 2022; StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island, FL, USA, 2022*

[95] *Harpsøe, N.G. et al. Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. Eur. J. Clin. Pharmacol 71, 901–909 (2015)*

[96] *Singh C.K., et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. Antioxid Redox Signal. 28(8):643–661 (2018)*

[97] *Arioz B.I. et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway. Frontiers in Immunology 10: 1511 (2019)*

[98] *Chen X. et al. Melatonin prevents mice cortical astrocytes from hemin-induced toxicity through activating PKCalpha/Nrf2/HO-1 signaling in vitro. Frontiers in Neuroscience 13: 760 (2019)*

[99] *Savage, R.A. et al. StatPearls Publishing. Copyright © 2022; StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island, FL, USA, 2022.*

[100] *Harpsøe, N.G. et al. J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. Eur. J.Clin. Pharmacol 71, 901–909 (2015)*

[101] *Singh CK, et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. Antioxid Redox Signal; 28(8): 643–661 (2018)*

[102] *Chen, X et al. Melatonin prevents mice cortical astrocytes from hemin-induced toxicity through activating PKCalpha/Nrf2/HO-1 signaling in vitro. Frontiers in Neuroscience 13: 760 (2019).*

Melatonin in der Tumortherapie – eine Option? (Teil 2)

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. Kurt Mosetter
Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer

Einleitung

Seit fast 30 Jahren haben viele Krebsforschungsgruppen eine große Menge an experimentellen in-vitro- und in-vivo-Daten generiert, die belegen, dass Melatonin an verschiedenen Stellen im Krebsgeschehen, von der initialen Zellproliferation bis hin zur Invasion und Metastasierung, Einfluss nimmt. Das Hormon greift in weitere, zahlreiche biologische Prozesse wie den Schlaf-Wach-Rhythmus und die innere Uhr, der Modulation des Immunsystems, der Zytokin-Produktion, dem oxidativen Stress, und bei der sexuellen Reifung ein, wobei multiple intrazelluläre Signalwege beteiligt sind *[1]*. Die ersten Studien zum Thema Melatonin und Krebs konzentrierten sich auf hormonabhängig wachsende Tumore, hauptsächlich das Mammakarzinom *[2]*. In späteren Jahren kristallisierte sich heraus, dass Melatonin das Wachstum vieler anderer, hormonunabhängig wachsender Tumorentitäten beeinflusst. Hierzu zählen unter anderem Karzinome des Pankreas, des Magens, des Kolons, das Glioblastom, das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom, und die Leukämien *[3]*. Zu den antineoplastischen Wirkungen von Melatonin gehört die Hemmung der Gefäßneubildung (Angiogenese), die Modifikation des Tumorstoffwechsels, die Stärkung der Immunüberwachung in der Tumormikroumgebung (TME) sowie andere biologische Prozesse, die an der Tumorausbreitung (Metastasierung) beteiligt sind. Hierzu zählt z. B. die epithelial-mesenchymale Transition (EMT), ein dynamischer Prozess, der aus der Entdifferenzierung einer Tumorzelle von einem epithelialen Zustand in einen eher mesenchymalen Phänotyp besteht. Dies führt zu Veränderungen in der Zellpolarität, Mobilität und Funktionalität. Die EMT erleichtert die Freisetzung von Tumorzellen aus dem Zellverband des Haupttumors und trägt damit zum Fortschreiten von in-situ befindlichen zu einem invasiv wachsenden Karzinom bei *[4]*. Viele Studien belegen, dass die gleichzeitige Verabreichung von Melatonin mit einigen Chemotherapeutika die Chemosensitivität der Krebszellen erhöht und gleichzeitig die Nebenwirkungen der toxischen Therapie auf gesunde Zellen begrenzt. Das Zirbeldrüsenhormon kann nachweislich auch die Arzneimittelresistenz verschiedener Krebsarten aufheben *[1, 5]*.

In dieser Übersichtsarbeit soll die Rolle von Melatonin bei der Tumorentstehung, der Gefäßneubildung, dem Tumorstoffwechsel und bei den zwei häufigsten hormonabhängig wachsenden Tumoren, dem Mamma- und dem Prostatakarzinom, beleuchtet werden.
Für Grundlageninformationen zu Melatonin verweisen wir auf Teil 1 der Serie Melatonin, erschienen in OM & Ernährung Nr. 186/2024.

Melatonin in der Tumortherapie – ein Überblick

Die krebshemmende Wirkung von Melatonin basiert darauf, dass das Indolamin biologische Prozesse inaktivieren kann, die die Tumorentwicklung fördern. Hierzu gehören das Zellwachstum (Proliferation), das maligne Potential der Zellen, die Angiogenese, der programmierte Zelltod (Apoptose) und die Metastasierung. Bemerkenswert ist, dass diese Anti-Tumorwirkungen durch eine überraschend breite Palette von Mechanismen erreicht wird, auf die in dieser Abhandlung näher eingegangen werden soll. Viele der Mechanismen stehen in engerem Zusammenhang mit der Tatsache, dass Melatonin sehr effizient als Radikalfänger fungiert *[OM&E 186, 6, 7]*. Es ist zudem in der Lage, DNA-Schäden im Frühstadium von Krebs, aber auch in späteren Phasen der Krebserkrankung, zu verhindern oder umzukehren *[8, 9]*. Zudem haben Studien gezeigt, dass Melatonin sowohl den Zellzyklusarrest in Krebszellen auslösen, als auch die Apoptose-Rate von Tumorzellen steigern kann *[10, 11]*. Es wurde auch berichtet, dass Melatonin die Telomerase-Aktivität, z. B. in Brustkrebszellen, unterdrückt. Dies führt zu einer genomischen Instabilität der Tumorzellen und so, in letzter Konsequenz, zum Tod maligner Zellen *[12]*. Die dem Zirbeldrüsenhormon zugeschriebene proapoptotische Wirkung ist z. T. der Tatsache geschuldet, das Melatonin einen umgekehrten mitochondrialen Elektronentransport induzieren kann, wodurch die Produktion reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS) induziert wird. Dieser Vorgang ist tumorzellspezifisch und betrifft nicht die gesunden Zellen *[13]*. Markus et al. *[14]* beschrieben, dass die anti-tumoralen Wirkungen des Pinealhormons auch mit der Aktivierung des Immunsystems in Verbindung gebracht werden kann. Es modifiziert die proliferativen und anti-tumoralen Eigenschaften von Immunzellen wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen, T-Zellen, natürlichen Killerzellen (NK-

Zellen), dendritischen Zellen (DC) und Monozyten. Somit wir das immunsuppressive Milieu der Tumor-Mikro-Umgebung (TME) in ein immunkompetentes umgekehrt. Weitere wichtige Einflüsse von Melatonin in Bezug auf die Tumorentstehung, die Tumorprogression, den Einfluss auf den Tumormetabolismus sowie die Tumor-Mikro-Umgebung (TME) wie auch der extrazellulären Tumormatrix (ECM) sollen in einzelnen Unterkapiteln diskutiert werden.

Die metabolische Wirkung auf Tumorzellen konnte zum Beispiel in Brustkrebsmodellen nachgewiesen werden. Melatonin hemmte das Tumorwachstum, indem es die Aufnahme von Fettsäuren durch die Tumorzellen modifiziert *[15]*. Darüber hinaus kann dieses Hormon die erhöhte Rate der Glukoseaufnahme und die aerobe Glykolyse in Krebszellen sowie deren bevorzugte Produktion von Laktat (Warburg-Effekt) umkehren, was bei vielen Arten von, vor allem soliden, Tumoren zu beobachten ist *[16]*.

Tumorentstehung – das 3-Stufen-Modell der Karzinogenese

Initiierung

Wiederkehrende DNA-Veränderungen (Mutationen durch externe oder interne Stimuli) in einer gesunden Zelle können eine Entwicklung zur bösartigen Entartung auslösen. Sobald der Übergang von einer normalen zu einer Tumorzelle stattgefunden hat, tragen nachfolgende DNA-Mutationen dazu bei, dass das maligne Potential der Zelle erhalten bleibt oder sich sogar erhöht. Mutationen aktivieren in der Regel Onkogene und inaktivieren Tumorsuppressorgene *[17, 18]*. Diese Mutationen können spontan entstehen oder durch eine Vielzahl exogener Einflüsse wie z. B. Virusinfektionen, chemische Substanzen, ionisierende Strahlung und Umweltgifte hervorgerufen werden. Diese sind in der Lage, die chemische Struktur der Nukleotide im Genom zu verändern. Wenn diese Veränderungen den DNA-Reparaturmechanismen entgehen, wird die DNA-Sequenz anschließend falsch abgelesen und nach dem nächsten Teilungszyklus auch falsch an die Tochterzellen weitergegeben *[19]*. Wenn Proto-Onkogene, wie c-Myc oder Ras aktiviert werden, kommt es zu einer unkontrollierten Zellteilung. Wenn dahingegen Tumorsuppressorgene, wie das Retinoblastom Gen (Rb), PTEN (Phosphatase und Tensin homolog) oder p53 unterdrückt werden, steigert dies die Mutationsrate. Beides steigert die Überlebensrate der Tumorzellen. Die Bedeutung der Tumorsuppressorgene wird durch die Tatsache gestützt, dass Mutationen im Tumorsuppressor p53 (kodiert durch das TP53-Gen), die zu seinem Funktionsverlust führen, in mehr als 50 % aller Tumorentitäten auftreten *[20]*. Veränderungen in der TP53-Sequenz verhindern den Stillstand des Zellzyklus und fördern die Proliferation, so dass eine große Population sich schnell teilender Tumorzellen entsteht. In einer erst kürzlich erschienen Arbeit wurde deutlich gemacht, dass genetische Mutationen nicht zwingend nacheinander erfolgen müssen, um eine Tumorentwicklung

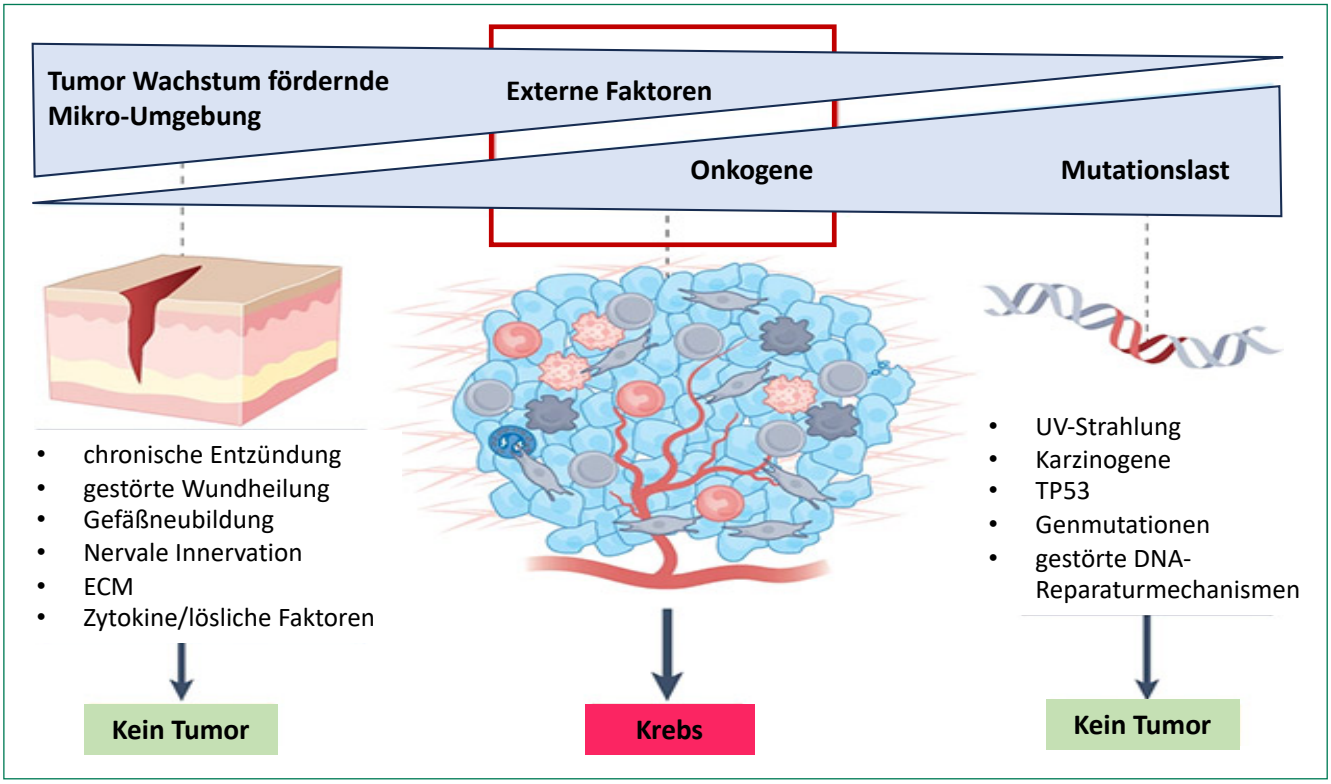


Abb. 1 *Tumorentstehung – Genetik und Epigenetik [modif. nach Yuan S et al. Nat Rev Cancer. 2024;24(4):274-286]*

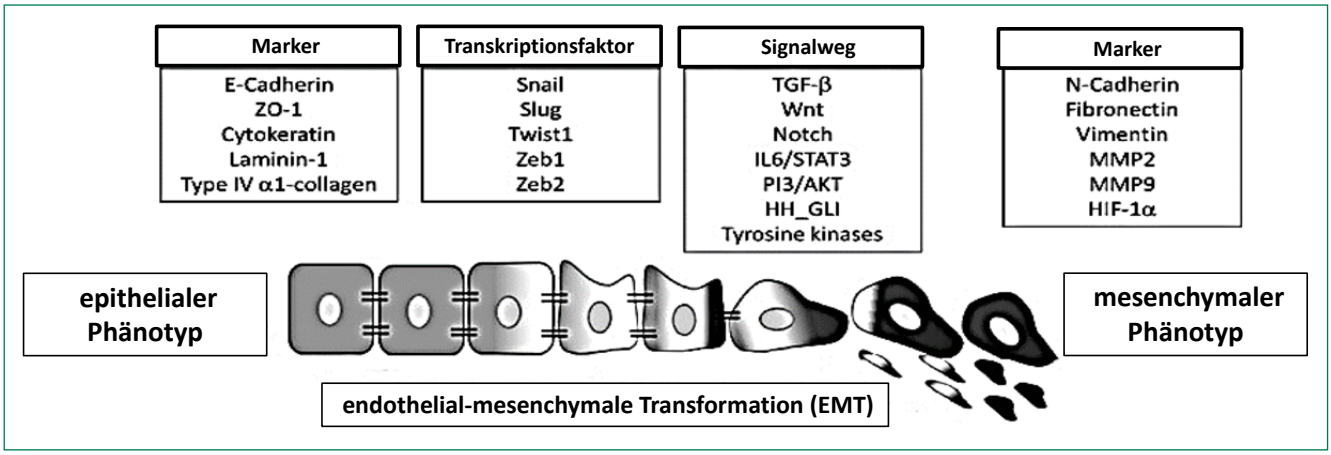


Abb. 2 *EMT und ihre relevanten Faktoren: Die EMT ist gekennzeichnet durch einen Verlust epithelialer Marker wie Cytokeratine und E-Cadherin und einen Anstieg mesenchymaler Marker wie N-Cadherin, Fibronektin, Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Vimentin. EMT-aktivierende Transkriptionsfaktoren wie Snail, Slug, Twist1, Zeb1 und Zeb2 regulieren den Übergang. Mehrere Signalwege werden während der EMT aktiviert: TGF-β, Wnt/beta-Catenin, Notch, IL6/STAT3, PI3/AKT, Hedgehog/Glioma-associated oncogene1 (HH-GLI) und Tyrosin-Kinasen [modif. nach González, A.; Cos, S. Cancers 2024, 16, 956].*

zu initiieren. Selbst eine einzelne Mutation kann ausreichen, um eine Zelle entarten zu lassen, wenn die epigenetischen Einflüsse groß genug sind. Gleichwohl können viele genetische Veränderungen unbemerkt bleiben, wenn der epigenetische Druck gering ist. Dies widerspricht, wenigstens teilweise, der klassischen Theorie von Vogelstein (Sequenz der Tumorentstehung), wie sie beim z. B. beim Kolonkarzinom postuliert wird *[21]* (Abb.1).

Promotion

Diese Phase der Tumorentwicklung, die der Tumorprogression vorausgeht, erfordert die Beteiligung bestimmter Moleküle, die zu Induktoren oder Promotoren werden, sobald der Transformationsprozess eingeleitet ist. Die Promotoren ermöglichen den Nachkommen der transformierten Zellen zu überleben, zu proliferieren und der Apoptose zu entgehen, was zu einem klonalen Wachstum führt *[19]*. Sexualhormone wie Östrogene und Androgene, oder auch andere Hormone wie Glukagon und Prolaktin, wie auch bestimmte chemische und physikalische Agenzien wie z. B. UV-Licht sind Beispiele für Promotoren *[22]*.

Progression

Eine weitere Exposition gegenüber Promotoren und Kanzerogenen wird dazu führen, dass die Tumorzellen sogenannte Treibermutationen erwerben. Diese Treibermutationen ermöglichen es den transformierten Zellen im Laufe der Zeit Wachstumsvorteile zu erlangen *[23]*. Die fortschreitende Anhäufung von DNA-Veränderungen macht die Tumorzellen bösartiger, invasiver und leider auch resistenter gegenüber Tumortherapien *[24]*. Mehr als hundert Gene wurden als Schlüsselgene im Prozess der Krebsentstehung identifiziert. Diese relevanten Gene können je nach ihrer Funktion in mehrere Kategorien eingeteilt werden. Einige dieser Gene kodieren für die Proteine, die an den Zellüberlebensprozessen beteiligt sind. Zu dieser Gruppe gehören die Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren (Epidermal Growth Factor/-Receptor und Fibroblast Growth Factor/-Receptor) und die Proteine, die am Ras-Signalweg (KRAS und BRAF) und am Phospho-Inositol 3-Kinase (PI3K)-Signalweg (AKT, mTOR und PTEN) beteiligt sind. Einige andere Gene werden als Genom-Erhaltungsgene eingestuft (p53 und BReast CAncer 1/2 (BRCA1/2)). Eine dritte Kategorie umfasst Gene, die an Adhäsions- und proteolytischen Prozessen beteiligt sind, wie z. B. Catenin Alpha 2 (CTNNA2) und „a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 18" (ADAMTS18), Gene für die Umgestaltung des Aktin-Zytoskeletts (RAC1 und ROCK1) und Gene zur Regulierung der EMT (APC1, TWIST1/2, Slug) *[25]*. Darüber hinaus trägt auch die Mikroumgebung des Tumors zur Förderung der Krebsmigration und -invasion bei, indem pro-tumorigene Proteasen, Zytokine und Wachstumsfaktoren als Reaktion auf Hypoxie, Nährstoffmangel, Chemokine und der Rigidität der extrazellulären Matrix sezerniert werden *[26, 27]*. Im Rahmen des Tumorwachstums gewinnen eingewanderte zelluläre Komponenten der TME wie Tumor assoziierte Fibroblasten (CAFs), Tumor assoziierte Makrophagen (TAMs, M2), myeolo-derived Stem cells (MDSC) und immunsupprimierende T-Zellen (Treg, Th17, Th2-Zellen) die Oberhand im Tumorzellstroma und modulieren die lokale Immunantwort zu Gunsten desselben. Darüber hinaus kommt es zu einer veränderten Zusammensetzung, wie auch einer strukturellen Umwandlung, der extrazellulären Tumormatrix (ECM). Dies schafft eine feindliche Umgebung für immunkompetente Zellen, die eigentlich die Tumorzellen zerstören sollen, wie zytotoxische Th1- und NK-Zellen.

Ein wichtiges Zytokin, das während des Invasionsprozesses ausgeschüttet wird, ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), der als Hauptauslöser der Angiogenese gilt. VEGF stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Endothelzellen (ECs) durch Bindung an seinen Rezeptor VEGFR *[28]*. Die Bildung neuer Blutgefäße ist Grundlage für das Wachstum des Tumors, indem sie die Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen sowie den Abtransport von Zell-Debris sicherstellt, um den steigenden Anforderungen der proliferierenden Tumormasse gerecht zu werden. Interessanterweise liefert die Neubildung von Tumorgefäßen auch die Migrationswege, die von entarteten Zellen genutzt werden, um ihrem ursprünglichen Standort zu entkommen, um weitere Gewebe zu infiltrieren und somit Metastasen zu setzen *[29]*. Ein weiterer Mechanismus, der von Tumorzellen genutzt wird, um ihr malignes Potential zu erhöhen und ihre Invasionseigenschaften zu verbessern, hängt mit ihrer zellulären Plastizität und der Fähigkeit zur Entdifferenzierung zusammen, d. h. dem Verlust ihrer spezialisierten Eigenschaften, um einen stammähnlichen Phänotyp (Cancer stem cells, CSC) anzunehmen *[30]*. Dieser stammähnliche Phänotyp kann nach Aktivierung des EMT-Programms erreicht werden, ein Phänomen, das für den Erwerb von Migrations- und Invasionseigenschaften von großer Bedeutung ist. Grundlage hierfür sind der Verlust der Zell-zu-Zell-Verbindungen, was es den malignen Zellen ermöglicht, die meisten Schritte der Invasions- und Metastasierungskaskade abzuschließen. Somit scheinen mehrere biologische und molekulare Mechanismen am Erwerb bösartiger Merkmale beteiligt zu sein, wie z. B. erhöhte Zellbeweglichkeit und Invasionseigenschaften, Apoptose Resistenz sowie die Resistenz gegen Chemo- und Strahlentherapie *[31]*. Die Aktivierung der EMT wird durch eine Reihe von Schlüsseltranskriptionsfaktoren ausgelöst, die jeweils auf die Aktivierung einer Vielzahl intrazellulärer Signalwege abzielen *[32]* (Abb. 2).

Melatonin und die epitheliale – mesenchymale Transformation (EMT)

EMT ist ein hoch konserviertes zelluläres Programm, das polarisierten, unbeweglichen Epithelzellen ermöglicht, sich in mesenchymale, mobile Zellen zu de-differenzieren. Dies erfolgt durch den Verlust der apikobasalen Polarität, den Verlust von Zell-Zell-Kontakten, die Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts und somit den Erwerb der Fähigkeit, als Einzelzelle in die extrazelluläre Matrix einzudringen. EMT steht im Zusammenhang mit Tumorprogression, Metastasierung und vermittelt Resistenz gegen konventionelle Therapien und gezielte Inhibitoren. Die epitheliale und mesenchymale Plastizität wird auf transkriptioneller, post-transkriptioneller und post-translationaler Ebene reguliert. Dies hat wichtige klinische Auswirkungen *[33, 34]*.

Der Verlust der Expression des E-Cadherin-Proteins als Zelladhäsionsprotein ist ein Markenzeichen der EMT. Dieser geht einher mit der Herunterregulierung anderer, epithelialer Zelladhäsionsproteine, wie den Cytokeratinen und Claudinen, und der gleichzeitigen Hochregulierung mesenchymaler Marker wie N-Cadherin, Vimentin und Fibronektin *[32, 35, 36]*. Neben den erwähnten Zelladhäsionsmolekülen sind auch mehrere Transkriptionsfaktoren (TFs) an der EMT beteiligt. Diese hemmen den E-Cadherin-Promotor und führen somit zu einer verminderten Expression von E-Cadherin. Insbesondere die Überexpression der TFs der Snail/Slug-Familie, von Twist und den Zinc finger E-box binding homeobox Transkriptionsfaktoren Zeb1 und Zeb2 stellt ein wesentliches Merkmal der EMT dar *[37,38]*. Der Verlust von E-Cadherin wird darüber hinaus auch durch post-transkriptionelle Regulatoren induziert *[39–43]*. Wie bereits zuvor erwähnt, wird die EMT maßgeblich durch die Tumor-Mikro-Umgebung (TME) beeinflusst und gesteuert. Wesentliche Faktoren, die die EMT fördern, stellen Hypoxie, chronische Entzündungsreaktionen und der veränderte Stoffwechsel der Tumorzellen (Tumormetabolismus) dar. Hypoxie, die die Mikroumgebung fast aller soliden Tumore charakterisiert, ist eine wichtige Triebfeder der EMT. Die Hypoxie-vermittelten Effekte werden maßgeblich durch Hypoxie-induzierbare Faktoren (HIF's) ausgeübt. Diese gehören einer Familie von Transkriptionsregulatoren an, die Funktionen steuern, welche an der Tumorprogression beteiligt sind. Dazu gehören unter anderem der Umbau der extrazellulären Matrix (ECM), das Zellüberleben und -proliferation, der Stoffwechsel, Entzündung und die Angiogenese. HIFs spielen auch eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Therapieresistenzen *[44–47]*. HIF-1α, ein Mitglied der HIF-Familie, reguliert die Expression und Aktivität von mehreren, bereits erwähnten, EMT-induzierenden Transkriptionsfaktoren wie Twist, Zeb1 und Snail. Jeder dieser Faktoren allein ist in der Lage, die EMT zu induzieren *[48]*. HIF-1α kann seinen Einfluss am besten im Zusammenspiel mit anderen Faktoren ausüben. Zum Beispiel steht HIF-1α in einem engen Wechselspiel zu den Mitgliedern der Transforming growth factor β (TGF-β)-Familie, die selbst starke Auslöser der EMT sind – nach dem Motto: gemeinsam sind wir stärker *[49]*. TGF-β ist ein multifunktionales Zytokin, das sowohl von Tumorzellen, aber auch von gesunden Wirtszellen innerhalb der TME produziert wird *[50, 51]*. Die Wirkung erfolgt über spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche, den TGF-β-Rezeptoren (Typ I und II) *[52]*. TGF-β kann als ein Prototyp von Molekülen betrachtet werden, die eine Yin-Yang-Funktion in Bezug auf die Tumorgenese und Tumorprogression haben *[53]*. In frühen Phasen der Tumorprogression fungiert TGF-β meist als Tumorsuppressor, während es in späteren Phasen die maligne Transformation för-

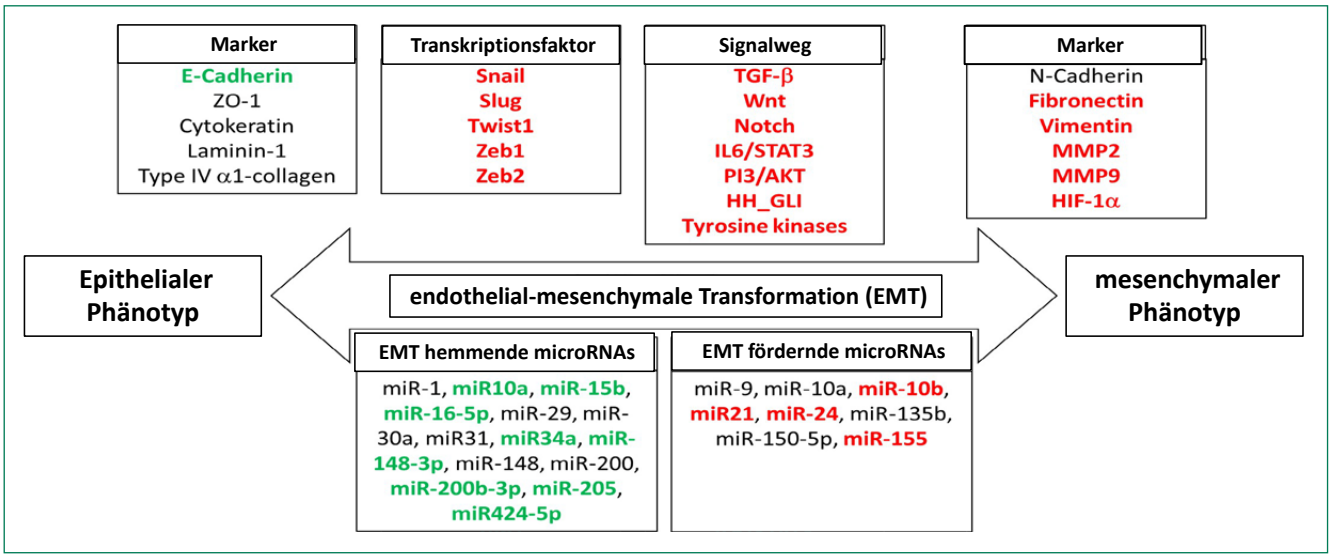


Abb. 3 *Melatonin-Einfluss auf EMT: Melatonin reguliert epitheliale und mesenchymale Marker, EMT-aktivierende Transkriptionsfaktoren, Signalwege und microRNAs, die an der Regulierung des epithelialen-mesenchymalen Übergangs beteiligt sind.*
Grün: Moleküle, die durch Melatonin hochreguliert, Rot: Moleküle, die durch Melatonin herunterreguliert werden.
[modif. nach González, A.; Cos, S.Cancers 2024, 16, 956]

dert *[54–56]*. Bindet TGF-β an seinen Kinase Rezeptor, aktiviert es den intrazellulären Transkriptionseffektor SMAD. Dieser wiederum reguliert die Expression der EMT-vermittelnden Gene Twist, Zeb1 und Snail *[57–61]*. TGF-β kann aber auch SMAD-unabhängig die EMT induzieren, indem es die mechanische Architektur von Krebszellen verändert (Zytoskelett-Umbau) und so die vorher sessilen Tumorzellen zu einem beweglichen Phänotyp transformiert *[62]*. Dieser SMAD-unabhängige Prozess beinhaltet die Aktivierung von ERK. ERK steht für „extracellular-signal regulated kinases". Dies sind Serin/Threonin-Kinasen, die zu der Gruppe der Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) zählen und ebenfalls die intrazelluläre Signaltransduktion vermitteln *[63]*. Ähnlich wie bei der TGF-β/HIF-1α-Kooperation *[49]* arbeitet TGF-β auch mit anderen EMT-Induktoren wie den Signaltransduktoren Wnt (Wingless/Int-1) oder Notch zusammen und fördern dadurch einen invasiven und pro-metastatischen Phänotyp von Tumorzellen, hier gezeigt beim Prostatakarzinom *[64]*. Natürlich sind bei der EMT weitere Faktoren beteiligt, auf welche hier nicht näher eingegangen werden kann. Hierzu zählen microRNAs (miRNAs), welche als kleine nicht-kodierende Ribonukleinsäuren (RNAs) die Genexpression regulieren, indem sie mRNA binden und dadurch deren Translation hemmen. Die Tumor-Mikro-Umgebung ist maßgeblich an der Induktion der EMT beteiligt. Krebs-assoziierte Fibroblasten (CAFs) in der TME sezernieren TGF-β und weitere Zytokine, die die EMT vorantreiben können und somit das Tumorzellwachstum unterstützen. Die den Tumor infiltrierenden NK-Zellen sezernieren pro-inflammatorische Zytokine wie IL-6 und aktivieren verschiedene Matrix-Metalloproteinasen (MMP-2, MMP-9, MMP-13), die die Tumorzellinvasion erleichtern *[65, 66]*. Tumor-assoziierte Makrophagen (TAMs) sind die größte, nicht-tumorale Zellpopulation in der TME. Diese Zellen fördern die Tumorprogression, indem sie unter anderem VEGF sezernieren *[67–69]*. TAMs spielen auch eine entscheidende Rolle bei der Induktion und Aufrechterhaltung der EMT, zum Beispiel durch Sekretion pro-inflammatorischer Zytokinen wie TNF-α, TGF-β, IL-1β, IL-6 sowie den Chemokinen CCL5 und CCL18 *[70]*. Die EMT kann selbst immunsuppressive Eigenschaften in Krebszellen induzieren oder deren Immunogenität verändern *[71, 72]*. Dies führt entweder zu einer Hemmung der anti-Tumor Immunreaktionen oder zur Bildung neuer tumorassoziierter Epitope *[73, 74]*. Die extrazelluläre Matrix (ECM) ist ein dreidimensionales Netzwerk, welches die Zellen in einer bestimmten Mikroumgebung umgibt. Sie ist ein wichtiger Bestandteil der TME, da sie den Zellen eine strukturelle und biochemische Unterstützung bietet. Ihre Hauptfunktionen sind die Unterstützung der Zelladhäsion und der interzellulären Kommunikation *[75]*. Die ECM besteht aus Makromolekülen wie Integrinen, Kollagen, Glykoproteinen, Glykosaminoglykanen und Enzymen, um nur einige zu nennen. Dereguliertes ECM-Remodeling wird u.a. induziert durch matrizelluläre Proteine, reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Hypoxie oder Proteasen und hat einen bedeutenden Einfluss auf die Tumorprogression (Abb. 5). Der Umbau der ECM umfasst Veränderungen in der Expression von Proteoglykanen, eine Reorganisation des Kollagen-Interaktoms, die Proteolyse von Makromolekülen und Aktivierung von Integrinen. Diese Veränderungen der ECM-Struktur und -Funktion treiben die EMT an *[76–80]*.

Die Forschung an verschiedenen Krebsmodellen hat die Wirkung von Melatonin auf die wichtigen EMT-Regulatoren, insbesondere Snail und Slug untersucht (Abb. 3). Eine dieser Studien an einem Magenkrebsmodell zeigte, dass das Pinealhormon als Regulator der Snail- und Slug-Expression fungiert, parallel zur Hemmung des CCAAT/enhancer-binding protein b (C/EBPb). C/EBPb ist für die hemmende Wirkung von TGF-β auf die Expression des Protoonkogen-Proteins Myc notwendig und es reguliert die Expression von Interleukin-6. In diesem in vivo Modell konnte somit gezeigt werden, dass Melatonin das Wachstum von Magentumoren hemmen und die peritoneale Aussaat einschränken kann *[81]*. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Melatonin bei Magenkarzinomen die Interleukin (IL)-1β-induzierte EMT zu unterdrücken vermag, indem es die Expression der Adhäsionsmoleküle β-Catenin und E-Cadherin erhöht, und gleichzeitig die Expression der mesenchymalen Marker Vimentin, Fibronektin, Snail, MMP2 und MMP9 unterdrückt *[82]*. Darüber hinaus wurde in Blasenkrebszellen (UC-3) gezeigt, dass eine kombinierte Behandlung mit Melatonin und Valproinsäure die Zytotoxizität durch Stimulierung todesspezifischer Signalwege erhöht und somit zu einer synergistischen Wachstumshemmung führte. Gleichzeitig wurden die Expression von E-Cadherin gesteigert sowie die Spiegel der mRNA von Snail und Slug gesenkt *[83]*. Die Hemmung von Snail und Slug und die Hochregulierung der E-Cadherin-Spiegel durch Melatonin wurde auch in Versuchen an Tumorstammzellen, die aus Eierstockkrebszellen (SKOV3) isoliert wurden, bestätigt. Die EMT-assoziierten Merkmale, wie Zellmigration und Metastasierung, wurden hierdurch gehemmt *[84]*. Eine weitere Studie am Modell eines epithelialen Ovarialkarzinoms zeigte, dass Melatonin die Tumorlast des Ovarialkarzinoms, die durch chronischen Stress ausgelöst wurde, deutlich reduzierte *[85]*. In ähnlicher Weise zeigen die Ergebnisse einer in vivo Studie beim Oropharynxkarzinom, dass Melatonin die Zellproliferation und Apoptose Resistenz beeinträchtigt, indem es Bax hoch- und Bcl-2 (beides zentrale Apoptose Regulatoren) herunterregulierte. Diese Wirkungen führten zu einer Verringerung der Snail-Expression, was einen Anstieg der E-Cadherin-Konzentration bedingte. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Melatonin das Überleben, die Beweglichkeit und die Angiogenese von Mundhöhlenkrebs teilweise durch die Unterdrückung von ROS-abhängigen Akt- oder ERK-Signalen hemmt. Hierdurch beeinträchtigt Melatonin das Überleben, die Motilität, die Angiogenese und die Invasion der Tumorzellen *[86]*. Ebenso haben Studien an einem Lungenmetastasierungsmodell von Magenkrebs gezeigt, dass Melatonin die Anzahl und Größe der pulmonalen Metastasen reduzierte und auch hier die Induktion verschiedener EMT-Marker, wie Vimentin,

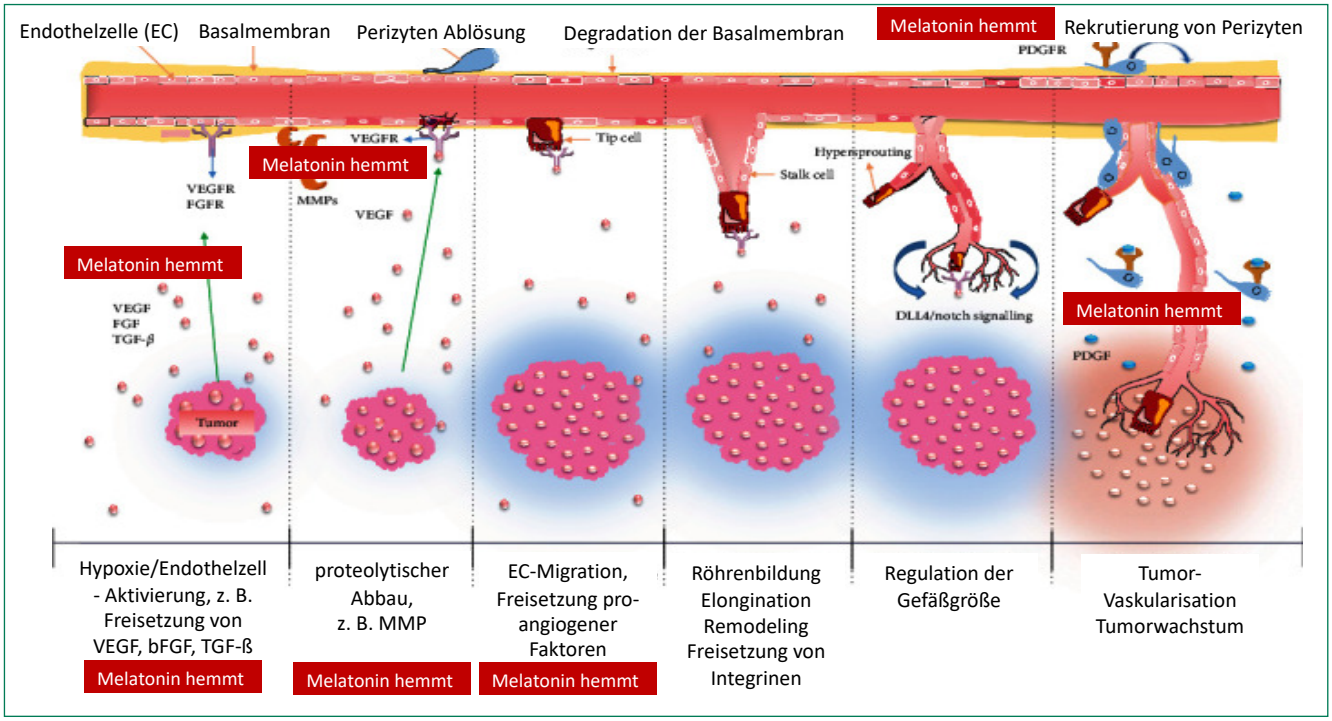


Abb. 4 *Angiogenese bei Krebs, Einfluss von Melatonin: Mechanismus der Angiogenese bei Krebs. Hypoxie induziert den Hypoxie induzierbaren Faktors (HIF) → Freisetzung proangiogener Faktoren wie VEGF, Aktivierung von Proteasen, welche die Basalmembran abbauen und Perizyten freisetzt. Spezialisierte Endothelzellen (EC´s) wandern entlang des Gradienten der angiogenen Faktoren ein und differenzieren sich in hochproliferative Stielzellen, die die Bildung neuer Gefäße einleiten. PDGF-Stimulation fördert die Anheftung von Perizyten → reduzierte Proliferation und VEGF-Empfindlichkeit [modif. nach nach Pathak A et al. Stem Cells Int. 2024;2024:9077926].*

Fibronektin und Snail verhinderte. Melatonin hemmte schlussendlich auch die durch IL-1β-induzierte Lungenmetastasierung von Magenkrebszellen durch Herabregulierung der Expression und Aktivität von MMP-2, MMP-9 und NF-κB p65 *[87]*. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Osteosarkom Zellen (MG-63) erzielt. Hier weisen die Ergebnisse auf eine Rolle von Melatonin bei der Unterdrückung der EMT über die HIF-1/Snail/MMP-9-Signalübertragung hin. Diese Studien zeigten, dass Melatonin einen Anstieg des Verhältnisses von E-Cadherin zu N-Cadherin in Tumorzellen bewirkte, während es die Snail- und MMP-9-Spiegel senkte *[88]*. Die Ergebnisse konnten in in vitro Studien an humanen kolorektalen Krebszelllinien (HCT15- und SW620) bestätigt werden *[89]*. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Gallenblasenkrebs beobachtet. Auch hier zeigte sich im Einklang mit vielen weiteren Studien ein Anstieg des Epithelmarkers E-Cadherin und ein Rückgang der mesenchymalen Marker N-Cadherin, Vimentin und Snail. Dies könnte mit einer Hemmung der Phosphorylierung der Proteine „extracellular signal-regulated kinase 1 und 2 (ERK1/2), die letztlich durch Melatonin vermittelt wird, zusammenhängen. Der Ras/Raf/MAPK(MEK)/ERK-Signalweg ist die wichtigste Signalkaskade unter allen „mitogen-activated" Protein Kinasen (MAPK) -Signalübertragungswegen und spielt eine entscheidende Rolle für das Überleben und die Entwicklung von Tumorzellen *[90]*. Schließlich scheint Melatonin auch eine Wirkung auf Tumor-Stammzellen (CSCs) zu haben. Dies konnte an Experimenten beim Lungenkrebs nachgewiesen werden. Melatonin führte zu einer verminderten Expression des Stammzellmarkers CD133 über eine Hemmung intrazellulärer Signalwege wie Phospholipase C (PLC), ERK/p38 sowie β-Catenin und Twist *[91]*. Der Einfluss von Melatonin auf andere EMT-bezogene Transkriptionsfaktoren wie ZEB1 und ZEB2 wurde ebenfalls untersucht. Krebsstammzellen, die aus Ovarialkarzinomzellen (SKOV3) gewonnen wurden, weisen eine höhere Expression von EMT-bezogenen Genen wie ZEB1, ZEB2, Snail und Vimentin im Vergleich zu SKOV3-Elternzellen auf. Eine Melatonin Behandlung verringerte die Expression von ZEB1 und ZEB2 und einigen anderen EMT-relevanten Faktoren, wodurch die EMT verringert, und die Invasionseigenschaften von SKOV3-Krebsstammzellen gehemmt wurden *[84]*. Twist1 ist, wie bereits erwähnt, auch ein Hauptregulator der EMT bei Krebs. Die erste Studie, in der ein Zusammenhang zwischen Twist und Melatonin festgestellt wurde, erfolgte an Lungenkrebsstammzellen. Das wichtigste Ergebnis war, dass durch das Ausschalten von Twist die proliferationshemmende Wirkung von Melatonin auf die Stammzellen von Lungenkrebs erhöht wurde. Melatonin unterdrückte in diesen Experimenten in vivo auch die Metastasierung der Krebsstammzellen in die Leber. Diese Wirkung korreliert mit der Hemmung der EMT durch Herunterregulieren der Twist1-Expression. Die hemmende Wirkung von Melatonin auf Twist1 wird durch die Bindung des Moleküls an seinen spezifischen Membranrezeptor MT1 erklärt *[92]*.

Melatonin und die Blutgefäßneubildung (Neo-Angiogenese)

Während der Entstehung eines Tumors wird die Neo-Angiogenese zunächst nicht stimuliert, und das Tumorwachstum bleibt durch die geringe Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr begrenzt. In der frühen Phase gleicht der durch die hypoxischen Bedingungen auftretende Zelltod die Proliferation der Tumorzellen aus, so dass der Tumor in einem „schlafenden" Zustand verbleibt. Die Neo-Angiogenese ist eine entscheidende Voraussetzung für die Tumorprogression bei Tumoren über 1–2 mm^3. Werden die Tumore größer, aktiviert die hypoxische Tumor-Mikro-Umgebung das angiogene Netzwerk, vor allem über die Hochregulierung des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor (HIF-1α), der verschiedene spezifische Transkriptionsreaktionen auslöst, die wiederum zur vermehrten Zellteilung, einer Stoffwechselsteigerung und zur Neo-Angiogenese führen *[93]*. Durch die Aktivierung verschiedener pro-angiogener Faktoren kommt es zu einem Zustand der irreversiblen, aktiven Blutgefäßneubildung. Die Rekrutierung neuer Kapillaren liefert dem Tumor Sauerstoff und Nährstoffe für ein schnelleres Tumorwachstum *[94]* (Abb. 5). Gleichzeitig werden die Blutgefäßneubildung hemmenden Faktoren unterdrückt. Zusammengenommen führt dies zu einer unkontrollierten Gefäßvernetzung während der Tumorprogression *[95]*. Die Hypoxie im Tumorzellstroma führt zu einer Hochregulierung von VEGF in Tumorzellen und kurbelt die Neo-Angiogenese an. VEGF ist einer der stärksten Faktoren für die Neubildung von Blutgefäßen im Tumorgewebe *[96]*. VEGF induziert auch eine erhöhte Permeabilität der Gefäße, welches als Voraussetzung für die Neo-Angiogenese gilt. Dies erfolgt über verschiedene Mechanismen wie z. B. die Induktion von Fenestrae, die Umgestaltung von Gefäßabschnitten und vesiculo-vacuoläre Organellen (VVOs). VVOs transportieren aktiv Flüssigkeit und Makromoleküle aus dem Zytoplasma der Endothelzellen in das Lumen der Blutgefäße und tragen so zur Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit bei. Zusätzlich induziert VEGF die Bildung von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) (Abb. 4). MMPs sind in der Lage, alle Arten von Proteinen der extrazellulären Matrix abzubauen, aber auch eine Reihe von bioaktiven Molekülen zu verarbeiten. Sie begünstigen somit die Gefäßneubildung über den Ab-/Umbau der ECM und die Migration von Endothelzellen in das Tumorzellstroma. Andere wichtige pro-angiogene Faktoren und ihre jeweiligen Rezeptoren, die die verschiedenen Stadien

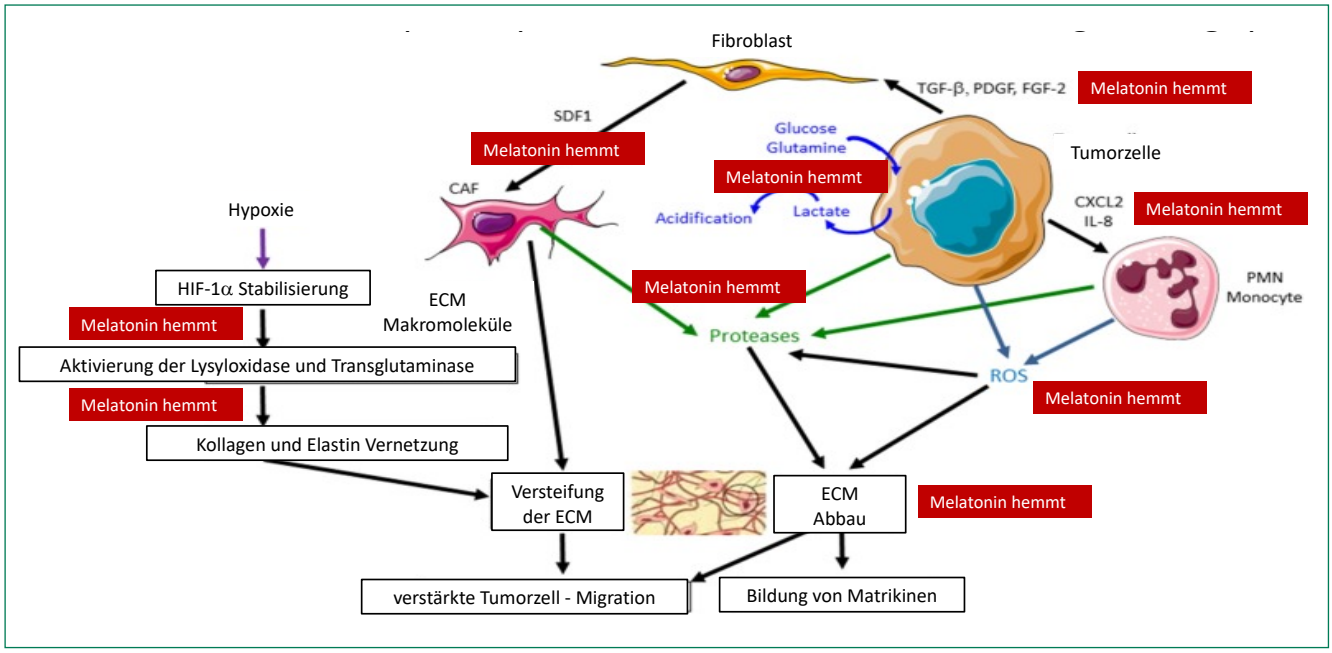


Abb. 5 *Einfluss von Melatonin auf den Tummorstoffwechsel, die extrazelluläre Matrix (ECM) und die Tumor-Mikro-Umgebung (TME): Der Stoffwechsel der Tumorzellen (TCs) führt zu einer Übersäuerung der Tumor-Mikro-Umgebung (TME). TCs, krebsassoziierte Fibroblasten (CAFs), polymorphnukleäre Leukozyten (PMNs) und Monozyten sezernieren Proteasen (Matrix-Metalloproteinasen, MMP) → Abbau der extrazellulären Matrix (ECM), Freisetzung von Matrikinen. CAFs induzieren eine erhöhte Sekretion von ECM Makromolekülen → übermäßigen Ablagerung, Versteifung der ECM. TCs, PMNs und Monozyten produzieren reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und MMP´s, die ECM-Komponenten (Kollagen I) abbauen → erleichterte Migration von TCs. Hypoxie induziert den Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF), die Aktivierung von Lysyloxidase (LOX) und Transglutaminase sowie die Kollagen- und Elastinvernetzung → Versteifung der ECM [modif. nach Brassart-Pasco et al. Frontiers in Oncology 2020, 10, 397]*

der Neo-Angiogenese in Tumoren fördern, sind unter anderem der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 (FGF-2), der basische Fibroblasten Wachstumsfaktor (bFGF) und der aus Blutplättchen gewonnene Wachstumsfaktor PDGF. Der Fibroblast Growth Faktor (FGF)-2 und auch der basische FGF (bFGF) sind pro-angiogene Mediatoren, die zusammen mit VEGF wirken und über die Induktion der MMP-Sekretion, Aktivierung von Kollagenasen und Plasminogen-Enzymen die Angiogenese fördern *[97,98]*. PDGF induziert die Bildung und Expression von VEGF auf tumorassoziierten Endothelzellen und die Rekrutierung von Perizyten in neu gebildete Gefäße *[45, 99]*. Studien zeigten, dass das Zusammenspiel der Wachstumsfaktoren VEGF, MMP und bFGF/FGF-2 maßgeblich die aktive Blutgefäßneubildung und somit die Tumorentwicklung fördern.

Melatonin entfaltet seine antiangiogene Wirkung bei verschiedenen Krebsarten durch mehrere Mechanismen und hemmt das Krebswachstum und die Metastasierung *[1]*. Melatonin begünstigt die Neo-Angiogenese bei einigen physiologischen Ereignissen wie der Heilung von Hautläsionen und Magengeschwüren, während es die Neo-Angiogenese in Geweben mit hypoxischer Umgebung (z. B. Tumore und altersbedingte Augenerkrankungen) unterdrückt *[100]*. Es hemmt auch die HIF-1α-induzierte Neo-Angiogenese und hemmt somit das Tumorwachstum *[101]*. Melatonin-behandelte Mäuse mit einem Magentumor zeigten eine signifikant reduzierte Expression von Proteinen wie z. B. HIF-1α und VEGF im Vergleich zu tumorfreien Mäusen. Somit scheint Melatonin über eine Hemmung der Blutgefäßneubildung das Krebswachstum in diesem humanisierten Mausmodell des Magenkarzinoms zu hemmen *[102]*. Desgleichen entfaltete Melatonin eine anti-angiogene Aktivität durch das Herunterregulieren des VEGFR bei Östrogenrezeptor negativem Brustkrebs *[103]*. Eine signifikante HIF-1α-Expression in den mit Melatonin behandelten Tumoren wurde nicht beobachtet, in der Kontrollgruppe schon *[104]*. Die Hemmung der Blutgefäßneubildung, und somit des Tumorzellwachstums, konnte auch bei Lebertumoren nachgewiesen werden. Auch hier hemmte Melatonin signifikant die HIF1-α- und VEGF-Expression in Zellen des hepatozellulären Karzinoms *[105]*. Bei Prostatakrebs fördert Melatonin die HIF-1α-Akkumulation durch Unterdrückung der ROS-Produktion und des Sphingosinkinase-1 (SphK1)-Stoffwechselweges, was das Tumorwachstum hemmt. Die SphK1-Aktivierung bei chronischem Androgen Entzug kann als kompensatorischer Mechanismus dienen, der es Prostatakrebszellen ermöglicht, in einer androgen-armen Umgebung zu überleben. Seine Hemmung kann als mögliche therapeutische Strategie zur Verzögerung/Verhinderung des Übergangs zu einem androgen-unabhängig wachsenden Prostatakrebs genutzt werden *[106]*. Auch beim Ovari-

alkarzinom führt eine Melatonin-Behandlung zu einer gleichzeitigen Reduktion der VEGF-, VEGFR und HIF-1α-Expression, die mit einer Reduktion der Tumorgröße und der Blutkapillardichte bei Ratten einhergeht *[107]*. Melatonin führt auch beim Oropharynxkarzinom zu einer Beeinträchtigung der Blutgefäßneubildung durch Hemmung des ROS-aktivierten Akt- und ERK-Signaltransduktionsweges. Durch eine gleichzeitige Hemmung des HIF-1α-Signalweges wird auch die Expression von VEGF-Genen bei dieser Tumorentität unterdrückt *[108, 109]*. Teilweise erfolgt dies auch hier über den Melatonin Rezeptor, insbesondere MT1 *[1]*.

Melatonin und der Tumorstoffwechsel (aerobe Glykolyse/Warburg Effekt)

Die aerobe Glykolyse, bekannt als Warburg-Effekt, wurde zunächst in Krebszellen entdeckt *[110]*. In den letzten zwei Jahrzehnten hat man jedoch festgestellt, dass sie auch in nicht-neoplastischen, aber erkrankten Zellen auftritt. Mit Blick auf Tumorzellen wird die Umkehrung des Warburg-Effekts als potenzielles Ziel für die Tumortherapie angesehen. Mehrere synthetische Moleküle wurden zu diesem Zweck entwickelt. Diese Medikamente sind unter dem Namen Glykolytika bekannt, von denen das am gründlichsten untersuchte wahrscheinlich Dichloracetat ist (DCA) *[111]*. DCA wirkt zwar krebshemmend, hat aber eine signifikante Toxizität auf die Myelinscheiden peripherer Nerven *[112]*. Melatonin ist nach derzeitiger Kenntnis das erste endogen produzierte Molekül, das nachweislich in der Lage ist, den Pyruvat-Stoffwechsel vom Fermentationsweg im Zytosol in die Mitochondrien zu bringen. Hier zur Unterstützung des Tricarbon-Säure Zyklus (TCA-Zyklus) und der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) *[113, 114]*. Die gut dokumentierten Wirkungen von Melatonin auf die Krebsprogression *[1, 115–117]* kann mit seiner Fähigkeit zusammenhängen, die erhöhte zytosolische aerobe Glykolyse in diesen Zellen zu hemmen *[118]*. Somit wäre es auch möglich durch die Gabe von Melatonin den Schweregrad anderer kranker Zellen, die diesen veränderten Stoffwechsel aufweisen, zu modulieren. Hierzu zählen unter anderem neurodegenerative Erkrankungen, die polyzystische Nierenerkrankung, diabetische Nephropathie, das Glaukom, fibrosierende Erkrankungen, die pulmonale Hypertonie, der septische Schock sowie die Atherosklerose, um nur einige zu nennen. Hintergrund der Melatonin Wirksamkeit ist seine Fähigkeit, die Umwandlung von Pyruvat in Laktat zu begrenzen und Pyruvat in die Mitochondrien umzuleiten, wodurch der Stoffwechsel dieser Organelle normalisiert und somit die Zellen gestärkt werden *[119]*. Somit ist der gemeinsame Nenner für die Beeinflussung des Fortschreitens so vieler, scheinbar nicht zusammenhängender Krankheiten durch Melatonin eine Folge unter anderem seiner Wirkung bei der Bestimmung des Weges des Pyruvat-Stoffwechsels geschuldet. Da die endogenen Melatonin-Spiegel im Blut bei den meisten Menschen nachts ansteigen und da Melatonin als amphiphiles Molekül vermutlich leicht in alle Zellen sowie in deren Mitochondrien gelangt, würde man erwarten, dass kranke Zellen (sowohl neoplastische als auch nicht-neoplastische) nachts einen anderen Stoffwechsel aufweisen als tagsüber. Zumindest für xeno-transplantierte menschliche Brustkrebszellen, die in Tieren sessil wurden, ist dies nachgewiesen worden *[120]*. So zeigten diese Tumore tagsüber eindeutig den Warburg-Effekt, der durch die massive Synthese und Freisetzung von Laktat gekennzeichnet ist, nachts jedoch nicht. Dies bedeutet, sie schalten ihren Stoffwechsel von der Pyruvat Fermentation zum Tricarbonsäure Zyklus (TCA-Zyklus) und der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) in der Nacht um. Diese Stoffwechselumschaltung steht in eindeutigem Zusammenhang mit dem nächtlichen Anstieg des zirkulierenden Melatonins, da die Beseitigung des starken nächtlichen Anstiegs des aus der Zirbeldrüse stammenden Melatonins bei Tieren, die nachts dem Licht ausgesetzt werden, eindeutig die Umkehrung des Pyruvat-Stoffwechsels in den TCA und der OXPHOS verhindert. Auf der Grundlage dieser Befunde kann abgeleitet werden, dass Krebszellen nur etwa die Hälfte der Zeit (tagsüber) den Krebs-Phänotyp aufweisen *[121, 122]*. Dies kann sicher auch auf andere Krankheiten extrapoliert werden. Untersuchungen an Zellkulturen sind hier nicht Erfolg versprechend, da sie keinem Tag-Nacht-Rhythmus unterliegen. Vor allem bei kranken Zellen muss der von der Zirbeldrüse abgeleitete Melatonin Rhythmus in vivo im Zusammenhang mit der intra-mitochondrialen Synthese dieses kritischen Moleküls betrachtet werden. In gesunden Zellen und deren Mitochondrien wird Melatonin sowohl tagsüber, als auch nachts produziert, so dass es immer verfügbar ist um die HIF-1/PDK-Achse zu hemmen, was die Hochregulierung des Pyruvat Dehydrogenase Komplex (PDC) und somit die Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA ermöglicht. Acetyl-CoA stellt den notwendigen Co-Faktor oder das Co-Substrat für die Melatonin Synthese dar. Im Gegensatz dazu findet in den Mitochondrien kranker Zellen keine Melatonin Synthese statt. Dies mag z. T. dem Absinken des PO2 geschuldet sein, dass zu einer Hochregulierung von HIF-1α führt, wodurch die mitochondriale Acetyl-CoA-Produktion und die Melatonin-Bildung gehemmt wird. Nachts gelangt das in der Zirbeldrüse produzierte Melatonin über den Blutweg in die kranken Zellen und hemmt HIF-1α, so dass die Mitochondrien wieder auf den normalen Stoffwechsel umschalten können *[123–125]*. Die Melatonin-Synthese in der Zirbeldrüse nimmt jedoch in der Regel mit zunehmendem Alter ab, sowohl bei Tieren wie auch dem Menschen *[126–129]*. Dies geschieht vermutlich

auch, zumindest bis zu einem gewissen Grad, in den Mitochondrien *[130]*. Infolgedessen befinden sich bei älteren Menschen alle Zellen in einem „altersentsprechendem ungesunden" Zustand, und die erkrankten Zellen (sowohl neoplastische als auch nicht-neoplastische) verbleiben sowohl tagsüber als auch nachts in ihrem pathogenen Zustand. Dies könnte theoretisch erklären, warum die ältere Bevölkerung eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten und die schnellere Entwicklung von Krankheiten, einschließlich Tumorerkrankungen, aufweist.

Melatonin und die Hormonregulation bei Tumoren

Die wichtige Rolle dieses Indolamins als Hemmstoff des Krebswachstums wurde zuerst bei Brustkrebs dokumentiert, aber inzwischen auch bei anderen hormonabhängigen Krebsarten wie Eierstock- und Prostatakrebs untersucht *[131]*. Experimente an Nagetieren haben gezeigt, dass Melatonin die Entstehung und das Wachstum von Brustkrebs reduziert. Die onkostatische Wirkung von Melatonin auf hormonabhängig wachsende Tumore könnte zumindest zum Teil durch die Hemmung der östrogen- und androgen-abhängigen Signalübertragung erklärt werden. Somit könnte Melatonin als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator eingestuft werden (SERM). Da Melatonin zudem die Expression und Aktivität mehrerer Enzyme steuert, die an der Östrogensynthese und dem Östrogenabbau beteiligt sind, ist dieses Hormon auch als selektiver Östrogenenzym-Modulator (SEEM) anzusehen *[2, 132, 133]*.

Melatonin und das Prostatakarzinom

Ein indirekter Hinweis auf den Einfluss von Melatonin auf das Prostatakarzinom zeigt sich daran, dass regelhaft niedrigere Melatonin-Spiegel bei Prostatakarzinom-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden, insbesondere bei Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus, also der Chronobiologie/der inneren Uhr, nachweisbar sind *[133, 134]*. Die therapeutische Effektivität von Melatonin konnte erst kürzlich beim Prostatakarzinom (PCa) im fortgeschrittenen Stadium gezeigt werden. Die Gesamtüberlebensrate von PCa-Patienten mit günstiger und mittlerer Prognose, die mit Melatonin behandelt oder nicht behandelt wurden, unterschied sich statistisch nicht signifikant. In der Gruppe mit schlechter Prognose hingegen betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die Melatonin einnahmen, 153,5 Monate gegenüber 64,0 Monaten bei Patienten, die es nicht einnahmen ($p < 0{,}0001$). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate in der Interventions- und Kontrollgruppe betrug 66,8 ± 1,9 bzw. 53,7 ± 2,6 ($p < 0{,}0001$). In einer multivariaten Analyse erwies sich die Gabe von Melatonin als unabhängiger prognostischer Faktor und reduzierte das Sterberisiko von PCa-Patienten um mehr als das Doppelte ($p < 0{,}0001$) *[135]*. In einer weiteren in vitro Studie führte Melatonin bei Androgen abhängig wachsenden PCa Tumorzellen zu einer Herunterregulierung des Androgen Rezeptors (AR). Die geringere Aktivität von AR war abhängig von der Melatonin-induzierten SUMOylierung (Small Ubiquitin-related Modifier, SUMO), einem post-translationalen Modifikator der Histon Deacetylase (HDAC1). HDAC1 gilt als Schlüsselfaktor für die Transkriptionsaktivität des Androgen Rezeptors. Melatonin verringerte den Proteinspiegel der Sentrin-spezifischen Protease 1 (SENP1), was zu einer erhöhten SUMOylierung von HDAC1 führte und somit die Aktivität des AR verminderte *[136]*.

In einer weiteren Studie konnte in vitro und in vivo gezeigt werden, dass Melatonin das Tumorwachstum beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (crPCa) hemmt. In dieser Studie zeigte eine zuvor durchgeführte Meta-Analyse, dass niedrige Melatonin Werte und hohe Triglyzerid- und Gesamtcholesterinwerte mit einem erhöhten Risiko für das PCa, insbesondere für fortgeschrittene Stadien, assoziiert sind. Gleichzeitig gingen höhere Melatonin Werte mit niedrigeren Lipidwerten einher. Es wurde auch festgestellt, dass Melatonin die Lipidakkumulation in PCa-Zellen auf eine Melatonin Rezeptor 1-abhängige Weise hemmt. Die Melatonin-Behandlung unterband das Tumorwachstum und kehrte die Enzalutamid-Resistenz in kastrationsresisten Prostatakarzinom (crPCa)-Tiermodellen, mit einer Störung des zirkadianen Rhythmus, um. Die Wiederherstellung der Expression der Carboxylesterase 1 (CES1) durch eine Melatonin-Behandlung reduzierte signifikant die Anhäufung von Lipidtröpfchen und induzierte Apoptose, indem sie den Stress des endoplasmatischen Retikulums erhöhte, die intra-tumorale De-novo-Androgen-Synthese verringerte, das Fortschreiten des crPCa unterdrückte und die Resistenz gegen eine neue endokrine Therapie umkehrte *[137]*. Weitere Mechanismen, wie Melatonin das Wachstum und das Fortschreiten des PCa hemmt, wurden in mehreren schönen Übersichtsarbeiten dargestellt. Sie stehen im Zusammenhang mit einer verminderten AR-Expression, der Aktivierung der Signalübertragung über den Melatonin-Rezeptor 1 (MT1), der Modulation des PCa-Stoffwechsels, der Hemmung der Neo-Angiogenese, der Regulierung der neuroendokrinen Differenzierung und der Induktion von Apoptose. Darüber hinaus übt Melatonin auch synergistische Wirkungen aus, wenn es mit Chemotherapeutika kombiniert wird und ist ein wirksames Adjuvans zur antihormonellen Therapie *[2, 138]*. Krebsbedingte Knochenerosionen bei Knochenmetastasen sind mit schweren Komplikationen wie chronischen Knochenschmerzen, Knochenbrüchen und niedrigeren Überlebensraten verbunden. Melatonin ist in der Lage, die Knochenhomöostase zu regu-

lieren. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Melatonin direkt die Osteoklasten Differenzierung und die Knochenresorption reduziert, sowie die Apoptose reifer Osteoklasten fördert. Melatonin hemmte die Expression von Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANKL) in Lungen- und Prostatakrebszellen, indem es den p38/MAPK-Signalweg herunterreguliert und Osteoprotegrin hochreguliert. Osteoprotegrin stimuliert Osteoblasten zur Knochenneubildung und wirkt gleichzeitig als Antagonist von RANK. Somit wird die krebsbedingte Osteoklasten-Differenzierung gehemmt und die Osteoblasten-Bildung gefördert. In Lungen- und Prostatakrebsmodellen mit Knochenmetastasen führte eine zweimal wöchentliche Melatonin-Behandlung zu einer deutlichen Verringerung des Tumorvolumens und der Anzahl der osteolytischen Läsionen. Melatonin verringerte auch die Zahl der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP)-positiven Osteoklasten im Schienbeinknochenmark und die RANKL-Expression im Tumorgewebe erheblich. Diese Ergebnisse zeigen, dass Melatonin auch bei der Behandlung von Knochenmetastasen vielversprechend sein könnte *[139]*. Darüber hinaus greift Melatonin, wie schon erwähnt, in den Stoffwechsel von Prostatakarzinomzellen ein. Die Ergebnisse einer in vitro Studie zeigten, dass Melatonin sowohl die aerobe Glykolyse wie auch den Tricarbonsäurezyklus (TCA) und den Pentosephosphatweg in Prostatakrebszellen einschränkt, was darauf hindeutet, dass die Verringerung der Glukoseaufnahme in die Prostata-Ca-Zellen ein Hauptziel des Indolamins ist, wie auch in vielen anderen Tumortypen *[140]*.

Melatonin und Brustkrebs

Experimente an Nagetieren haben gezeigt, dass Melatonin die Entstehung und das Wachstum von Brustkrebs reduziert. Eine Pinealektomie, d.h. die chirurgische Entfernung der Zirbeldrüse, hat den gegenteiligen Effekt, was den Beitrag dieses Hormons in der Brustkrebsentwicklung unterstreicht *[131]*. Es wurde berichtet, dass sowohl in hormonabhängig (ER/PR+) und hormon-unabhängig (ER/PR-) wachsenden Brustkrebszellmodellen Melatonin und das Chemotherapeutikum Taxol zusammenwirken. Dies erfolgte über die Hemmung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), was zu einer Induktion antiproliferativer Effekte und zu einer verringerten Invasion und Metastasierung führt. Bei der Untersuchung der molekularen Grundlagen dieser kooperativen Wirkung zeigte sich, dass die Kombination von Melatonin und Taxol die zelluläre Lokalisierung von Snail beeinflusst und gleichzeitig die Migration von GSK3 in den Zellkern fördert. Diese Veränderungen waren mit einem Anstieg der E-Cadherin-Spiegel verbunden *[141]*. Die onkostatische Wirkung von Melatonin auf hormon-abhängig wachsende Tumoren könnte zumindest zum Teil durch die Fähigkeit des Zirbeldrüsenhormons erklärt werden, die östrogen- und

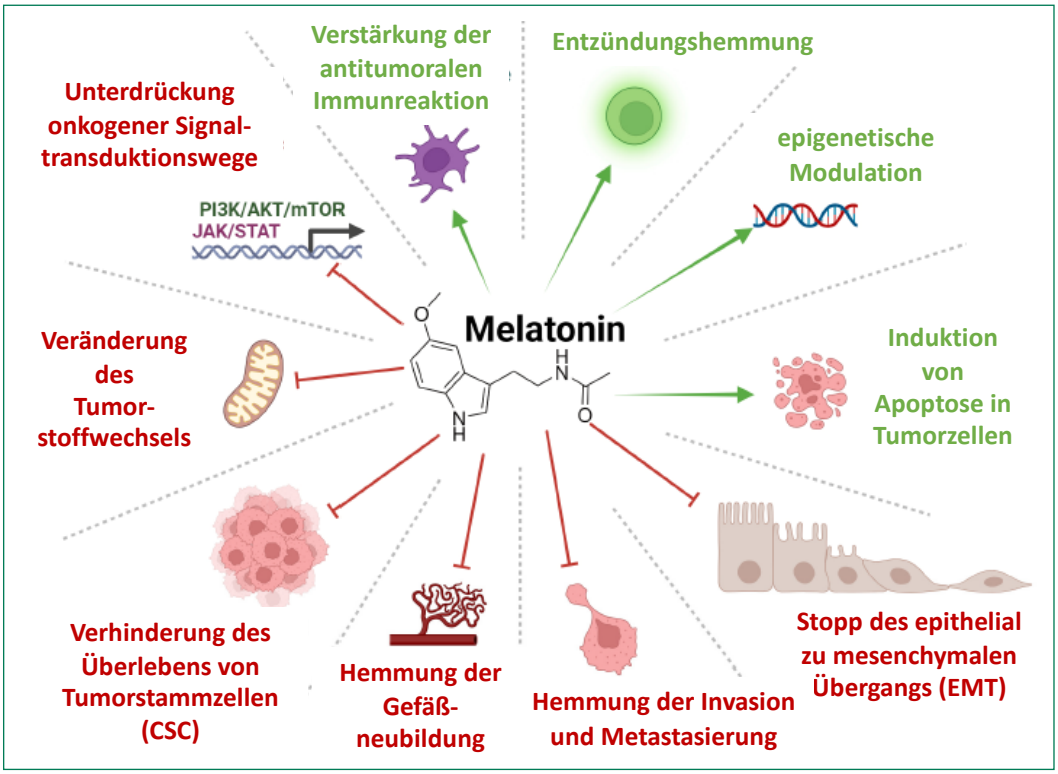


Abb. 6 *Wirkmechanismen von Melatonin in der Tumortherapie: Zusammenfassung der Wirkungen von Melatonin bei Krebs. Diese verschiedenen onkologischen Wirkungen wurden in präklinischen und klinischen Studien bei verschiedenen Krebsarten festgestellt [modif. nach Al-Ansari et al. Biomolecules 2024, 14, 145]*

androgen-abhängige Signalübertragung zu hemmen. Da Melatonin außerdem die Expression und Aktivität mehrerer Enzyme kontrolliert, kann es als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) wirken. Melatonin steuert zudem die Expression und Aktivität mehrerer Enzyme, die an der Östrogen Synthese und dem Östrogen Abbau beteiligt sind. In dieser Weise kann dieses Hormon als selektiver Östrogenenzym-Modulator (SEEM) bezeichnet werden *[2, 131, 142]*. Progesteron ist ein weiteres wichtiges Hormon für die Entwicklung und Vermehrung von Brustzellen. Melatonin kann die Wirkung von Progesteron-Rezeptoren (PR) beeinträchtigen, indem es deren Expression und Aktivität in Brustkrebszellen hemmt *[143, 144]*. Etwa 20–30 % der Brusttumore sind HER2-positiv, ein Wachstumsfaktor, der die Zellteilung fördert. Präklinische Studien deuten darauf hin, dass Melatonin die HER2-Expression beeinflussen kann, indem es seine Aktivität verringert und das Tumorwachstum hemmt *[145, 146]*. Wie auch beim Prostatakarzinom war eine hohe künstliche Lichtexposition in der Nacht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden und das Brustkrebsrisiko wurde nach einer Melatonin-Behandlung um 14% gesenkt (RR=0,86, 95%CI 0,78–0,95), mit einer linearen Dosis-Wirkung-Beziehung (p=0,003). In weiteren Studien bestätigt sich der Zusammenhang zwischen Tag-Nacht-Rhythmus und der Lichtexposition mit Bezug auf die Melatoninproduktion und der Brustkrebsinzidenz immer wieder *[147–151]*. Auch beim Brustkrebs scheinen die onkostatischen Eigenschaften von Melatonin auf seine Angiogenese- und Apoptose-hemmenden Eigenschaften zurückzuführen sein *[152]*. Ein weiterer Mechanismus der Wachstumshemmung von menschlichem Brustkrebszellen durch Melatonin ist die Beeinflussung des Stoffwechsels in der Tumorzelle über die Phosphorylierung der Rezeptorkinasen Ak-Stamm-Transformation (AKT), der extrazellulären signalregulierten Kinasen (ERK1/2) und verschiedener Transkriptionsfaktoren. So konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression des Melatonin Rezeptors 1 (MT1) mit einer guten Prognose vergesellschaftet ist, wohingegen eine Überexpression des Glukose Transporters Glut-1 mit einer schlechteren Prognose einhergeht *[153]*. MT1 ist mit der Familie der G-Rezeptor-Proteasen verbunden, während MT2 mit der Hydrolyse von Phosphoinositol und Kalzium zusammenhängt. Die Aktivierung von MT1-Rezeptoren in Brustkrebszellen hemmt die Zellproliferation, führt zum Stillstand des Zellzyklus und fördert die Apoptose. Diese Wirkungen werden durch die Hemmung spezifischer Signal-Transduktionswege vermittelt, die am Zellwachstum und -überleben beteiligt sind, wie etwa die PI3K/AKT- und ERK/MAPK-Wege. Die MT1-Aktivierung trägt auch dazu bei, die Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) in Tumoren zu unterdrücken und damit deren Nährstoffversorgung einzuschränken. Bei Östrogenrezeptor-alpha (ERα) -positivem menschlichem Brustkrebs unterdrückt Melatonin über den MT1-Rezeptor die ERα-mRNA-Expression und die ERα-Transkriptionsaktivität. Einige Studien deuten darauf hin, dass die MT2-Aktivierung durch Melatonin die Invasivität und Metastasierung von Brustkrebszellen erhöhen kann. Diese widersprüchliche Rolle der MT2-Rezeptoren bei Brustkrebs erfordert weitere Untersuchungen, um die zugrundeliegenden Mechanismen zu verstehen *[154–157]*. Auch zeigt sich in einer placebo-kontrollierten prospektiven Studie bei Patientinnen mit nicht-metastasiertem Brustkrebs eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Einnahme von 18 mg Melatonin täglich über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren *[158]*. Selbst bei niedriger Dosierung (1 mg/Tag) zeigte sich in einer prospektiven, placebo-kontrollierten Studie an Patientinnen mit Brustkrebs über 3 Monate eine deutliche Verbesserung der krebsassoziierten Fatigue in der Verum Gruppe. In beiden Gruppen kam es zu einer Abnahme des BMI *[159]*. In einer sehr umfangreichen Studie wurde in vitro und in einem in vivo Mausmodel untersucht, wie Melatonin das Wachstum und die Progression von Brusttumoren kontrolliert. Auf der Grundlage der gewonnenen Ergebnisse kann schlussgefolgert werden, dass die Modulation der Interaktionen zwischen Schlüsselmolekülen, wie SIRT1-NF-κB, p62-Twist1 und NF-κB-Slug, an der Drehscheibe der Tumorentstehung, für das apoptotische und autophagische Schicksal in Melatonin-exponierten Brustkrebszellen verantwortlich ist. Melatonin zielt auf den Autophagie-Entzündungs-EMT-Crosstalk ab, um die Tumorprogression einzudämmen. Intra-tumorale ROS-Verstärkung aktiviert ROS/JNK und induziert Apoptose bei Brusttumoren. ROS-induziertes Sirtuin1 (SIRT1, eine Histon-Deacetylase) fördert autophagische Reaktionen durch Hemmung von PI3K/Akt/mTOR. Veränderte NF-κB/SIRT1-Interaktionen kehren die entzündungsfördernde Tendenz um. Melatonin beeinflusst p62/Twist1, NF-κB/Beclin1 und NF-κB/Slug und hemmt so das Tumorwachstum *[160]*. In einer weiteren interessanten Untersuchung wurde der Einfluss von Melatonin auf die Tumor-Mikro-Umgebung bei Brustkrebs untersucht. Krebs-assoziierte Fibroblasten (CAFs) förderten das Tumorwachstum, aber Melatonin schwächte diese Tumor-fördernde Wirkung ab. Im Vergleich zu Tumorzellen wurde das Zytokin Interleukin-8 (IL-8) hauptsächlich in CAFs exprimiert. CAFs, die IL-8 überexprimieren, induzierten den epithelial-mesenchymalen Übergang (EMT) von Tumorzellen, und es wurde ein positiver Crosstalk zwischen CAFs und Tumorzellen, die die EMT durchlaufen, beobachtet. Hierdurch wurde die IL-8-Expression weiter gefördert. Melatonin unterdrückte diesen Crosstalk, indem es den NF-κB-Signalweg hemmte und dadurch die IL-8-Expression von CAFs verhinderte. Melatonin kehrte

die von den CAFs ausgehende IL-8-vermittelte EMT durch die Hemmung des AKT-Signalwegs wieder um. Somit konnte gezeigt werden, dass Melatonin die Tumorprogression direkt und indirekt hemmt *[161]*.
Die hier beschriebenen Ergebnisse, und viele mehr, verdeutlichen die anti-tumorale Wirkung von Melatonin auf verschiedene tumorigene Prozesse bei Brustkrebs.

Melatonin – ein starker Partner in der konventionellen Tumortherapie

Es konnte gezeigt werden, dass Melatonin nicht nur eine schützende Wirkung gegen unerwünschte Nebenwirkungen von Chemotherapeutika besitzt, indem es deren Toxizität verringert, sondern gleichzeitig auch die Wirksamkeit dieser Medikamente erhöhen kann. Hierdurch können die Überlebenschancen und die Lebensqualität von Krebs-Patienten verbessert werden *[162, 163]*. Einige in vitro Studien haben gezeigt, dass eine Melatonin-Behandlung Krebszellen für konventionelle Tumortherapeutika sensibilisiert, und zwar unter anderem über einen Zellzyklus-Stillstand *[164–166]*. Die Wirkung wird unter anderem auch durch den Melatonin-Rezeptor 1 vermittelt (MT1) *[167]*. Eine Übersichtsarbeit fasst das Potential von Melatonin als Zusatz zu einer 5-FU Therapie zusammen. Die Autoren identifizierten potenzielle gemeinsame Signalwege, über die Melatonin und 5-FU zusammenwirken, um die Wirksamkeit der kombinierten Therapie zu verbessern *[168]*. Auch in Kombination mit den sogenannten Ziel-gerichteten Therapien scheint Melatonin ein effektiver Partner zu sein. Melatonin verringert die HER2-vermittelte Signalübertragung durch Zerstörung des HER2-Proteins. Mechanistisch gesehen schwächte die Melatonin-Behandlung die schützende Wirkung des HSP90-Chaperon-Komplexes auf HER2 ab und löste den anschließenden endozytären, lysosomalen Abbau von HER2 aus. Die hemmende Wirkung von Melatonin auf die HER2-Signalübertragung verstärkte die zytotoxische Wirkung des Pan-HER-Inhibitors, Neratinib, in HER2+-Brustkrebszellen erheblich. Schließlich konnte gezeigt werden, dass die duale Hemmung von HER2 durch die kombinierte Anwendung von Melatonin und Neratinib das Wachstum von HER2+-Brusttumor-Xenografts in vivo wirksam blockiert *[169]*. Außerdem gibt es mehrere Hinweise dafür, dass die Verabreichung von Melatonin bei Krebspatienten die Ein-Jahres-Überlebensrate erhöht und in der Lage ist, die mit der Strahlentherapie verbundene Toxizität zu reduzieren *[170]*. Eine neue Therapieoption in der Onkologie stellt die Immuntherapie mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) gegen bestimmte Zielstrukturen eines Tumors dar. Vom Patienten entnommene T-Zellen werden im Labor mit chimären Antigenrezeptoren versehen, mit dem Ziel, dass die reinfundierten CAR-T-Zellen die Tumorzellen besser erkennen und zum Absterben bringen. Sehr häufig kommt es im Rahmen einer CAR-T Zell-Therapie in Folge des Zellzerfalles zu einem Zytokin-Sturm, welcher für den Patienten lebensbedrohlich ist. Es gibt erste Hinweise darauf, dass Melatonin in der Lage ist, diesen zu verhindern oder abzumildern *[171]*.

Zusammenfassung

Melatonin ist ein Hormon, dass das Tumorwachstum in verschiedenen Stadien zu verhindern vermag (Abb. 6), von der Tumorentstehung und -entwicklung bis hin zur Migration, Invasion und Ausbreitung. Traditionell wurde die Rolle von Melatonin durch seine onkostatischen Eigenschaften beschrieben, die in engem Zusammenhang mit hormonabhäng wachsenden Tumoren stehen. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass Melatonin seine krebshemmenden Wirkungen bei den meisten Tumorentitäten, zumindest in vitro und in vivo im Tiermodell, z. T. gewebespezifisch und konsistent entfaltet. In den wenigen klinischen Studien am Menschen erhöht Melatonin die Überlebensrate der Patienten und reduziert gleichzeitig die Nebenwirkungen toxischer Chemotherapeutika sowie das Tumor-assoziierte Fatigue Syndrom. Melatonin hemmt das Wachstum, die Invasivität, die Neo-Angiogenese und die Metastasierung von Tumorzellen durch Modifizierung der epithelialen zu mesenchymalen Transformation (EMT) und fördert gleichzeitig die Apoptose und den Zellzyklusarrest in Tumorzellen. Darüber hinaus sensibilisiert dieses Indolamin die Krebszellen für herkömmliche Chemotherapeutika und ionisierende Strahlung. Dies trägt auch zur Überwindung von Arzneimittelresistenzen bei. Hinsichtlich der Tumor-Mikro-Umgebung moduliert Melatonin die Makrophagen Polarisierung und verhindert die M2-Induktion. Darüber hinaus verhindert es die Umwandlung von Fibroblasten in krebsassoziierte Fibroblasten (CAFs) und beugt der Stammzellenbildung von Krebszellen vor. Dies fördert die Immunogenität des Immunsystems und somit die Möglichkeit der Tumorzelldestruktion. Auch der Tumorzellstoffwechsel wird durch Melatonin verändert. Dies betrifft nicht nur die aerobe Glykolyse, sondern auch den Lipidstoffwechsel (u.a. durch Hemmung der Lipoxygenase, Linolsäure sowie Reduktion der 13-Hydroxyoctadecandiensäure). Die Organisation des Tumorstoffwechsels und -wachstums innerhalb der zirkadianen Zeitstruktur durch das onkostatisch wirkende Melatonin-Signal trägt dazu bei, ein Gleichgewicht zwischen dem Krebs und seinem Wirt herzustellen. Nächtliche Lichtexposition stört dieses Gleichgewicht und

führt zu einem gesteigerten Tumorwachstum. Dieser biologische Mechanismus könnte teilweise das höhere Risiko für eine Tumorentwicklung bei Schicht- und Nachtarbeitern erklären. Zudem stellt eine Melatonin Gabe auch am Tage eine Therapieoption dar, da es den Tumorstoffwechsel hier am effektivsten stört. Da die Bioverfügbarkeit von Melatonin bei oraler Aufnahme sehr variabel und gering ist (s. auch Melatonin Teil 1), sollten neue Wege der Applikation gefunden werden. Hierbei stellt eine lipo-lyophilisierte Darreichungsformen, als Schmelztablette eine Innovation dar. Das darin enthaltene liposomale Melatonin wird so direkt über die Mundschleimhaut direkt resorbiert und entgeht so dem enterohepatischen Kreislauf. Die Bioverfügbarkeit von Melatonin wird somit deutlich erhöht. Ernste Nebenwirkungen von Melatonin sind auch bei Dosen über 20 mg täglich nach derzeitiger Datenlage nicht zu erwarten, was die Substanz zu einem optimalen adjuvanten Krebstherapeutikum werden lässt. Es gilt nun, durch klinische, prospektiv-randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien die experimentell generierten Daten in vivo am Menschen in der Breite zu bestätigen.

Dr. med. Matthias Kraft
76829 Landau/Pfalz | Deutschland
kraftmatthias@web.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de

Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer
Aeskulap International AG
Grendel 2
6004 Luzern I Schweiz
bpf@aeskulap-international.org

Literatur

[1] *Reiter, R.J. et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: Inhibition of initiation, progression and metastasis. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 843]*

[2] *Menéndez-Menéndez, J. et al. Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers. Int. J. Endocrinol. 2018, 2018, 3271948*

[3] *Martínez-Campa, C. et al. What is known about melatonin, chemotherapy and altered gene expression in breast cancer. Oncol. Rep. 2017, 13, 2003–2014*

[4] *Sulekha Suresh, D.; Guruvayoorappan, C. Molecular principles of tissue invasion and metastasis. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2023, 324, C971–C991*

[5] *González, A.et al. Melatonin as an Adjuvant to Antiangiogenic Cancer Treatments. Cancers 2021, 13, 3263*

[6] *Reiter, R.J. et al. Melatonin: A multitasking molecule. Prog. Brain Res. 2010, 181, 127–151. 96.*

[7] *Velkov, Z.A et al. Melatonin: Quantum-chemical and biochemical investigation of antioxidant activity. Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 2834–2839*

[8] *Galano, A. et al. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. Molecules 2018, 23, 530.*

[9] *Alonso-González, C.et al. Melatonin as a Radio-Sensitizer in Cancer. Biomedicines 2020, 8, 247*

[10] *Mediavilla, M.D. et al. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. Life Sci. 1999, 65, 415–420.*

[11] *Alonso-González, C. et al. Melatonin enhances the apoptotic effects and modulates the changes in gene expression induced by docetaxel in MCF-7 human breast cancer cells. Int. J. Oncol. 2018, 52, 560–570*

[12] *Martínez-Campa, C.M. et al. Melatonin downregulates hTERT expression induced by either natural estrogens (17beta-estradiol) or metalloestrogens (cadmium) in MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Lett. 2008, 268, 272–277*

[13] *Florido, J. et al. Melatonin drives apoptosis in head and neck cancer by increasing mitochondrial ROS generated via reverse electron transport. J. Pineal Res. 2022, 73, e12824.*

[14] *Markus, R.P. et al. Immune-pineal axis—Acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. Br. J. Pharmacol. 2018, 175, 3239–3250*

[15] *Blask, D.E. et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. Cancer Res. 2005, 65, 11174–11184*

[16] *Xue, K.H. et al. Melatonin suppresses Akt/mTOR/S6K activity, induces cell apoptosis, and synergistically inhibits cell growth with sunitinib in renal carcinoma cells via reversing Warburg effect. Redox Rep. 2023, 28, 2251234.*

[17] *Adjiri, A. Tracing the path of cancer initiation: The AA protein-based model for cancer genesis. BMC Cancer 2018, 18, 831 ;*

[18] *Zhu, K.et al. Oncogenes and tumor suppressor genes: Comparative genomics and network perspectives. BMC Genom. 2015, 16 (Suppl. S7), S8*

[19] *Holland-Frei, J. et al. Multistage Carcinogenesis. In Cancer Medicine, 6th ed.; Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Bast, R.C., Gansler, T.S., Holland, J.F., Frei, E., Eds.; BC Decker: Hamilton, ON, USA, 2003.*

[20] *Malarkey, D.E. et al. Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations. In Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2013; pp. 107–146*

[21] *Yuan S et al. Beyond genetics: driving cancer with the tumour microenvironment behind the wheel. Nat Rev Cancer. 2024;24(4):274-286*

[22] Compton, C. Cancer initiation, promotion, and progression and the acquisition of key behavioral traits. In Cancer: The Enemy from Within; Springer: Cham, Switzerland, 2020; pp. 25–48

[23] Vogelstein, B. et al. Cancer genome landscapes. Science 2013, 339, 1546–1558

[24] Alberts B. et al. Molecular Biology of the Cell, 6th ed.; Lewis, S.G., Zayatz, E., Eds.; Garland Science: New York, NY, USA, 2015

[25] Novikov N.M. et al. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion. Br. J. Cancer 2021, 124, 102–114

[26] Polachecket et al. Tumor cell migration in complex microenvironments. Cell. Mol. Life Sci. 2013, 70, 1335–1356

[27] Quail D.F.; Joyce, J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat. Med. 2013, 19, 1423–1437

[28] Augustin H.G. et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009, 10, 165–177

[29] Fares J. et al. Molecular principles of metastasis: A hallmark of cancer revisited. Signal Transduct. Target. Ther. 2020, 5, 28

[30] Jögi A. et al. Cancer cell differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. Ups. J. Med. Sci. 2012, 117, 217–224

[31] Lambert A.W. et al. Emerging Biological Principles of Metastasis. Cell 2017, 168, 670–691

[32] Nieto M.A. et al. EMT: 2016. Cell 2016, 166, 21–45

[33] Sabbah M. et al. Molecular signature and therapeutic perspective of the epithelial-to-mesenchymal transitions in epithelial cancers. Drug Resist Update 2008,11:123–151

[34] Aparicio L.A. et al. Clinical implications of epithelial cell plasticity in cancer progression. Cancer Lett 2015, 366:1–10

[35] Brabletz T. et al. EMT in cancer. Nat Rev Cancer 2018, 18:128–134;

[36] Yang J. et al. Guidelines and definitions for research on epithelial–mesenchymal transition. Nat Rev Mol Cell Biol 2020, 21:341–352

[37] Batlle E. et al. The transcription factor Snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. Nat Cell Biol 2000, 2:84–89

[38] Cano A. et al. The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. Nat Cell Biol 2000, 2:76–83

[39] Park S.M. et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. Genes Dev 2008, 22:894–907

[40] Gregory P.A. et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. Nat Cell Biol 2008, 10:593–601

[41] Sarkar F.H. etal. Implication of microRNAs in drug resistance for designing novel cancer therapy. Drug Resist Update 2010, 13:57–66

[42] Wang Z, et al. Targeting miRNAs involved in cancer stem cell and EMT regulation: an emerging concept in overcoming drug resistance. Drug Resist Updat 2010, 13:109–118

[43] Aparicio L.A. et al. Posttranscriptional regulation by RNA-binding proteins during epithelial-to-mesenchymal transition. Cell Mol Life Sci 2013, 70:4463–4477

[44] Rohwer N., Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. Drug Resist Update 2011, 14:191–201

[45] Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer. Int J Cancer 2016, 138:1058–1066

[46] Schito L., Rey S. Hypoxic pathobiology of breast cancer metastasis. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2017, 1868:239–245

[47] Joseph J.P. et al. Hypoxia induced EMT: a review on the mechanism of tumour progression and metastasis in OSCC. Oral Oncol 2018, 80:23–32

[48] Yang M.H. et al. Direct regulation of TWIST by HIF-1κ promotes metastasis. Nat Cell Biol 2018, 10:295–305

[49] Copple B.L. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor-β-dependent mechanisms. Liver Int 2010, 30:669–682

[50] Izraely S. et al. ANGPTL4 promotes the progression of cutaneous melanoma to brain metastasis. Oncotarget 2017, 8:75778–75796

[51] Ahmadi A. et al. Transforming growth factor-β signaling: tumourigenesis and targeting for cancer therapy. J Cell Physiol 2019, 234:12173–12187

[52] Heldin C.H., Moustakas A. Signaling receptors for TGF-β family members. Cold Spring Harb Perspect Biol 2016

[53] Witz I.P. Yin-Yang activities and vicious cycles in the tumour microenvironment. Cancer Res 2008, 68:9–13

[54] Yang L. et al. TGF-β and immune cells: an important regulatory axis in the tumour microenvironment and progression. Trends Immunol 2010, 31:220–227

[55] Suriyamurthy S. et al. Epigenetic Reprogramming of TGF-β Signaling in Breast Cancer. Cancers (Basel). 2019;11(5):726

[56] Hao Y. et al. TGF-β-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis. Int J Mol Sci. 2019;20(11):2767

[57] Vincent T. et al. A SNAIL1-SMAD3/4 transcriptional repressor complex promotes TGF-β mediated epithelial-mesenchymal transition. Nat Cell Biol 2009,11:943–950

[58] Kim J. et al. EGF induces epithelial-mesenchymal transition through phospho-Smad2/3-Snail signaling pathway in breast cancer cells. Oncotarget 2016,7:85021–85032

[59] Yue J. et al. Epigenetic silencing of miR-483-3p promotes acquired gefitinib resistance and EMT in EGFR-mutant NSCLC by targeting integrin β3. Oncogene 2018, 37:4300–4312

[60] Yeh H.W.et al. PSPC1 mediates TGF-β1 autocrine signalling and Smad2/3 target switching to promote EMT, stemness and metastasis. Nat Cell Biol 2018,20:479–491

[61] *Tong X. et al. MYOCD and SMAD3/SMAD4 form a positive feedback loop and drive TGF-β-induced epithelial–mesenchymal transition in non-small cell lung cancer. Oncogene 2020, 39:2890–2904*

[62] *Gladilin E. et al,.TGFβ-induced cytoskeletal remodeling mediates elevation of cell stiffness and invasiveness in NSCLC. Sci Rep 2019,9:1–12*

[63] *Lee M.K. et al. TGF-β activates Erk MAP kinase signalling through direct phosphorylation of ShcA. EMBO J 2007,26:3957–3967*

[64] *Murillo-Garzon V. et al. Frizzled-8 integrates Wnt-11 and transforming growth factor-β signaling in prostate cancer. Nat Commun 2018,9:1–16*

[65] *Cantoni C.et al. NK Cells, Tumor Cell Transition, and Tumor Progression in Solid Malignancies: New Hints for NK-Based Immunotherapy? J Immunol Res. 2016;2016:4684268*

[66] *Lee H.H. et al. Natural killer cells and tumour metastasis. Arch Pharm Res 2017, 40:1037–1049]*

[67] *Noy R., Pollard J.W. Tumour-associated macrophages: from mechanisms to therapy. Immunity 2014, 41:49–61*

[68] *Segaliny A.I. et al. IL-34 and M-CSF form a novel heteromeric cytokine and regulate the M-CSF receptor activation and localization. Cytokine 2015, 76:170–181*

[69] *Mantovani A. et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. Nat Rev Clin Oncol 2017, 14:399–416*

[70] *Song W. et al. Translational significance for tumour metastasis of tumour-associated macrophages and epithelial-mesenchymal transition. Front Immunol 2017, 8:1*

[71] *Ricciardi M. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) induced by inflammatory priming elicits mesenchymal stromal cell-like immune-modulatory properties in cancer cells. Br J Cancer 2015, 112:1067–1075*

[72] *Terry S. et al. New insights into the role of EMT in tumour immune escape. Mol Oncol 2017, 11:824–846*

[73] *Chockley P.J., Keshamouni V.G. Immunological consequences of epithelial-mesenchymal transition in tumour progression. J Immunol 2016, 197:691–698*

[74] *Poggi A. et al. Mesenchymal Stromal Cells Can Regulate the Immune Response in the Tumor Microenvironment. Vaccines (Basel). 2016, 4(4):41*

[75] *Hynes R.O., Naba A. Overview of the matrisome--an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903*

[76] *Catalano V. et al. Tumour and its microenvironment: a synergistic interplay. Semin Cancer Biol 2013, 23:522–532*

[77] *Nieberler M. et al. Exploring the role of RGD-recognizing integrins in cancer. Cancers (Basel) 2017, 9:116*

[78] *Paolillo M, Schinelli S. Extracellular Matrix Alterations in Metastatic Processes. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(19):4947*

[79] *Brassart-Pasco S. et al. Tumor Microenvironment: Extracellular Matrix Alterations Influence Tumor Progression. Front Oncol. 2020,15;10:397*

[80] *Gerarduzzi C. et al. The matrixrevolution: matricellular proteins and restructuring of the cancer microenvironment. Cancer Res 2020, 80:2705–2717*

[81] *Wu S.M. et al. Melatonin set out to ER stress signaling thwarts epithelial mesenchymal transition and peritoneal dissemination via calpain-mediated C/EBPb and NF_B cleavage. J. Pineal Res. 2016, 60, 142–154*

[82] *Wang, X. et al. Melatonin inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer cells via attenuation of IL-1ß/NF-kB/MMP2/MMP9 signaling. Int. J. Mol. Med. 2018, 42, 2221–2228*

[83] *Liu S. et al. Evaluation of cell death pathways initiated by antitumor drugs melatonin and valproic acid in bladder cancer cells. FEBS Open Bio. 2017, 7, 798–810*

[84] *Akbarzadeh M. et al. The potential therapeutic effect of melatonin on human ovarian cancer by inhibition of invasion and migration of cancer stem cells. Sci. Rep. 2017, 7, 17062*

[85] *Bu S. et al. Melatonin suppresses chronic restraint stress-mediated metastasis of epithelialovarian cancer via NE/AKT/ß-catenin/SLUG axis. Cell Death Dis. 2020, 11, 644*

[86] *Liu R. et al. Melatonin Inhibits Reactive Oxygen Species-Driven Proliferation, Epithelial-Mesenchymal Transition, and Vasculogenic Mimicry in Oral Cancer. Oxid. Med. Cell Longev. 2018, 2018, 3510970*

[87] *Wang X. et al. Melatonin inhibits lung metastasis of gastric cancer in vivo. Biomed. Pharmacother. 2019, 117, 109018*

[88] *Chen Y.et al. Melatonin suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in the MG-63 cell line. Mol. Med. Rep. 2020, 21, 1356–1364*

[89] *Oh B.S. et al. Inhibition of TMPRSS4 mediated epithelial-mesenchymal transition is critically involved in antimetastatic effect of melatonin in colorectal cancers. Phytother. Res. 2021, 35, 4538–4546*

[90] *Tang H. et al. Melatonin inhibits gallbladder cancer cell migration and invasion via ERK-mediated induction of epithelial-to-mesenchymal transition. Oncol. Lett. 2021, 22, 609.*

[91] *Yang Y.C.et al. Melatonin reduces lung cancer stemness through inhibiting of PLC, ERK, p38, ß-catenin, and Twist pathways. Environ. Toxicol. 2019, 34, 203–209*

[92] *Chao C.C. et al. Melatonin suppresses lung cancer metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition through targeting to Twist. Clin. Sci. 2019, 133, 709–722*

[93] *Madu C.O. et al. Angiogenesis in breast cancer progression, diagnosis, and treatment, Journal of Cancer 2020,11 (15); 4474–4494,*

[94] *Klein D. The tumor vascular endothelium as decision maker in cancer therapy Frontiers in Oncology, 2018, 8, Article ID 367,*

[95] *Xia Y. et al. Angiogenic factors in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia Research, 2012, 36 (10), 1211–1217,*

[96] *Novotný J., Zikán M. Tumor angiogenesis. Klinická Farmakologie a Farmacie, vol. 24, no. 3, pp. 124–126, 2010*

[97] *Lugano R. et al. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. Cellular and Molecular Life Sciences, 2020, 77(9),1745–1770*

[98] *Apte R.S. et al. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. Cell, 2019, 176 (6), 1248–1264*

[99] *Oliner J. et al. Suppression of angiogenesis and tumor growth by selective inhibition of angiopoietin-2. Cancer Cell, 2004, 6 (5), 507–516*

[100] *Ma Q. et al. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. Angiogenesis, 2020, 23, 91–104*

[101] *Park S.Y. et al. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1κstabilization under hypoxia. Journal of Pineal Research, 2010, 48(2), 178–184*

[102] *Wang R.X.et al. Melatonin downregulates nuclear receptor RZR/RORκexpression causing growth-inhibitory and anti-angiogenesis activity in human gastric cancer cells in vitro and in vivo. Oncology Letters, 2016, 12(2), 897–903*

[103] *Jardim-Perassi B.V. et al. Effect of melatonin on tumor growth and angiogenesis in xenograft model of breast cancer. PLOS ONE 2014, 9, e85311*

[104] *Kim K.J. et al. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. Journal of Pineal Research, 2013, 54, 264–270*

[105] *Carbajo-Pescador S. et al. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1κand STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. British Journal of Cancer, 2013, 109, 83–91*

[106] *Cho S.Y., et al. Sphingosine kinase 1 pathway is involved in melatonin-induced HIF-1κinactivation in hypoxic PC-3 prostate cancer cells. Journal of Pineal Research, 2011, 51, 87–93*

[107] *Zonta M. et al. Melatonin reduces angiogenesis in serous papillary ovarian carcinoma of ethanol preferring rats. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18*

[108] *Liu R. et al. Melatonin Inhibits Reactive Oxygen Species-Driven Proliferation, Epithelial-Mesenchymal Transition, and Vasculogenic Mimicry in Oral Cancer. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:3510970*

[109] *Goncalves N. et al. Molecular markers of angiogenesis and metastasis in lines of oral carcinoma after treatment with melatonin. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2014,14, 1302–1311*

[110] *Warburg, O. On respiratory impairment in cancer cells. Science 1956, 124, 269–270*

[111] *Abdel-Wahab A.F. et al. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: Prospective of anti-glycolytic cancer therapy. Pharmacol. Res. 2019, 150, 104511*

[112] *Hollenberg A.M. et al. Lactate Dehydrogenase Inhibition with Oxamate Exerts Bone Anabolic Effect. J Bone Miner Res. 2020;35(12):2432-2443*

[113] *Reiter R.J. et al. Melatonin in mitochondria: Mitigating clear and present dangers. Physiology 2020, 35, 86–95*

[114] *Reiter R.J. et al. Inhibition of mitochondrial pyruvate dehydrogenase kinase: A proposed mechanism by which melatonin causes cancer cells to overcome cytosolic glycolysis, reduce tumor biomass and reverse insensitivity to chemotherapy. Melatonin Res. 2019, 2, 105–119*

[115] *Sanchez-Barcelo E. et al. Breast cancer therapy based on melatonin. Rec. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov. 2012, 6, 108–116*

[116] *Hill S.M. et al. Melatonin: An inhibitor of breast cancer. Endocr. Relat. Cancer 2015, 22, R183–R204*

[117] *Samanta S. Melatonin: An endogenous miraculous indolamine, fights against cancer progression. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2020, 146, 1893–1922*

[118] *Anderson G. Tumour microenvironment: Roles of the aryl hydrocarbon receptor, O-GlcNAcylation, acetyl-CoA and melatonergic pathway in regulating dynamic metabolic interactions across cell types-Tumor microenvironment and metabolism. Int. J. Mol. Sci. 2020, 22, 141*

[119] *Chen Z. et al. Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes. J. Cell Physiol. 2018, 233, 2839–2849*

[120] *Blask D.E. et al. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: Impact on theWarburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. PLoS ONE 2014, 9, e102776*

[121] *Reiter R.J. et al. Switching diseased cells from cytosolic aerobic glycolysis to mitochondrial oxidative phosphorylation: A metabolic rhythm regulated by melatonin? J. Pineal Res. 2020, e1267*

[122] *Reiter R.J. et al. Inhibition of mitochondrial pyruvate dehydrogenase kinase: A proposed mechanism by which melatonin causes cancer cells to overcome cytosolic glycolysis, reduce tumor biomass and reverse insensitivity to chemotherapy. Melatonin Res. 2019, 2, 105–119*

[123] *Reiter R.J. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: One of evolution's best ideas. Cell. Mol. Life Sci. 2017, 74, 3863–3881*

[124] *Reiter R.J. et al. Switching diseased cells from cytosolic aerobic glycolysis to mitochondrial oxidative phosphorylation: A metabolic rhythm regulated by melatonin? J. Pineal Res. 2020, e12677*

[125] *Reiter R.J. et al. Melatonin reprograms glucose metabolism in cancer cell mitochondria. Endocrinol. Diabet. Metab. 2019, 1, 52–60*

[126] *Reiter R.J. et al. Pineal melatonin rhythm: Reduction in aging Syrian hamsters. Science 1980, 210, 1372–1373*

[127] *Reiter R.J. et al. Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin levels in female rats. Endocrinology 1981, 109, 1295–1297*

[128] *Sack R.L. et al. Human melatonin production decreases with age. J. Pineal Res. 1986, 3, 379–388.*

[129] *Scholtens R.M. et al. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. J. Psychosom Res 2016, 86, 20–27*

[130] *Jauhari A. et al. Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration. J. Clin. Investig. 2020, 130, 3124–3136*

[131] *Hill S.M. et al. Melatonin: An inhibitor of breast cancer. Endocr. Relat. Cancer 2015, 22, R183–R204*

[132] *Cos S. et al. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. Curr. Cancer Drug Targets 2008, 8, 691–702*

[133] *Lozano-Lorca M. Salivary Melatonin Rhythm and Prostate Cancer: CAPLIFE Study. J Urol. 2022, 207, 565-572*

[134] *Farahani H. et al. Serum and Saliva Concentrations of Biochemical Parameters in Men with Prostate Cancer and Benign Prostate Hyperplasia. Lab Med. 2020, 6;51, 243-251*

[135] *Zharinov G.M. et al. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment. Oncotarget. 2020, 13;11, 3723-3729*

[136] *Hao L. et Al: Melatonin decreases androgen-sensitive prostate cancer growth by suppressing SENP1 expression. Transl Androl Urol. 2022 11, 91-103*

[137] *Zhou L. et al. Melatonin inhibits lipid accumulation to repress prostate cancer progression by mediating the epigenetic modification of CES1. Clin Transl Med. 2021 11, e449*

[138] *Shen D. et al. The inhibitory effect of melatonin on human prostate cancer. Cell Commun Signal. 2021, 15, 34*

[139] *Liu P.I. et al. Melatonin interrupts osteoclast functioning and suppresses tumor-secreted RANKL expression: implications for bone metastases. Oncogene. 2021, 40,1503-1515*

[140] *Hevia D. Melatonin Decreases Glucose Metabolism in Prostate Cancer Cells: A 13C Stable Isotope-Resolved Metabolomic Study. Int J Mol Sci. 2017, 18, 1620*

[141] *El-Sokkary G.H. et al. Melatonin inhibits breast cancer cell invasion through modulating DJ-1/KLF17/ID-1 signaling pathway. J. Cell Biochem. 2019, 120, 3945–3957*

[142] *González, A. et al. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. Curr. Cancer Drug Targets 2008, 8, 691–702*

[143] *Targhazeh N. et al. Oncostatic activities of melatonin: roles in cell cycle, apoptosis, and autophagy Biochimie 2022, 200, 44–59*

[144] *Viswanathan A.N. et al. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. Cancer Lett. 2009, 281, 1–7*

[145] *Wang Q. et al. Structural basis of the ligand binding and signaling mechanism of melatonin receptors. Nat Commun. 2022,13, 454–454.*

[146] *Garaulet M. et al. Interplay of dinner timing and MTNR1B type 2 diabetes risk variant on glucose tolerance and insulin secretion: a randomized crossover trial. Diabetes Care. 2022, 45, 512–519*

[147] *Yang W.S. et al. Light exposure at night, sleep duration, melatonin, and breast cancer: a dose-response analysis of observational studies. Eur J Cancer Prev. 2014, 23, 269–276*

[148] *Schernhammer E.S. et al. Urinary melatonin levels and postmenopausal breast cancer risk in the nurses' health study cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009, 18, 74–79*

[149] *Luo Z. et al. Light at night exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. Frontiers in public health, 2023, 11, 1276290,*

[150] *Wichert K. et al. Polymorphisms in genes of melatonin biosynthesis and signaling support the light-at-night hypothesis for breast cancer. European journal of epidemiology, 2023, 38, 1053–1068*

[151] *Lingas E. C. A Narrative Review of the Carcinogenic Effect of Night Shift and the Potential Protective Role of Melatonin. Cureus, 2023,15, e43326*

[152] *Bhattacharya S. et al Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. Mol Cell Biochem. 2019, 462, 133–155*

[153] *Shim S. et al. Updates on therapeutic alternatives for genitourinary syndrome of menopause: hormonal and non-hormonal managements. J Menopausal Med. 2021;27(1):1–7*

[154] *Castro T.B. et al. Immunohistochemical expression of melatonin receptor MT1 and glucose transporter GLUT1 in human breast cancer. Anticancer Agents Med Chem. 2018, 18, 2110–21164*

[155] *Samanta S. Melatonin: a potential antineoplastic agent in breast cancer. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2022, 41, 55–84.*

[156] *Ghosh H. et al. Differential expression and interaction of melatonin and thyroid hormone receptors with estrogen receptor – improve ovarian functions in letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome. Life Sci. 2022, 295, 120086–120086.*

[157] *Wu J. et al. The role of MTNR1B polymorphism on circadian rhythm-related cancer: a UK biobank cohort study. Int J Cancer. 2022,151, 888–896*

[158] *Keshtpour A. Z. et al. The Effect of Melatonin on Increasing the Health-Related Quality of Life in Non-Metastatic Breast Cancer Patients: Three-Year Follow up a Clinical Trial. Integr Cancer Ther. 2024, 23, 15347354241237520*

[159] *Nimee F. et al. The Effect of Melatonin Supplementation on Cancer-Related Fatigue during Chemotherapy Treatment of Breast Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Study. Cancers, 2024, 16, 802*

[160] *Das N. et al. Intra-tumor ROS amplification by melatonin interferes in the apoptosis-autophagy-inflammation-EMT collusion in the breast tumor microenvironment. Heliyon 2023, 10, e23870*

[161] *Liao H. et al. Melatonin blunts the tumor-promoting effect of cancer-associated fibroblasts by reducing IL-8 expression and reversing epithelial-mesenchymal transition. International immunopharmacology 2023, 119, 110194*

[162] *Lissoni P. et al. Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: A randomized trial. J. Pineal Res. 2003, 35, 12–15*

[163] *Ramos E. et al. Therapeutic Potential of Melatonin Counteracting Chemotherapy-Induced Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic eview. Pharmaceutics, 2023, 15, 1616*

[164] *Baghal-Sadriforoush S.et al. Melatonin Sensitizes OVCAR-3 Cells to Cisplatin through Suppression of PI3K/Akt Pathway. Cell Mol. Biol. 2022, 68, 158–169.*

[165] *Shen et al. Combination of melatonin and rapamycin for head and neck cancer therapy: Suppression of AKT/mTOR pathway activation, and activation of mitophagy and apoptosis via mitochondrial function regulation. J. Pineal Res. 2018, 64, e12461*

[166] *Plaimee P. et al. Melatonin potentiates cisplatin-induced apoptosis and cell cycle arrest in human lung adenocarcinoma cells. Cell Prolif. 2015, 48, 67–77*

[167] *Dincer B. et al. Unlocking Synergistic Potential: Agomelatine Enhances the Chemotherapeutic Effect of Paclitaxel in Breast Cancer Cell Through MT1 Melatonin Receptors and ER-alpha Axis. Chemistry & biodiversity, 2023, 20, e202301093*

[168] *Mafi A. et al. Melatonin and 5-fluorouracil combination chemotherapy: opportunities and efficacy in cancer therapy. Cell communication and signaling 2023, 21, 33*

[169] *Liu Z.et al. Melatonin potentiates the cytotoxic effect of Neratinib in HER2+ breast cancer through promoting endocytosis and lysosomal degradation of HER2. Oncogene, 2023, 40, 6273–6283*

[170] *Lissoni, P. et al. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. Oncology 1996, 53, 43–46*

[171] *Zheng et al. Melatonin as an immunomodulator in CD19-targeting CAR-T cell therapy: managing cytokine release syndrome. Journal of Translational Medicine 2024, 22, 58*

Neurodegeneration, Neuroprotektion und Neuro-Reprogrammierung: mehr als nur Melatonin (Teil 3)

Dr. med. Kurt Mosetter
Dr. med. Matthias Kraft

Vorwort

Neurodegenerative Erkrankungen (NDD) sind pandemisch im Vormarsch. Nicht nur ältere Menschen erkranken immer häufiger an M. Alzheimer (AD), M. Parkinson (PD), amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Demenz und Depression. Immer mehr Menschen erkranken früher und immer langfristiger an neurodegenerativen Erkrankungen. Ursprünglich im Ranking von Todesursachen verschwindend gering, sind „Alzheimer und Alzheimer-related Disease" an die 3. Stelle der Mortalitätsstatistik in den USA gesprungen. Zudem werden die klassischen Erkrankungen durch eine Flut an Betroffenen mit Restless-Leg-Syndrom, Polyneuropathien, neuropathischen Schmerzsyndromen, Schwindel und chronischen Müdigkeitssyndromen (CFS) ergänzt. Die kombinierten Kosten für die beiden häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, Alzheimer Demenz und Morbus Parkinson, wurden im Jahr 2010 in Europa auf 119 Mrd. Euro geschätzt. Dies entspricht mindestens denen von Krebserkrankungen *[1]*.

Über viele Jahrzehnte hinweg lag der Fokus der Forschung auf genetischen und monokausalen Determinanten. Darauf gründeten entsprechend selektive, eindimensionale Therapiekonzepte. Genetische Determinanten wurden durch Monoamin-Hypothesen ergänzt. Dopaminmangel wurde als Ursache des Morbus Parkinson angesehen und deshalb monokausal mit L-Dopa und Dopa- Agonisten behandelt. Die toxische Ablagerung von α-Synuclein wurde als zusätzliches Ursachenfeld definiert. Für die Alzheimer Demenz wurde der Feind β-Amyloid und ein toxisches Tau-Protein als ursächlich erachtet und verfolgt. Auch hinsichtlich der Depression standen über Jahrzehnte verschiedene Neurotransmitterhypothesen im Fokus. Zuletzt setzen sich therapeutisch auch hier, der Serotonin-Hypothese folgend, dementsprechende pharmakologische Therapieansätze mit Antidepressiva ohne nennenswerte Erfolge durch.

Zusammenfassend, und in letzter Konsequenz, sind die Behandlungsergebnisse dieser monokausal ausgerichteten Therapiekonzepte unbefriedigend und müssen schlussendlich in eine Sackgasse führen. In diesem Artikel sollen aus diesem Grunde zentrale und multimodal ausgerichtete Strategien zur Bewältigung der Herausforderungen aufgezeigt werden, vor die uns dieser „neurodegenerative Tsunamie" stellt. Dies natürlich mit einem Fokus auf die Rolle von Melatonin im therapeutischen Setting, aber eben nicht nur, da dies unserem therapeutischen Anspruch nicht gerecht werden würde.

Eine Veränderung der Perspektive: ein paar Schritte zurück – und viele nach vorne

In den Denksystemen verschiedener asiatischer Heilkunsttraditionen stehen nicht die Diagnosen neurodegenerativer Erkrankungen im Mittelpunkt, sondern Lebensstilfaktoren, die Umwelt und das Innenleben, die Ernährungs- und Darmgesundheit, der Leber-, Zucker- und Fettstoffwechsel sowie das Bewegungsverhalten. Heute etablieren sich ähnliche Modelle in der translationalen Forschung. Disziplinen wie Biologie, Molekularbiologie, Biochemie, Neurobiologie, Umweltmedizin, gastroenterologische Forschung, Stressforschung, Traumaforschung, Glykomics, Metabolics, Epidemiolics und Proteomics sowie die translationale und mitochondriale Medizin eröffnen neue Sicht- und Handlungsweisen. Während die strikten Grenzen zwischen diesen Disziplinen an Bedeutung verlieren, setzen sich Cross-Talk, Online-Verbindungen und Synchronisierungen zwischen den Organsystemen sowie neue Perspektiven hinsichtlich des Neuro-Immun-Metabolismus durch. Begriffe wie Neuroregeneration, DNA-Reparatur, epigenetische Reprogrammierung und Neurogenese haben sich in der Wissenschaft fest etabliert. Insbesondere der Zusammenhang zwischen dem ZNS und anderen Organsystemen, die direkt mit epigenetischen Einflüssen aus der Umwelt und dem Stoffwechsel im Körper in Verbindung stehen, wird immer klarer. In den wissenschaftlichen Datenbanken finden sich folgerichtig eindrücklich Hinweise zu diesen komplexen Zusammenhängen. Zu „Neuroinflammation" ergeben sich 183.369 Treffer *[2, 3]*, zu „Neurodegeneration und Darm" 895 *[4, 5]*, zur „Darm-Gehirn-Achse" 18.014 *[6, 7]*, zur „Leber-Gehirn-Achse" 2.616 *[8–11]*, und zur „Darm-Leber-Gehirn-Achse" 107 Treffer *[12, 13]*. Insbesondere die Mitochondrien, respektive deren Dysregulation, kristallisieren sich immer mehr als zentrale Schaltstellen der Hormesis des Körpers, insbesondere auch

im ZNS, heraus. So finden sich hinsichtlich „Mitochondrien und dem Gehirn" 29.932 *[14, 15]*, und den „Mitochondrien und der Neurodegeneration" 6.216 Treffer *[16, 17]*. Der Energiestoffwechsel und die mitochondriale Dynamik stehen somit im Zentrum vieler, insbesondere auch neurodegenerativer Erkrankungen *[18]*. Hierbei spielen der oxidative Stress auf der einen Seite, sowie dessen Bewältigung durch Hitzeschockproteine (HSP), die Hämoxygenase-1 (HO-1), Histon-Deacetylasen (HDACs) wie Sirtuine, das Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase-System und der Keap/Nerf2/ARE-Signalweg auf translationaler Ebene eine eminent wichtige Rolle *[19]*. Sie bilden einen gemeinsamen kausalen Nenner für neue therapeutische Möglichkeiten bei neurodegenerativen Erkrankungen, was im Weiteren noch ausgeführt werden wird.

Im Zusammenhang mit neuroinflammatorischen Prozessen und der Interaktion verschiedener Organsysteme scheinen auch extrazelluläre Vesikel (EVs) immunmodulatorische Aufgaben zu erfüllen. Sie können als faszinierende, mit einer Fülle von Informationen beladene „Frachtcontainer" betrachtet werden, welche im Körper zirkulieren. EVs spielen als solche eine zentrale Rolle in der interzellulären und interorganischen Kommunikation und beeinflussen unter anderem auch das Fortschreiten neurodegenerativer Krankheiten *[4]*. Sie enthalten Moleküle (microRNA, mitochondriale(mt)RNA, MHC-Moleküle, Nukleinsäuren, Proteine und Lipide) die in der Lage sind, molekulare Signalwege zu aktivieren, welche neuroinflammatorische Prozesse initiieren, perpetuieren und/oder aggravieren können. EVs können selektiv (über bestimmte Rezeptoren) oder unselektiv (im Rahmen von Entzündungen oder Traumata) die Blut-Hirnschranke bidirektional passieren. Auch außerhalb des Gehirns generierte Immunsignale, welche unter anderem aus der Leber, dem Darm, dem Knochenmark oder dem Fettgwebe stammen, können so über die EV-vermittelte Kommunikation neuroinflammatorische Reaktionen auslösen. Aber auch intrazerebral generierte EV-Signale, welche von Astrozyten, der Mikroglia, den Oligodendrozyten und den Neuronen ausgesendet werden, können innerhalb des ZNS wirken oder, in umgekehrter Richtung, mit der Peripherie kommunizieren. EVs, die von Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia) oder Neuronen freigesetzt werden, orchestrieren aber nicht nur Entzündungsreaktionen, sondern bieten auch neurotrophe Unterstützung. Von Neuronen stammende EVs tragen z. B. auch zur Homöostase von Astrozyten und der Mikroglia bei. EVs aus Gliazellen wiederum modulieren die synaptische Aktivität, das neuronale Überleben, die Neurogenese und den Myelinisierungsprozess und fördern in einer entzündlichen Umgebung die Aktivierung von Entzündungssignalwegen. Unter neuroinflammatorischen Bedingungen modulieren EVs insbesondere auch die Zelladhäsion und die extrazelluläre Matrix. EVs, welche auch aus mesenchymalen Stammzellen und Fettgewebszellen generiert werden können (Exosomen), scheinen vielversprechend, um Neuroinflammation und kognitive Defizite zu reduzieren. Ein besseres Verständnis um die EV-Interaktionen mit allen Zellen unseres Körpers, insbesondere auch mit Blick auf die Mitohermesis, könnte vielversprechende neue therapeutische Optionen, auch bei neurologischen Erkrankungen, aufzeigen *[20–29]*. In diesem Zusammenhang kann auch der Insulin like growth factor-2 (IGF-2) und dessen Rezeptor IGF-2R genannt werden. Der IGF-2R wird auf Neuronen stark exprimiert und ist am endosomalen vesikulären Transport, der Proteinsynthese und dem lysosomalen Targeting beteiligt *[30]*. Bei Nagetieren ist IGF-2 für die Gedächtnisbildung erforderlich und seine Verabreichung fördert die Gedächtnisleistung. Beim Menschen gehen veränderte Konzentrationen von IGF-2 im Gehirn oder im Blutkreislauf mit neurodegenerativen Erkrankungen einher, was auf eine wichtige Rolle von IGF-2 bei der Aufrechterhaltung der Integrität des ZNS und effizienter Gehirnfunktionen hindeutet. Die Verabreichung von IGF-2 verbessert zahlreiche Symptome in Tiermodellen für neurologische und neurodegenerative Erkrankungen, von denen die meisten eine Proteinansammlung im Gehirn als gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus zu haben scheinen. Die IGF-2 Expression nimmt im Hippocampus von Patienten mit Alzheimer-Krankheit ab. In einem Adenovirus-Vektor-Modell an Mäusen wurde IGF-2 im Hippocampus von neuronalen Vernetzungen angereichert. Die vermehrte IGF-2 Expression behob Verhaltensdefizite, förderte die dendritische Vernetzung und stellte die normale erregende synaptische Übertragung im Hippocampus wieder her. Dies war begleitet von einer signifikanten Abnahme der Amyloidspiegel und erfolgte auch hier über den IGF2-Rezeptor *[31]*.

Nervenzellen leben, wie alle anderen Zellen (insbesondere auch Tumorzellen), nicht alleine, sondern in Abhängigkeit von ihrer Umgebung. Das Mikroenvironment (ME) prägt, steuert und koordiniert die Nervenzellen. Die extrazelluläre Matrix (ECM) spielt aus diesem Grunde eine entscheidende Rolle bei der epigenetischen Regulation von Nervenzellen *[32]*. Alle Strukturen der ECM, einschließlich Glykosaminoglykane (GAGs), Proteoglykane (PGs), Heteroglykane, Glykane, Glykolipide und Glykoproteine sind durch ihre Ladungspotentiale mit positiven und negativen Enden gekennzeichnet. Die Zellmembranen selbst besitzen, nicht zuletzt auch über integrierte Phospholipide, elektrische Ladungen und Spannungspotentiale und regulieren bioelektrische Impedanzen über verschiedene Ionenkanäle. Dies gilt gleichermaßen und insbesondere auch für Mitochondrien. Calcium-, Nat-

rium- und Kalium-Kanäle werden spannungsgesteuert reguliert und balancieren die bioelektrischen Felder. Eine besondere Rolle spielen Gap Junctions (GJ), die den direkten Kontakt zwischen Zellen gewährleisten. Diese koordinieren auch die elektrische Kopplung metabolischer Signalkaskaden in embryonalen Geweben und synchronisieren Zellverbände und Nervenzellverbände aus Astrozyten, Mikroglia und Neuronen. Die Kopplung wird durch die Expression von Connexin-Membranproteinen erreicht, die sich gruppieren, um Kanäle zu bilden, die aneinander andocken, um eine GJ zwischen zwei benachbarten Zellen zu bilden. Dies führt zu einer Synchronisierung der Gewebekopplung über eine direkte zytoplasmatische Verbindung, sowohl aus elektrischer, als auch aus physikalisch-chemischer Sicht. Diese molekulare Kopplung führt zum Austausch von Ionen und Gliotransmittern wie ADP, Glukose, Laktat, Glutamat, zyklisches Adenosin/Guanosin Monophosphat (cAMP/cGMP) und Inositoltrisphosphat (IP3) *[33, 34]*. Der Kanal selbst wird, wenn er nicht besetzt ist, Connexon oder Hemikanal (HC) genannt und von der Zelle zur Ausschüttung anderer Gliotransmitter in die extrazelluläre Umgebung verwendet (z. B. ATP, Glutamat, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD+), Prostaglandin E2 (PGE2)), so dass die Zelle mit sich selbst und benachbarten Zellen über autokrine und parakrine Signale kommunizieren kann *[35]*. HCs ermöglichen auch die Aufnahme kleiner Moleküle bis zu ~1–1,2 kDa und Ionen (z. B. Glukose, zyklische ADP-Ribose und Ca2+) *[36, 37]*. Prozesse wie Morphogenese, Embryogenese, Migration, Differenzierung, Regeneration und Reparatur werden somit durch bioelektrische Signalkaskaden, Ruhepotentiale und elektrische Spannungsmuster in synchronisierten GJ-Aktivitätsmustern reguliert. Die bioelektrischen Eigenschaften des Transmembranpotentials spielen eine aktive Rolle in den räumlich-zeitlichen Signalen der Morphogenese. Ladungsgradienten dienen als Wegweiser und Schleuser für Wachstumsfaktoren, Glykoproteine und der Synthese verschiedener Bauelemente des Organismus. Die Bioelektrizität der Zellmembran und der entsprechende Zuckercode können physiologische und anatomische Aspekte koordinieren sowie biochemische und biomechanische Signalwege steuern und timen. Innerhalb dieser Zellnetzwerke, ähnlich den neuronalen Netzwerken in Synapsen, werden Entwicklungs-, Differenzierungs-, Reifungs-, Wachstums- und Reparaturprozesse sowie Tumorgenese, Karzinogenese und programmierter Zelltod gesteuert. Positiv betrachtet könnten diese bioelektrischen Felder und eng kontrollierte Ladungsgradienten auch die DNA-Reparaturmechanismen, Ribosylierung und Glykosylierungsprozesse beeinflussen und aktivieren. Auch die Acetylierung integriert kleine Ladungsverschiebungen im Chromatin, die als Signal zum Ablesen des Gens dienen. Als Ursache aller zuvor ausgeführten Pathologien steht die Auslenkung der zellulären Homöostase oder der Hormesis (nach Paracelsus), respektive der Mitohormesis nach Ristow *[38]* durch multiple exogene und endogene Faktoren mit der Folge chronischer Entzündungsprozesse. Immunologisch lassen sich die Veränderungen im Rahmen der Neuroinflammation natürlich gut charakterisieren. Im Zentrum stehen oxidativer Disstress (ROS, iNOS), die Überaktivierung von HIF-1/2 α, die konsekutive Aktivierung pro-inflammatorischer Signaltransduktionswege wie NF-κB/IκB mit daraus folgender vermehrter Bildung pro-inflammatorischer Zytokine, Interleukine und Chemokine (CCL, CXCL), der Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms, der Aktivierung von Caspasen (Apoptose) sowie der Autophagie/Pyrroptose/Ferroptose/Nekroptose *[41]*. Gleichzeitig erfolgt die Hemmung antientzündlicher Signaltransdukationswege wie die der Sirtuine (Histon-Deacetylasen) oder von Keap1/Nerf2/ARE/HO-1. Diese sind jedoch, wie bereits erwähnt, nicht die eigentlichen Ursachen, sondern die Folgen multipler, über Jahre hinweg wirkender exogener und endogener Faktoren. Bereits vor über 20 Jahren wurde erkannt, dass die Erfassung verschiedener Muster molekularer Marker eine Früherkennung und Frühinterventionen ermöglicht. Hierzu zählen Marker des metabolischen Syndroms und der „silent Inflammation" (ultrasensitives/hochsensitives CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit, HbA1c + HOMA-Index, Triglyzeride, Harnsäure, yGT, ALT, CK, Ferritin) genauso wie die Erkennung hormoneller Dysbalancen (Serum- oder 24-h-Speichel-Cortisol, TSH+/-AK, FSH/Östradiol/Progesteron/Pregenelolon/DHEA, COMT, Adrenalin und NA) als auch Determinanten eines Substratmangels (Eisen, Kalium, Magnesium, Vitamin D3, Zink, Selen, Omega-3-Index). Für Tryptophan, Tyrosin, Phenylalanin, Glutamin, Asparagin, Serin, Leucin, Methionin und Valin sollten höhere Spiegel angestrebt werden. Mit Blick auf die Systemebene und die „Gut-Brain-Axis" haben sich die Marker Zonulin, Calprotectin, α1-Antitrypsin, Kynurenin und das sekretorische Immunglobulin A als durchaus aussagekräftig für die Darmintegrität erwiesen. Diese metabolischen Patterns werden heute bestätigt und erweitert.

Das Momentum der frühen multimodalen Intervention im Sinne der Salutogenese ist immens wichtig zu charakterisieren und zu nutzen. Das grundlegende Muster bezieht sich auf Stoffwechselparameter, die über eine Mikrobiom-Metabolom-Gehirnachse und verdeckte Insulinresistenz im ZNS den neuronalen Energiestoffwechsel widerspiegeln *[39, 40]*. Die Folgen von Glukoseverwertungsstörungen, Insulinresistenz, stillen Entzündungen, Energiemangel, erhöhte Schwermetall- und Ammoniakbelastungen, Neuroinflammation und Erschöpfungszuständen sind biochemisch verankert. Diese metabolischen Marker bieten zugleich ein breites Spektrum an therapeutischen

Optionen. Erstaunlicherweise fokusiert sich der klassische Blick bezüglich Markern für Neurodegeneration immer noch häufig auf die „viel zu Späten" Kandidaten wie Neurofilament-Leichtketten, phosphoryliertes Tau-Protein, Amyloid-β und α-Synuclein. Orexin und Cortisol, als wichtige Indikatoren von Disstress und Mitohormesis, werden gleichzeitig als „zu unspezifisch" beurteilt. In den Frühphasen sind Weichenstellungen über ein wesentlich breiter angelegtes Profil zielführend.

Die Rolle von Melatonin bei neurodegenerativen Erkrankungen – mehr als nur Entzündungshemmung im klassischen Sinn

Wie bereits in den beiden zuvor erschienen Artikeln zu Melatonin in der OM & Ernährung ausgeführt, ist Melatonin ein wahres Füllhorn mit multiplen therapeutisch nutzbaren Wirkungen *[41, 42]*. Die Literaturnachweise bezüglich der Wirkungen von Melatonin im ZNS sind mehr als umfangreich. So wurde berichtet, dass Melatonin sowohl in in-vivo- als auch in in-vitro-Modellen im ZNS verschiedene immunmodulatorische Wirkungen aufweist *[43]*. Melatonin hat auch nachweislich zytoprotektive Eigenschaften *[44]*, die eng mit seinen immunregulatorischen Effekten und seinen Radikalfänger Eigenschaften verknüpft sind *[45]*. Melatonin kann die Synthese pro-oxidativer Enzyme hemmen, die Synthese antioxidativer Enzyme fördern und vor oxidativen Schäden schützen *[46]*. Es wird auch vermutet, dass Melatonin durch die Stabilisierung der Zellmembranen zytoprotektiv wirkt *[47]*. Auch das γ-Aminobuttersäure (GABA)-erge System könnte mit den neuroprotektiven Wirkungen von Melatonin in Verbindung stehen, da eine Studie darauf hindeutet, dass Melatonin Neuronen durch die Aktivierung von GABA-ergen Rezeptoren schützt *[48]*. Auch die anti-exzitotoxische Wirkung von Melatonin wurde in früheren Studien beschrieben *[49]*. Exzitotoxizität beschreibt die Transmitter-vermittelte Reizüberflutung des ZNS mit konsekutiver neuronaler Apoptose. Weiterhin reduziert Melatonin neuronale Schäden in Tiermodellen der Alzheimer-Krankheit (AD) *[50]*, der Parkinson-Krankheit (PD) *[51]* sowie bei Hirntrauma *[52, 53]*, fokaler Ischämie *[54]*, Cadmiumbelastung *[55, 56]*, δ-Aminolävulinsäure vermittelter Toxizität *[57]*, hyperbarer Hyperoxie *[58, 59]*, γ-Strahlung *[60]*, elektromagnetischen Wellen *[61]* und verschiedenen Neurotoxinen. Auf Grund seiner pleiotrophen Wirkungen wird Melatonin unter anderem bei der Behandlung von Fertilitätsstörungen, Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, metabolischem Syndrom, Adipositas und Tumoren eingesetzt *[62]*. Zu den weiteren, weniger bekannten Funktionen von Melatonin gehören darüber hinaus die Hemmung der cAMP-PKA-CREB Signaltransduktion und eine Verringerung des cGMP *[63–65]*. Neurotrophine, wie z. B. der Hirnwachstumsfaktor (BDNF), sind entscheidende Regulatoren bei

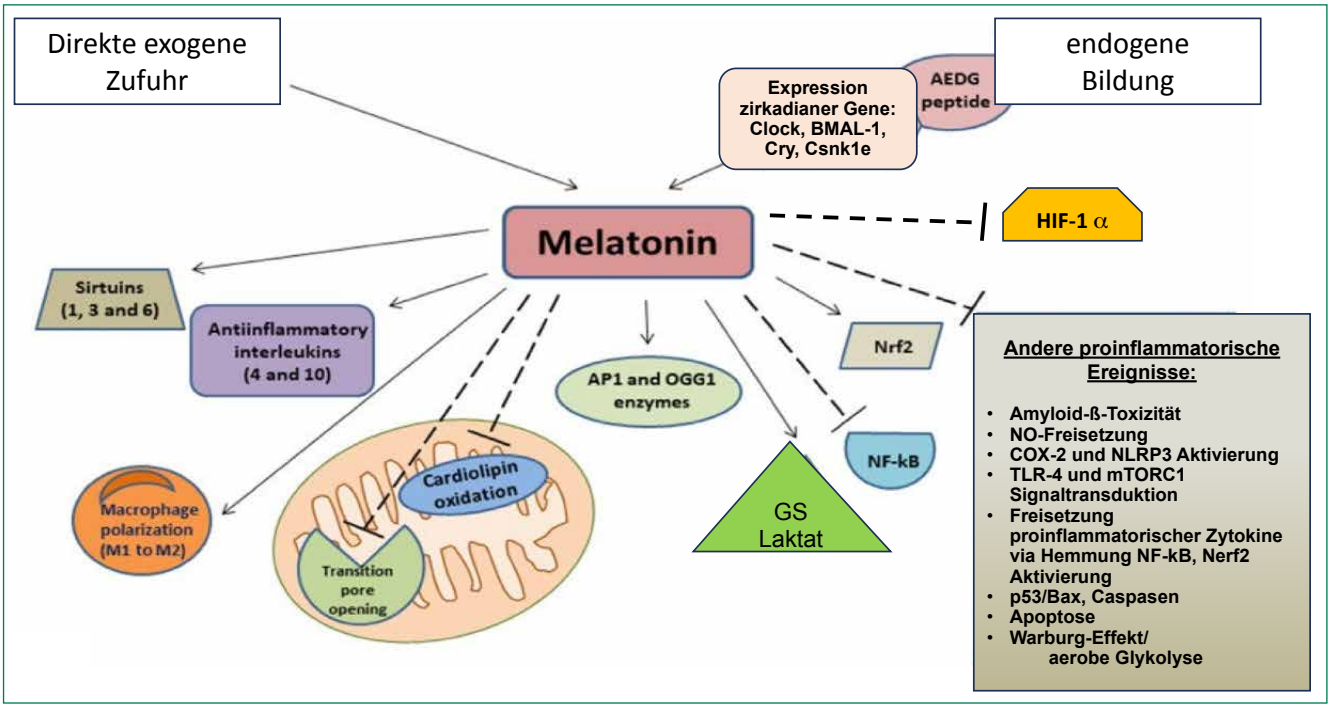


Abb. 1 *Übersicht: einige Funktionen von Melatonin im zentralen Nervensystem bei Neuroinflammation/NDD*
AEDG-Peptid (Ala-Glu-Asp-Gly, Epitalon) reguliert die Funktion der Zirbeldrüse, der Netzhaut und des Gehirns. GS = glymphatisches System.
OGG1 (8-Oxoguanin-glycosilase) und AP1 (Aktivatorprotein 1) sind Enzyme, die die Genexpression regulieren.
Transition Pore (mTP) und Cardiolipin Oxidation wurden bereits ausführlich zuvor beschrieben [41, 42]. Makrophage entspricht Mikroglia.
aktiviert → ; hemmt - - - - - | (modifiziert nach [375])

der Neuroentwicklung und der synaptischen Plastizität. CREB ist einer der wichtigsten Regulatoren von Neurotrophin-Reaktionen, da phosphoryliertes CREB an eine spezifische Sequenz im Promotor von BDNF bindet und dessen Transkription reguliert. Melatonin führt darüber hinaus zu einer erhöhten Diacylglycerol (DAG)-, Inositoltriphosphat (IP3)- und Proteinkinase C (PKC)-Aktivität und steuert Kalium- und Kalziumkanäle. In den Mitochondrien hemmt es unter anderem die stressvermittelte Freisetzung von Cytochrom C und die Aktivierung von Caspasen. Dieser Prozess wird auch als „automitokrine" Signalgebung bezeichnet *[66]*. Zudem kommt Melatonin als Prototyp eines Chronobiotikums die Transkription und/oder Translation der von der biologischen Uhr gesteuerten Gene (Bmal1, Clock, Per1–3, Cry1+2) zu (Abb. 1).

Während das Gehirn nur etwa 2 % der gesamten Körperzellmasse ausmacht, verbraucht es erstaunliche 25 % der Glukose und 20 % des Sauerstoffs, den der menschliche Körper benötigt *[67]*. Mitochondrien sind, wie bereits mehrfach betont, für die Orchestrierung der zellulären Energieproduktion und zellulärer Prozesse hinsichtlich der Kontrolle des Zellzyklus und des Zelltods verantwortlich *[68]*. Sie enthalten mitochondriale DNA (mtDNA)-kodierende Proteine, die u.a. für den Prozess der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) notwendig sind *[69]*. Im OXPHOS-Prozess erzeugen sie das für die Zellfunktion entscheidende ATP, bei dessen Bildung als Nebenprodukt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen *[70]*. In einem gesunden Gehirn steht die ROS-Bildung im Gleichgewicht mit der Neutralisationsrate *[69]*. Wenn das Gleichgewicht zwischen der Produktion und Neutralisation von ROS gestört ist, tritt oxidativer Stress auf, der in direktem Zusammenhang mit Zellschäden und Neurodegeneration steht *[71]*. Die Aktivierung dieser Signalwege führt zur Förderung von Entzündungsreaktionen über eine Aktivierung der Mikroglia, die Aktivierung des Inflammasoms (NLRP3) und zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen in Folge einer NF-κB-Translokation in den Zellkern *[72]*. Schadensassoziierte molekulare Muster (DAMPs) sind Moleküle, die die Kaskade über z. B. Toll-like-Rezeptoren (TLR)/MYD88/NF-κB auslösen und zur Expression von Entzündungsmediatoren führen. Infolge einer Schädigung der Mitochondrienmembranen können DAMPs freigesetzt werden, die neben ROS, iNOS auch mtDNA sind. DAMPs werden von Mikrogliarezeptoren erkannt, deren Aktivierung konsekutiv zu einer Entzündungsreaktion führt *[73]*. Melatonin ist in der Lage, all diese Prozesse in Richtung einer regelrechten Mitohormesis zu modulieren *[41]*. Hervorzuheben ist, dass all diese Prozesse nicht unabhängig voneinander ablaufen, sondern im Prozess der Neurodegeneration zusammenwirken und sich gegenseitig potenzieren *[74]*. Neben der inflammatorischen Komponente finden sich in der Literatur Artikel, die die Auswirkungen von Schlafstörungen auf die Mitochondrienfunktion beschreiben und somit eng mit Melatonin assoziiert sind *[75–77]*. In Mausstudien wurde festgestellt, dass chronische Schlafdeprivation morphologische Veränderungen in den Mitochondrien, niedrigere ATP-Spiegel, eine verringerte Cytochrom-C-Oxidase-Konzentration und ein verringertes mitochondriales Membranpotenzial verursachen *[75]*. Eine durch Melatonin geförderte regelrechte mitochondriale Funktion scheint auch entscheidend für das effiziente Funktionieren des glymphatischen Systems zu sein (Abb. 2). Dies wurde in vielen Studien nachgewiesen. Der Mechanismus des glymphatischen Systems basiert auf der Liquorzirkulation. 75 % des Liquors wird in den Plexus choroideus des zerebralen Ventrikelsystems produziert *[78]*. Dies wird erreicht, indem ein osmotischer Gradient erzeugt wird, bei dem Wasser über das Epithel in das Lumen des Ventrikels fließt und dabei Liquor erzeugt *[79]*. Die Bildung eines osmotischen Gradienten ist die letzte Stufe der Liquorproduktion. Davor ermöglichen viele vorgeschaltete Prozesse dessen Herstellung, und die Aktivität der Na/K-ATPase scheint für

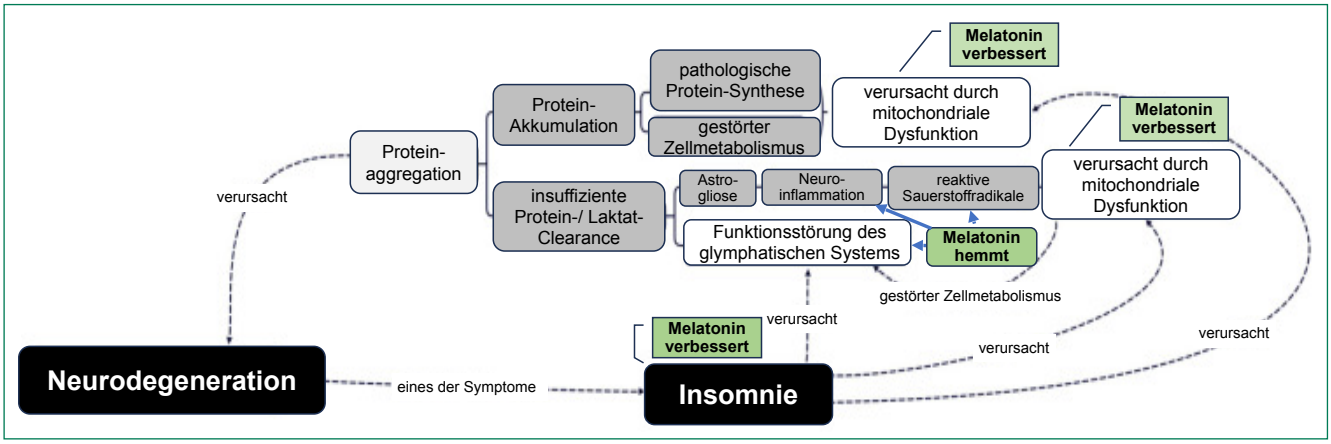


Abb. 2 *Einfluss von Melatonin auf das glymphatische System und die Neurodegeneration. Mögliche Korrelation zwischen mitochondrialer Dysfunktion und Beeinträchtigung des glymphatischen Systems bei Neurodegeneration. Einfluss von Melatonin. (modifiziert nach [376])*

all diese Vorgänge von entscheidender Bedeutung zu sein. Die Na/K-ATPase-Aktivität erfordert jedoch erhebliche Mengen an ATP um zu funktionieren *[80]*. Die Bioenergetik des ZNS ist bei neurodegenerativen Erkrankungen Zweifels ohne gestört. Grundlegend kommt es bei Störungen in der Energiehomöostase des ZNS zur Aktivierung des Warburg-Zyklus (aerobe Glykolyse) mit Laktatproduktion – wie auch im Tumorstoffwechsel *[42]*. Also zeigt sich wiederum auch hier das Potential im therapeutischen Ansatz mit Melatonin, welches die zytosolische aerobe Glykolyse hin zur oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien umzukehren vermag Das Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle-Modell (ANLS) weist auf die Rolle von Laktat als Substrat für OXPHOS hin, das in Neuronen auftritt *[81]*. Darüber hinaus liefert Laktat Signale, die neuronale Funktionen modulieren, einschließlich Erregbarkeit, Plastizität und Gedächtniskonsolidierung *[82]*. Forschungsergebnisse zeigen, dass der Energiestoffwechsel und seine Laktatspiegel auch mit dem glymphatischen System interagieren können, um den Schlaf-Wach-Rhythmus zu regulieren. Die Laktatkonzentration im Gehirn steigt im Wachzustand zu einem Zeitpunkt an, wenn die glymphatische Clearance reduziert ist *[83]*. Experimentelle Daten belegen, dass das glymphatische System, das durch Schlaf jeglicher Art (auch in Narkose) aktiviert wird, überschüssiges Laktat aus dem Gehirn spült *[84]*. Studien, in denen die Funktion des glymphatischen Systems gestört wurde, z. B. durch Deletion von Aquaporin 4 (führt normalerweise zum Abbau von Laktat im ZNS), zeigen ähnliche Ergebnisse *[85]*. Eine Dysregulation der Neuroenergetik, der Laktathomöostase und der ATP-Bildung bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie die Tatsache, dass das glymphatische System für Veränderungen der Laktatkonzentration im Gehirn über den Schlaf-Wach-Zyklus verantwortlich ist, deuten auf eine mögliche Interdependenz dieser Komponenten mit Melatonin hin. Folgerichtig konnte vor kurzem gezeigt werden, dass Melatonin die Mitophagie fördert *[86]*, ein Prozess der kontrollierten Entfernung beschädigter und gealterter Mitochondrien *[87]*. Ein Ungleichgewicht zwischen Mitophagie und ROS-Produktion beschleunigt den Alterungsprozess und führt zu neurodegenerativen Erkrankungen *[88]*. Melatonin orchestriert sämtliche Mitochondrien im Körper, insbesondere auch die astrozytären. Astrozyten sind ein Hauptbestandteil des glymphatischen Systems. In einem Schlaganfall-Modell konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Melatonin endotheliale Zellen im Zuge von Sauerstoff- und Glukoseentzug durch ApoE schützt *[89]*. Die potenzielle therapeutische Wirkung von Melatonin wurde in vielen Studien nachgewiesen *[90,91]*. Eine weitere aktuelle Studie hat gezeigt, dass der Melatoninspiegel im Liquor des dritten Ventrikels viel höher ist als im Blut. Nachdem Melatonin in den Subarachnoidal- und Virchow-Robin-Raum gelangt ist, wird es in das Nervengewebe gebracht, wo es seine antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften ausüben kann *[92]*. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Melatonin in der Lage ist, das Fortschreiten neurodegenerativer und mitochondrialer Erkrankungen zu verhindern und dies in Verbindung steht mit einer durch Melatonin vermittelten korrekten Funktion des glymphatischen Systems.

Ein weiterer potentieller Wirkmechanismus von Melatonin bei NDD könnte in der Modulation der bereits zuvor angesprochenen extrazellulären Vesikel (EVs) liegen (Abb. 3). Dieser äußerst spannende Wirkmechanismus beschränkt sich nicht nur auf NDD, sondern gilt auch für andere Pathologien wie Myokardinfarkt *[93]*, Parodontitis, atopische Dermatitis, Adipositas, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom sowie Lebererkrankungen wie die metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) *[93–100]*. Zentral zeigte sich hinsichtlich des Wirkmechanismus von Melatonin und EVs, respektive stimulierten Exosomen, ein durch Melatonin ausgelös-

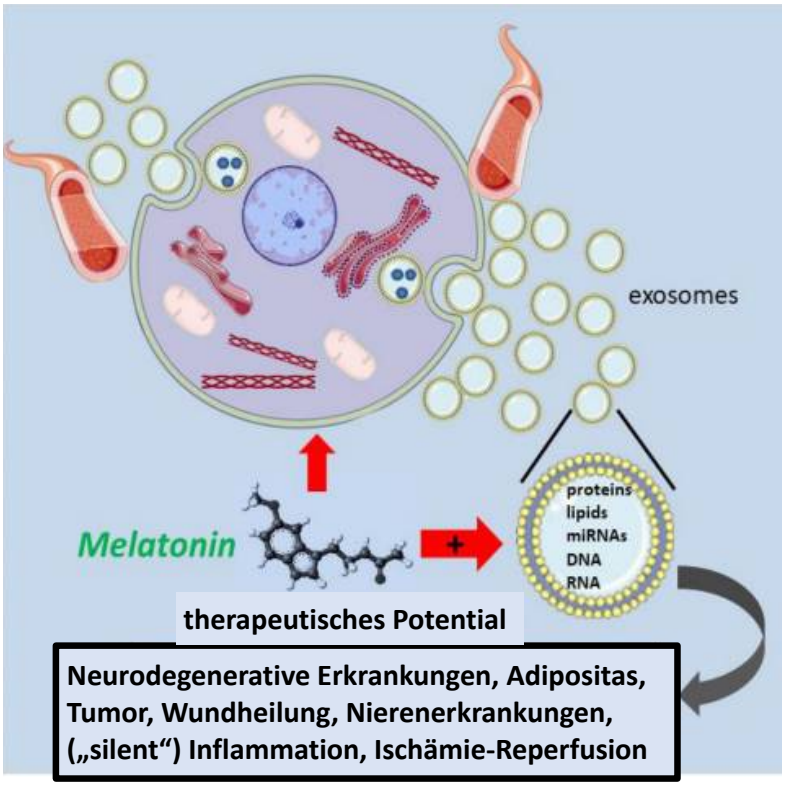


Abb. 3 *Übersicht: Einfluss von Melatonin auf extrazelluläre Vesikel/Exosomen. Die Kombination von Melatonin und Exosomen ist eine vielversprechende therapeutische Strategie. Es wird angenommen, dass Melatonin direkt auf die geschädigten Zellen einwirkt und so intrazellulär in den Exosomentransport eingreift, indem es möglicherweise deren molekularen Inhalt verändert. Die Verwendung von Melatonin in Kombination mit Exosomen könnte ein wichtiger Ansatz sein, um die Biologie von Exosomen im Zusammenhang mit dysregulierten Signalwegen in verschiedenen Pathologien und Krankheitszuständen zu verändern. (modifiziert nach [100])*

ten shift von M1- (pro-inflammatorischen) zu M2- (anti-inflammatorische) Makrophagen/Mikroglia via PTEN und Akt *[101,102]*, eine Aktivierung von NERF2 *[103]*, Hemmung von NF-κB via IκBα *[102]* und eine Regulierung der Mitohormesis, u.a. via TGF-β und ROS *[104]*. Bei Schlafmangel hingegen zeigte sich in Folge des Melatoninmangels eine Aktivierung von NF-κB und des NLPR3-Inflammasoms sowie eine Hochregulierung des Adaptorproteins MYD88, welche durch miRNA (mi182–5p) in EVs vermittelt wird. Die Anzahl der extrazellulären Vesikel blieb in diesem Modell erstaunlicherweise gleich, der Gehalt an miRNA in den EVs nahm jedoch prozentual zu *[105]*. Bei der Alzheimererkrankung (AD) wurde gezeigt, dass Melatonin EVs hemmt, die krankheitsassoziierte toxische Proteine verbreiten und somit das Fortschreiten der AD verhindert *[106]*. Es wurde auch gezeigt, dass aus Plasma und Adipozyten stammende EVs antiinflammatorische Effekte erzielen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Melatonin den α-Ketoglutarat-Spiegel im Fettgewebe erhöht, welches dann auf Makrophagen übertragen wird, in denen es die antiinflammatorisch wirkende M2-Polarisierung fördert und die proinflammatorische STAT3- und NF-κB-Signaltransduktionskaskade abschwächt und so in letzter Konsequenz entzündungshemmend wirkt. Aus Plasma gewonnene EVs, die zur Behandlung der durch zerebrale Ischämie ausgelösten Pyroptose eingesetzt wurden, veränderten die Signalübertragung über den TLR4/NF-κB-Signalweg *[107]*, in den auch der Signalweg MYD88/PI3K/Akt involviert ist. Auf Grund all dieser in vitro und in vivo Daten ist Melatonin als therapeutischer Ansatz bei der Behandlung und vor allem in der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen als „big player" anzusehen und nach unserem dafür halten unverzichtbarer Bestandteil der Therapie.

Omega-3 FS, Vitamin D3 und die B-Vitamine – und etwas Homocystein

Bioaktive Verbindungen, die bei der Vorbeugung von neurodegenerativen Erkrankungen nützlich sein können, sind auch unter den Vitaminen und essentiellen Fettsäuren zu finden. Diese exogenen Substanzen sind für das reibungslose Funktionieren des menschlichen Körpers von essentieller Bedeutung. Eine dieser Substanzen ist Docosahexaensäure (DHA), eine mehrfach ungesättigte Fettsäure, die hauptsächlich in Fisch, aber auch in Pilzen (Maitake) vorkommt. Sie gehört zur langkettigen Omega-3-Familie, zu der auch Eicosapentaensäure (EPA) und Docosapentaensäure (DPA) gehören. Als Teil einer gesunden Ernährung können Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) die Gehirnfunktion verbessern *[108]*, den Blutdruck und den Fettstoffwechsel regulieren *[109]*, entzündungshemmende *[110]* und antitumorale Wirkungen aufweisen *[111]*, vor Nephrotoxizität schützen und das Bewegungstraining und die Leistung verbessern *[112]*. Unter den verschiedenen Geweben des Körpers ist das ZNS aufgrund seines hohen Energie- und Sauerstoffverbrauchs sowie seines hohen Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren besonders anfällig für oxidativen Stress. Die Unterdrückung von oxidativem Stress durch lipophile Antioxidantien und Vitamine gilt aus diesem Grunde als vorteilhafte Strategie zur Risikoreduktion neurodegenerativer Erkrankungen. Die im Gehirn am häufigsten vorkommende Omega-3-Fettsäure ist DHA *[113, 114]*. DHA kann ernährungsphysiologisch als essentielle Fettsäure eingestuft werden. Die omega-3-Vorläufer EPA und α-Linolensäure (ALA) sind im Gehirn nur in sehr geringen Mengen vorhanden *[115]*. Im Gegensatz zu DHA, dessen Konzentration bei etwa 10.000 nmol/g des Gehirns liegt, wird allgemein berichtet, dass die EPA-Konzentration im Gehirn, sowohl beim Menschen als auch bei Nagetieren, um mehrere Größenordnungen niedriger ist (weniger als 250 nmol/g). Ursächlich hierfür könnte sein, dass der EPA-Spiegel im Gehirn vor allem durch β-Oxidation und einen schnellen Stoffwechsel herabreguliert wird, nicht aber durch die Aufnahme durch Neuronen und Gliazellen *[116]*. Als lebenswichtiger struktureller Bestandteil der Membran-Phospholipide der Gehirnzellen ist DHA in der Großhirnrinde und in den synaptischen Membranregionen verankert. Die DHA-Synthese im Gehirn nimmt mit zunehmendem Alter ab, da die Aktivität der δ4-Desaturase, dem Enzym, das an der DHA-Synthese beteiligt ist, mit zunehmendem Alter nachlässt. Insofern liegt es nahe, DHA als essentielle Fettsäure zur Prävention altersbedingter ZNS-Erkrankungen zu supplementieren. Die DHA-Konzentration im Gehirn hängt jedoch nicht nur von der oralen Nahrungsaufnahme, sondern auch von der Synthese aus seinen kürzerkettigen Vorläufern in der Leber ab. Leberschäden, z. B. im Rahmen von Fettlebererkrankungen (MAFLD) können somit eine Mangelversorgung aggravieren. Kognitive Fähigkeiten sind in hohem Maße abhängig von einer regelrechten Fluidität neuronaler Membranen. Erhöhte Cholesterinspiegel beeinträchtigen die Fluidität der Zellmembran und verringern so die Fähigkeit einer Zelle, auf Signalereignisse zu reagieren. Es wird angenommen, dass Omega-3-Fettsäuren den Cholesterinanteil in den neuronalen Membranen senken kann. DHA-Mangel und Hypercholesterinämie sind somit eng mit dem Altern und neurodegenerativen Erkrankungen verbunden *[117]*. DHA konkurriert zudem mit der Arachidonsäure um die Einbettung in die Zellmembran. Indem es zudem allosterisch die Synthese der Eicosanoide hemmt, ist es in der Lage, die Neuroinflammation zu senken. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass DHA die Expression von proinflammatorischen Genen reduziert. Dies führt neben der Inflammationshemmung zu einer verbesserten mikrovaskulären Umge-

bung und fördert so das Überleben und die Funktion der Neuronen *[118]*. Omega-3-Fettsäuren, insbesondere DHA, regulieren die Neuroinflammation auch durch die aus ihnen gebildeten „spezialisierten entzündungsauflösenden Mediatoren" (SPM), unter Ihnen die Resolvine und Protectine, die während enzymatischen Prozessen oder im Zuge des Autooxidationsstoffwechsels gebildet werden und gleichfalls eine ausgeprägte entzündungshemmende Rolle spielen. Resolvine und Maresine verkörpern zudem die Müllabfuhr im Menschen. Sie befähigen uns, Zellschrott oder -debris abzuräumen, der bei Persistenz sonst eine chronische Entzündung unterhalten würde *[119]*. DHA beeinflusst auch den Metabolismus von APP (Amyloid-Vorläufer Protein), indem es den Spiegel der Chaperone erhöht, die an der APP-Faltung beteiligt sind und die Aβ-Bildung verhindern. DHA kann das Nervensystem durch eine erhöhte Synthese von Neuroprotectin D1 und Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) schützen. Beide verhindern neuronale Schäden und sind an der Neurogenese beteiligt *[120]*. Darüber hinaus beeinflusst DHA die Aβ- und Tau-Aggregation, was von Green et al. *[121]* bestätigt wurde. Die Autoren führten ein in-vivo-Experiment an transgenen Mäusen durch, die sowohl Aβ-Plaques als auch Tau-Proteine produzierten. Die Tiere wurden entweder einer Kontrollgruppe oder einer von drei Interventionsgruppen zugeteilt. Sie erhielten entweder nur DHA, DHA i. K. mit Arachidonsäure oder DHA und n-6 Docosapentaensäure für 3, 6 oder 9 Monate. Die Autoren fanden heraus, dass Diäten, die mit DHA ergänzt wurden, die Aβ-Akkumulation hemmten und den Tau-Proteinspiegel nach 3 Monaten senkten. Nach 9 Monaten war dieser Effekt noch stärker, vor allem in der Gruppe, der nur DHA verabreicht wurde *[122]*. Omega-3-Fettsäuren verfügen also über mehrere Modalitäten, durch die sie Ihre biologische Aktivität im Gehirn ausüben, einschließlich der Fluidität der neuronalen Membran, der Genexpression und der Modulation der Freisetzung von entzündungshemmenden und -fördernden Molekülen *[123]*. Lässt sich diese Theorie in der klinischen Praxis nachvollziehen? Eine systematische Übersichtsarbeit, in die 42 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen wurden, deutet darauf hin, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren das Lernen, das Gedächtnis, das kognitive Wohlbefinden und den Blutfluss im Gehirn erhöht *[124]*. Eine mit DHA angereicherte Ernährung zeigte jedoch bislang nur in den frühen Stadien des kognitiven Verfalls Vorteile und nicht bei der fortgeschrittenen Alzheimer-Krankheit *[125]*. Die Gruppe um Welty et al. zeigte kürzlich in einer Metaanalyse von 15 RCTs, dass die klinischen Ergebnisse eine Omega-3-Fettsäure-Supplementierung bei kognitiv gesunden Personen keine schlüssigen Ergebnisse ergaben. Wie so oft, insbesondere in Studien mit Omega-3-Fettsäuren, liegt der Grund der Inkongruenz der erhobenen Daten meist auf Seite der unterschiedlichen Studiendosierungen, des Studiendesigns, fehlender Messung des Omega-3-Index, der Studiendauer, der Präparate und charakteristischer Faktoren der Individuen, wie z. B. auch der Geschlechterunterschied *[125]*. Insbesondere Daten aus epidemiologischen Studien deuten jedoch immer wieder darauf hin, dass DHA eine wichtige Rolle bei der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen spielt. Zhang et al. *[122]* veröffentlichten eine Meta-Analyse von 21 Kohortenstudien, an denen 181.580 Teilnehmer teilnahmen und die 2 bis 20 Jahre dauerten. Sie zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Fisch und einem verringerten Risiko für einen kognitiven Verfall. Während sie keinen Zusammenhang zwischen der EPA-Aufnahme und dem Alzheimer-Risiko fanden, war ein Anstieg von DHA in der Nahrung um nur 0,1 g/Tag mit einem geringeren Demenz- und Alzheimer-Risiko verbunden *[122]*. Experimentelle Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In einer doppelblinden RCT mit 33 Alzheimer-Patienten, die entweder ein Placebo oder ein Omega-3-Präparat erhielten, beobachteten Levi et al. *[113]* einen Zusammenhang zwischen dem DHA-Spiegel der Zerebrospinalflüssigkeit und erniedrigten Markern der Tau-Phosphorylierung. Gleichzeitig zeigten höhere DHA-Konzentrationen einen direkten Zusammenhang mit einer erhöhten Expression des Interleukin-1-Rezeptors Typ II, der entzündungshemmende Eigenschaften besitzt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass DHA den zugrunde liegenden Prozessen der Neurodegeneration entgegenwirken kann.

Vitamin D ist eine weitere neuroprotektive Verbindung. Obwohl seine Synthese hauptsächlich durch ultraviolette Strahlung stimuliert wird, kann es auch aus Nahrungsquellen wie Fisch gewonnen werden *[126]*. Vitamin D kann aufgrund seiner entzündungshemmenden und anti-amyloiden Eigenschaften, wie z. B. einer erhöhten Aβ-Clearance aus dem Gehirn durch Phagozytose, als Demenzpräventionsmittel angesehen werden, hat aber auch einen Einfluss auf die Aβ-Produktion und den enzymatischen Abbau *[127]*. Es hemmt die Produktion von TNF-α und Interleukin-6 in den Mikroglia sowie die Aβ-Spiegel im Hippocampus und fördert dessen Phagozytose durch Makrophagen. Vitamin D beeinflusst auch die Kalziumhomöostase, die bei neurodegenerativen Erkrankungen häufig gestört ist *[128]*. Morello et al. *[129]* untersuchten die Auswirkungen dieses Hormons auf Mäuse, die humane Amyloid-Vorläufer Proteine (APP) exprimieren. Die Tiere erhielten entweder eine Diät ohne Vitamin D, eine Diät mit 1.000 IE/kg Vitamin D oder eine Diät mit 7.500 IE/kg Vitamin D. Eine Gruppe von Mäusen durchlief diese Intervention 6 Monate lang ab Beginn des Experiments, während die andere Gruppe sie vom 4. bis zum 9. Monat nach Beginn

des Experiments durchlief. Die Studie zeigte, dass eine Vitamin-D-Supplementierung das Gedächtnis bei Tieren verbesserte, wenn sie es im Anfangsstadium der Krankheit erhielten. Darüber hinaus kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die höchste Dosis die Neurogenese signifikant beeinflusst, indem sie das neuronale Wachstum im Hippocampus fördert *[129]*. Wichtige Daten zu den kognitiven Effekten von Vitamin D lieferten Littlejohns et al. *[130]*, die eine Gruppe von 1658 Personen über 5 Jahre verfolgten und ihre Blutkonzentration von 25(OH)D3 sowohl zu Beginn als auch am Ende des Beobachtungszeitraums maßen. Die Autoren bestätigten die ursprüngliche Hypothese, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel mit einem signifikant höheren Risiko für AD korrelieren. Ähnliche Ergebnisse erzielten Feart et al. *[131]*, die die kognitiven Funktionen von 916 Probanden > 65 LJ. über 12 Jahre überwachten. Die Autoren maßen den Vitamin-D-Spiegel der Teilnehmer und bewerteten ihre geistigen Fähigkeiten mit 5 verschiedenen psychologischen Instrumenten. Die statistische Analyse zeigte, dass im Vergleich zu Personen mit normalen Vitamin-D-Blutkonzentrationen diejenigen, die einen Mangel an diesem Nährstoff aufwiesen, eine höhere Rate an kognitivem Verfall und ein 3-fach höheres Risiko für AD aufwiesen *[131]*. Annweiler et al. *[132]* bestätigten die neuroprotektive Rolle von Vitamin D auch in einer Interventionsstudie, an der 44 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 81 LJ. teilnahmen. Die Autoren fanden heraus, dass eine 2-jährige Vitamin-D-Supplementierung (entweder 800 IE pro Tag oder 100.000 IE pro Monat) die kognitiven Testergebnisse signifikant verbesserte. Darüber hinaus korrelierten bessere Ergebnisse in Verhaltenstests mit höheren Vitamin-D-Konzentrationen im Blut, was die Bedeutung dieses Hormons für die Erhaltung der psychischen Gesundheit älterer Menschen mit Demenzrisiko zeigt.

Es wird immer klarer, dass eine Supplementierung mit singulären biologisch aktiven Substanzen respektive Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) weniger effektiv ist wie eine gut abgestimmte und klug gewählte Kombinationstherapie. Interessant ist in diesem Zusammenhang die sich potenzierende Wirksamkeit der Kombination von Omega-3-Fettsäuren mit anderen NEM. Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte den Status von Omega-3-Fettsäuren, Homocystein und Vitamin D. Der Versorgungsstatus der drei Nährstoffe korrelierte invers mit dem Demenzrisiko. Es konnte gezeigt werden, dass ein Nährstoffmangel das Risiko für eine dementielle Entwicklung sogar mehr erhöhte, als andere bekannte Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus, Apolipoprotein E ε4-Träger) *[133]*. In einer Metaanalyse konnte Fairbairn et al. zeigen, dass eine Kombination aus omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen als Teil einer Multinährstoffmischung die kognitiven Fähigkeiten älterer Erwachsener, insbesondere auch in einer Subgruppenanalyse bei Alzheimer Demenz, im Vergleich zu Placebo verbesserte *[134]*. Der doch so wichtige Omegea-3 Index wurde, wie so häufig, leider nicht ausgewiesen. Zudem war in sämtlichen eingeschlossenen Studien die Dosierung der Omega-3-Fettsäuren (DHA + EPA) freundlich ausgedrückt suboptimal. Es ist bekannt, dass der Homocysteinspiegel auf Grund vieler Faktoren, wie verändertem Stoffwechsel und Vitaminmangel, mit zunehmendem Alter tendenziell ansteigt. Erhöhte Homocysteinspiegel sind mit einem kognitiven Verfall und einem höheren Risiko für NDD assoziiert *[135]*. Es wird angenommen, dass dies auf Gefäßschäden, Entzündungen und oxidativen Stress im Gehirn zurückzuführen ist. Die Aufrechterhaltung eines angemessenen Spiegels von B-Vitaminen, die am Homocystein-Stoffwechsel beteiligt sind, kann dazu beitragen, diese kognitiven Risiken zu mindern und die Gesundheit des Gehirns zu unterstützen, insbesondere bei alternden Menschen. Der BDNF ist mit der neuronalen Entwicklung, der neuronalen Funktion und dem Überleben von Neuronen verbunden und beeinflusst die synaptische Plastizität, die für Lernen und Gedächtnis unerlässlich ist *[136, 137]*. Im Alter kommt es zu sinkenden BDNF-Spiegeln im Gehirn, was sich auf die kognitiven Funktionen auswirkt. Es wird postuliert, dass Vitamine des B-Komplexes, wie (aktiviertes) Vitamin B6, B9 und B12, die Produktion und Funktion von BDNF erhöhen und somit die kognitiven Funktionen verbessern können. Vitamin B6 besteht aus drei chemisch unterschiedlichen Verbindungen (Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin) und ist entscheidend für die Regulierung der psychischen Funktion und an der Remethylierung von Homocystein beteiligt. Es wird angenommen, dass ein Mangel an Vitamin B6 den Homocystein Spiegel erhöht und zu Erkrankungen wie zerebralen Krampfanfällen, Migräne, kognitiven Beeinträchtigungen, AD und anderen Formen von Demenz führen kann *[138]*. Vitamin B12 ist essentiell für die normale Funktion des Gehirns und des Nervensystems, da es an Stoffwechselprozessen beteiligt ist und als Co-Faktor für die Myelin-Bildung dient. Ein Mangel kann zu schweren Symptomen und einem erhöhten Risiko für kognitiven Verfall, Demenz und AD führen *[139]*. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zeigen, dass eine Vitamin-B-Supplementierung den Homocystein Spiegel im Serum senken kann *[140]*. Drei In-vivo-Studien untersuchten die kombinierten Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren und Vitamin-B12-Supplementierung auf die kognitive Leistungsfähigkeit. In einer Studie von Rathod et al. (2015) wurden die positiven Auswirkungen von Vitamin B12 und Omega-3-Fettsäuren über zwei Generationen hinweg auf die Entwicklung und Funktion des Gehirns bei trächtigen Wistar-Ratten nachgewiesen *[141]*. Die Kombination wies die höchste Protein- und Genex-

pression des Nervenwachstumsfaktors (NGF) im Kortex und Hippocampus bei den Wistar-Ratten auf. NGF ist essentiell für das Wachstum, das Überleben und die Entwicklung von Neuronenneuriten im peripheren und zentralen Nervensystem *[142]*. Die Kombination führte auch zu einem höheren BDNF-Spiegel in bestimmten Hirnregionen und verbesserte die kognitive Leistungsfähigkeit *[143]*. Citicolin, auch bekannt als Cytidindiphosphat-Cholin, ist ein Nahrungsergänzungsmittel zur Verbesserung der Gehirnleistung und des Gedächtnisses *[144]*. Sowohl Citicolin, als auch DHA sind essentielle Zwischenprodukte bei der Synthese von Phosphatidylcholin. Im Mausmodell führte die Kombination zu einer Verbesserung der Kognition *[145]*. Die Kombination verhinderte den neuronalen Zelltod und erhöhte das DHA-haltige Phosphatidylcholin. Auch die Kombination von Omega-3-Fettsäuren mit Curcumin führte in vielen Studien zu einer Verbesserung der Neuroinflammation. Die Kombination zeigte größere Effekte bei der Wiederherstellung der Expression von BDNF und der phosphorylierten Tropomyosin-Rezeptorkinase B (p-TrKB), beides kritische Biomarker für das Überleben und Wachstum der Neuronen. Die Mechanismen, die die verstärkte Wirkung der Kombination untermauerten, waren auch mit dem DHA-Gehalt der Plasmamembran und einer verringerten Lipidperoxidation verbunden, wenn Curcumin hinzugefügt wurde. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass sich Curcumin mit DHA-Signalwegen im Gehirn überschneidet, was zu einer Verringerung des DHA-Abbaus führt *[146]*. Dieser Befund wird von der Arbeitsgruppe um Wu et al. (2015) unterstützt, in deren Studie Curcumin die DHA-Synthese von seinem Vorläufer, der Alpha-Linolensäure (ALA), erhöhte, indem es die Fettsäure-Desaturase 2 (FADS2) und die Elongase (Elov) 2 über den Fettsäure-Desaturase 2 (FASD2)-abhängigen Weg erhöhte *[147]*. Weitere Nahrungsergänzungsmittel wie Resveratrol *[147]*, alpha-Liponsäure *[148]*, Epigallocatechin-3-Galleat (EGCG) /Curcumin *[149]* können ebenfalls nach derzeitiger Studienlage die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren verstärken.

L-Carnitin

L-Carnitin (L-C) ist eine natürlich vorkommende quaternäre Ammoniumverbindung und ein wichtiger Cofaktor für die mitochondriale β-Oxidation von Fettsäuren. Fettsäuren werden in allen Geweben als Energiesubstrat verwendet *[151, 152]*. Obwohl Glukose das Hauptenergiesubstrat im erwachsenen Gehirn ist, werden Fettsäuren nachweislich auch vom Gehirn energetisch umgesetzt. L-C ist auch an der Kontrolle des mitochondrialen Acyl-CoA/CoA-Verhältnisses, der Oxidation von Fettsäuren in den Peroxisomen und der Produktion von Ketonkörpern im Fastenzustand beteiligt (v.a. in der Leber). Es ist bekannt, dass ein Mangel an Carnitin schwerwiegende schädliche Auswirkungen auf das ZNS hat. Es wurden mehrere Syndrome von sekundärem Carnitin-Mangel beschrieben, die auf Defekte im intermediären Stoffwechsel und auf Veränderungen zurückzuführen sind, die hauptsächlich die mitochondrialen oxidativen Stoffwechselwege betreffen. Die mitochondriale Superoxidbildung infolge eines gestörten Elektronentransfers innerhalb der Atmungskette kann die Aktivitäten der Atmungskettenkomplexe I, II, III, IV und V beeinträchtigen und verursacht viele ZNS-Pathologien. Diese mitochondriale Dysfunktion kann durch L-C und seine Ester verbessert werden. Zusätzlich zu ihrer wichtigen Rolle im mitochondrialen Energiestoffwechsel besitzen L-C und seine Ester wie Acetyl-L-Carnitin (ALC) einzigartige neuroprotektive, neuromodulatorische und neurotrophe Eigenschaften, welche Ihren therapeutischen Nutzen unterstreichen. So fanden sich erniedrigte L-Carnitin/Acetyl-L-Carnitin Blutspiegel bei Parkinson *[153–155]*, reduzierte Liquor-Spiegel bei Alzheimer Erkrankung *[156]* und reduzierte Carnitin-Acetyltransferase-Spiegel im postmortalen Gehirngewebe von Alzheimer-Patienten *[157]*. Neuronale Dysfunktion und Stoffwechselstörungen liegen vielen Krankheiten zugrunde, und die Einbeziehung von Stoffwechselmodifikatoren kann einen alternativen und frühzeitigen Interventionsansatz bieten, der weitere Entwicklungsschäden und kognitive Verluste begrenzen, und die langfristigen therapeutischen Ergebnisse verbessern kann. L-Carnitin spielt auch eine wichtige Rolle bei anderen Stoffwechselfunktionen wie der zellulären Entgiftung und der Stabilisierung der Zellmembranen. Neue Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass es auch an der Homöostase des Blutzuckerspiegels beteiligt ist *[158]*. L-Carnitin erfährt weiterhin wissenschaftliche Aufmerksamkeit als Therapieoption für Wohlstandserkrankungen wie Nephropathien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes, welche sämtlich mit neurodegenerativen Krankheiten assoziiert sind. L-Carnitin ist das einzige Molekül, das in der Lage ist, Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran zu transportieren, wo sie einer β-Oxidation unterzogen werden. Es gibt ein komplexes System von Enzymen und Transportern, die es dem L-Carnitin-Molekül ermöglichen, in die Zelle einzudringen und Fettsäuremoleküle in die Mitochondrien zu übertragen. Eine L-Carnitin-Kopplung verringert die Anzahl der an CoA gebundenen langkettigen Acylreste und erhöht das Verhältnis von freiem CoA zu Acyl-CoA *[159]*. Dieser Prozess ist bei Störungen der mitochondrialen Fettsäureoxidation von entscheidender Bedeutung, da die Anhäufung von Fett-Acyl-CoAs in bestimmten Geweben wie dem Herzen und dem zentralen Nervensystem Toxizität hervorrufen, Apoptose und Entzündungen auslösen und die mitochondriale Membran destabilisieren *[160, 161]*. Die mitochondri-

ale Porenbildung mit konsekutiver Mitoptose ist ein wesentlicher Auslöser neurodegenerativer Erkrankungen. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass L-Carnitin den Colistin-induzierten Permeabilitätsübergang der Mitochondrienmembran in vitro verhindern kann. In der gleichen Studie konnte ferner gezeigt werden, dass die Gabe von von L-Carnitin bei Mäusen, die mit Colistin behandelt wurden, zu einer Nephroprotektion führte, ohne dien Pharmakokinetik und antibakterielle Wirkung von Colistin zu beeinträchtigen *[162]*. Ein Zusammenhang zwischen L-Carnitin und chronic Fatique-Syndrom (CFS), welches sich als Teil der klinischen Symptomatik auch bei Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen findet, ist sehr interessant. Bei an Hypothyreose erkrankten Menschen kann eine formal ausreichende Substitution mit L-T4 und/oder L-T3 häufig nicht zur restitutio ad integrum führen. Bei Hypothyreose berichten etwa 15 bis 20 % der Patienten über Müdigkeit oder „Brain Fog", selbst wenn der TSH/Thyroxinspiegel mit Levothyroxin auf einen normalen Wert eingestellt wurde *[163–166]*. Selbstberichtete Messungen der Lebensqualität zeigen auch, dass Müdigkeit ein Hauptproblem bei Hypothyreose ist *[167]*. Der Mechanismus bleibt jedoch unbekannt. Eine L-Carnitin-Supplementierung soll die Müdigkeit sowohl bei Hypothyreose *[164]* als auch bei CFS verringern *[168, 169]*. Studien an Mäusen haben gezeigt, dass eine Carnitin-Supplementierung die Serotoninkonzentration im Gehirn erhöht *[170, 171]*, was auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Carnitin und Serotonin hindeutet. In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen Müdigkeit, peripherem 5-HT und L-Carnitin bei CFS gibt *[172]*. Somit könnte sich eine Substitution von L-Carnitin und 5-HT/Serotonin bei der Behandlung von CFS bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere auch bei Post-Covid und Neurodegeneration als hilfreich erweisen. Wenn auch die aktuellen Daten aus kontrollierten randomisierten Studien am Menschen zu Acyl-/L-Carnitin nicht konklusiv sind, so erscheint seine Supplementierung unter Berücksichtigung seiner vielfältigen Funktionen in der Aufrechterhaltung der ZNS-Homöostase vielsprechend in der Anwendung bei neurodegenerativen Erkrankungen. Es gilt zu beachten, dass die Dosierung von L-Carnitin ausreichend hoch sein sollte (2–4 g/Tag) *[152]*, um Effekte erzielen zu können. Leider gibt es immer wieder Diskussionen um die Erhöhung der Trimethylamin-N-Oxid (TMA/O)-Spiegel und dem kardiovaskulären Risiko unter der Einnahme von L-Carnitin. L-Carnitin wird durch Darmbakterien in TMA umgewandelt und in der Leber oxidiert zu TMAO. Es konnte gezeigt werden, dass L-Carnitin (Synthese aus Betain und Cholin) und sein Metabolit γ-Butyrobetain die Atherosklerose bei Mäusen fördert und dass erhöhte Plasmaspiegel von L-Carnitin mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Personen mit erhöhten TMAO-Plasmaspiegel verbunden waren *[173, 174]*. Auf der anderen Seite zeigte die Nahrungsergänzung mit L-Carnitin jedoch auch eine signifikante Verringerung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was im offensichtlichen Widerspruch zu dem berichteten Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma L-Carnitin und einem erhöhten Arteriosklerose-Risiko steht *[175, 176]*. Bei dieser Diskussion wird häufig bewusst, oder wie so häufig auch aus Unkenntnis, verschwiegen, dass unsere ach so geliebten Zucker und Fette auch zu einer relevanten Erhöhung der TMAO-Spiegel führen *[177]*. Es sei also erlaubt die Frage zu stellen, was nun quantitativ in unserer Ernährung relevanter ist. Raffinierte Zucker, Fette oder L-Carnitin… Die Frage erübrigt sich übrigens bei Umsetzung des Glykoplans nach Kurt Mosetter (s.u.).

Nahrungsergänzungsmittel bei NDD mit Fokus auf die mitochondriale Funktion

Die Stützung der Mitochondrien stärkt das Gehirn,die Körper- und Gefühlslandschaft und garantiert Energie. Leistungsfähige Mitochondrien können, dem Bedarf entsprechend, alle Anforderungsprofile im Alltag garantieren. Ribose, Galactose, Kreatin, Carnitin, Coenzym Q10, NAD+, NADH und die B-Vitamine können sehr gute Dienste leisten. Auch für das Immunabwehrverhalten gegenüber Viren sind die Mitochondrien mit im Orchester

Kreatin

Als ein weiteres Puzzlestück für die Unterstützung der Energiebilanz der Mitochondrien und Reduktion des oxidativen Stresses dient Kreatin. Es sollte hier dringend auf eine mit Sicherheit nicht verunreinigte Substanz geachtet werden. Um den schnellen Energiebedarf zu decken und die Energiehomöostase aufrechtzuerhalten, dient Kreatin (Cr) als primäres Chaperon für den Transport von energieerzeugenden Phosphatgruppen, die durch den mitochondrialen und zytosolischen Stoffwechsel in Muskel- und Gehirnzellen erzeugt werden *[178, 179]*. Das durch den Tricarbonsäurezyklus (TCA) und die Elektronentransportkette (ETC) in den Mitochondrien erzeugte ATP spendet über die mitochondriale Cr-Kinase (mtCK)-Aktivität Phosphat an Kreatin, um Phospho-Cr (PCr) zu bilden, das dann aus den Mitochondrien in das Zytosol diffundiert. Ebenso phosphoryliert die hirnspezifische Cr-Kinase (BB-CK) im Zytosol Cr, um einen zytosolischen Pool von PCr zu bilden *[180]*. PCr ist eine wichtige Speicherform von energiereichen Phosphaten, die schnell in Adenosindiphosphat (ADP) umgewandelt werden können, um ATP zu bilden. Etwa 95 % des Cr im Körper sind in den Muskeln gespeichert, die restlichen befinden sich in Herz, Gehirn und Hoden *[181, 182]*. Ungefähr 2/3 dieses gespeicherten

Cr liegt in Form von PCr vor, die restlichen 5 % sind freies Kreatinin *[181, 183]*. Cr ist somit von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Energiegleichgewichts im gesamten Körper, insbesondere in energieintensiven Geweben, wie dem Muskel und dem Zentralnervensystem *[184, 185]*. Die ergogene Rolle der Cr-Supplementierung bei der Verbesserung der Muskelkraft, der Magermasse und der sportlichen Leistung bei Sportlern ist seit den 1970er Jahren ausführlich dokumentiert worden *[186]*. Kreatin steigert jedoch nicht nur die Muskelleistung, sondern ist auch für die Bioenergetik des zentralen Nervensystems von wesentlicher Bedeutung. Neben seiner bioenergetischen Wirkung wurde Kreatin in vivo und in vitro eine anti-apoptotische, anti-exzitotoxische und anti-oxidative Wirkung zugeschrieben *[187–190]*. Dies prädestiniert Cr für den Einsatz in der Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. Insbesondere die Kombination aus Cr und Training zeigten ausgeprägte antiinflammatorische und antioxidative Effekte in einem Mausmodell für Morbus Parkinson *[191]*. Die Kombinationstherapie mit CoQ10 (s.u.) scheint bei der Behandlung von Vorteil zu sein und additiv zu wirken. Dies unterstreicht wiederum die wichtige Rolle der mitochondrialen Energiegewinnung über die Atmungskette in der Pathogenese und der konsekutiven Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen *[192–194]*. Hierbei scheint auch die Regulation von mTORC1 durch Cr eine Rolle zu spielen, insbesondere bei der Alzheimer Erkrankung. mTORC1 ist ein anaboler Signalweg, der die Proteinsynthese stimuliert *[195]*. Neben seiner Rolle bei der Muskelhypertrophie könnte mTORC1 auch eine Rolle bei der Gedächtnisbildung spielen *[196]*. Kreatin eignet sich für alle Erkrankungen im neurodegenerativen und neuromuskulären Formenkreis. Es konnte klar gezeigt werden, dass Kreatin weder für Kinder noch für Erwachsene in irgendeiner Weise schädlich ist, die Wirkungen aber sogar auf mehreren Ebenen äußerst hilfreich sind *[197]*. Der Niedrigenergiestatus in stressassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen betrifft außer der Insulinresistenzproblematik mit intrazellulärer Glucopenie und ATP-Mangel auch Phosphokreatinmangel und die Gleichgewichtssysteme mit den Mitochondrien. Zu hohe intrazelluläre Ca^{++}-Spiegel, erhöhte ROS-Formationen *[198]*, zu hohe ADP-Spiegel, reduzierte Pufferkapazität sowie entgleiste Neurotransmission sind mit Kreatin-Mangelzuständen assoziiert. Genauso kann die Supplementation von Kreatin diesen Ungleichgewichtszuständen entgegenwirken. Durch neuromodulatorische Potenzialität und regulative Kapazität im Energiestoffwechsel sind neuroregenerative Effekte, speziell in Kombination mit der Gabe des insulinunabhängigen Monosaccharides D+ Galactose sehr vielversprechend. Die Wirkungen von Kreatin sind, wie zuvor bereits angeschnitten, vielfältig: es unterstützt das Recycling von verbrauchtem ATP/ADP unter ADP/ATP-Shuttle aus Mitochondrien ins Cytosil *[198]*, verbessert die Homöostase von Kalzium *[199, 200]*, schützt vor entgleister Apoptose *[201]*, puffert hohe ADP-Spiegel im Cytosol *[202]*, vermittelt Neuroprotektion *[203–207]*, schützt vor oxidativem Stress *[208–210]*, verbessert das ATP/ADP-Verhältnis und stabilisiert die Ca^{++}-ATPase *[211]*, stabilisiert die mitochondrialen Kreatinverhältnisse und schützt die Mitochondrienmembran *[212]*, wirkt als partieller GABA-A-Rezeptor Agonist und als Neuromodulator *[213–215]*, wirkt als zellulärer Signalstoff im Zusammenspiel mit der AMPK-Signalkaskade *[198]*, kann reduzierte gehirnspezifische Kreatinkinasen (BB-ck) ausgleichen und hat regulierenden Einfluss auf den Metabolismus von APP *[217–219]*.

Q10

Q10 ist ein bedeutsamer Motor innerhalb der Energiegewinnungskaskade der Mitochondrien. Zentral für die Energiegewinnung und den Energiestoffwechsel dient das Coenzym Q 10 auch als körpereigene, antioxidative Schutzsubstanz. Besonders Enzymsysteme, Rezeptoren, Zellmembranen und intrazelluläre Signalkaskaden werden durch das fettlösliche Q10-System geschützt. Q10 stärkt das zentrale Nervensystem und das Herz. Hirnleistung, zentrale Bewegungsorganisation, Immunfunktionen und neuromuskuläre Leistungen verbessern sich unter Q10-Gaben. Im Besonderen profitieren Patienten mit den Diagnosen Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Depression, CFS, Zucker- und Fettstoffwechselstörungen, Polyneuropathie, Makuladegeneration und Schwindel *[220, 221]*.

NADH und NAD^+

NADH kann als eine Triebfeder im Energiestoffwechsel der Mitochondrien betrachtet werden. Gleichzeitig dient NADH als biologisches Antioxidans. NADH ist, biologisch gesehen, das Molekül mit dem höchsten Reduktionspotential. Es stellt daher das stärkste biologische Antioxidans dar. NADH und NAD^+ sind neben ihrer besonderen Rolle als Schlüssel des Energiestoffwechsel zudem zentral an epigenetischen Regulationen, DNA- Reparaturmechanismen und metabolischem Reprogramming beteiligt *[222–225]*.

Einsatz von sekundären Pflanzenstoffen bei NDD

Sekundäre Pflanzenstoffe sind bioaktive Verbindungen, die das Risiko für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen verringern können. Die meisten dieser Verbindungen sind in vollwertigen pflanzlichen Lebensmitteln enthalten. Die Bioverfügbarkeit und die Konzentration der in Lebensmitteln enthaltenen bioaktiven Bestandteile sind wahrscheinlich in der Therapie

jedoch zu gering, um eine optimale Wirkung entfalten zu können. Aus diesem Grunde bieten Nahrungsergänzungsmittel, insbesondere auch in Kombination, eine sehr gute Möglichkeit, diese Probleme in der therapeutischen Anwendung zu umgehen. Die Liste der bei neurodegenerativen Erkrankungen wirksamen sekundären Pflanzenstoffe ist schier unerschöpflich. In Tab. 1+2 sind die bekanntesten und am besten untersuchten bioaktiven Substanzen zusammengefasst, für die ein Wirksamkeitsnachweis erfolgte. Hierzu zählen sicherlich Curcumin, Sulforaphan, Ashwagandha, Resveratrol und Quercetin (sowie dessen Derivat Rutin), die in jedem Fall einen festen Platz im therapeutischen Setting haben sollten. Es sei hier auf die in der Tabelle ausgewiesene, weiterführende Literatur verwiesen *[226–254]*. Es sind die Lebensmittel aufgeführt, in denen diese vor allem vorkommen, sowie der Wirkmechanismus, ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Viele dieser Lebensmittel, mit denen in Ihnen enthaltenen bioaktiven Substanzen, sind in der Prävention von neurodegenerativen Erkrankungen sehr effektiv, wenn sie frühzeitig eingesetzt werden, und im Glykoplan umgesetzt (s.u.). Ist die Erkrankung erst einmal prodromal und klinisch evident, zeigen die meisten Studien einen weniger ausgeprägten Effekt hinsichtlich der Heilung, jedoch durchaus positive Auswirkungen bezüglich des Krankheitsverlaufes, respektive dessen Progression. Somit sollte aus ernährungsphysiologischer Sicht frühzeitig der Fokus auf eine Ernährung mit solchen Lebensmitteln

Nahrungsquelle	Bioaktive Bestandteile	Mechanismen und Wirkungen	Quelle
Brombeeren, rote Weintrauben	Resveratrol	Resveratrol hat eine antioxidative und zytoprotektive Wirkung → Neuroprotektion; epigenetische Regulationsmechanismen, Multi-targeting	225
Kaffee	Kaffeesäure ist einer der drei aktiven Bestandteile des Kaffees.	Kaffeesäure ist einer der drei aktiven Bestandteile des Kaffees. Kaffeesäure verbessert kognitive Fähigkeiten; erhöht die Aktivität der Superoxiddismutase und Glutathion; verringert die Expression von phosphoryliertem Tauprotein und APP und erhöht die Expression von synaptischen Proteinen	226, 227
Kaltwasserfische (Lachs/Dorsch)	Omega-3 PUFAs: EPA, DHA, Oxolipine, Resolvine, Maresine, Protectine	s. Text, im zentralen Nervensystem spielt DHA die wesentlichste Rolle	228
Vitamin D – UV-Licht, Fettfische, Eier, Pilze (Maitake), Fleisch	Hormon	Vitamin D wirkt in erster Linie als Hormon und verfügt über zahlreiche Mechanismen zum Schutz vor Erkrankungen. Vitamin D reduziert die Amyloid-β (Aβ)-Produktion und erhöht gleichzeitig die Entfernung von Aβ aus dem Gehirn bei AD sowie über zahlreiche andere Mechanismen. Multi-targeting, epigenetische Regulation.	
Obst, Gemüse (gelb, orange, rot)	Carotinoide, z.B. Lutein und Zeaxanthin, Astaxanthin	Carotinoide reduzieren oxidativen Stress, die Lipidperoxidation und die Eiweißperoxidationsprodukte. Sie erhöhen den Gehalt an antioxidativen Enzymen, wie z.B. Katalase und Superoxid-Dismutase. Astaxanthin schützt die Nervenzellen vor Apoptose via Caspasae-3 Hemmung und erhöht die Neurogenese, indem es die MAP-Kinasen beeinflusst.	232, 233
Obst, Gemüse (rot, violett, blau) Arola-, Holunder-, Blau-Heidelbeere, etc.	Anthocyane (Flavonoide) z. B. oligomere Proanthocyanidine (OPC), Delphinidin	Anthocyane verbessern den oxidativen Stress, indem sie die Produktion von freien Radikalen und die Lipidperoxidation verringern, die Synthese von Prostaglandinen durch Hemmung der COX reduzieren, die Aggregation von phosphoryliertem Tauprotein verringern (Delphinidin, Cyanidin), die intrazelluläre $Ca2^{+}$-Konzentration senken und die Caspase-3 hemmen und so die Apoptose der Nervenzellen verringern.	233, 234
Knoblauch	Allicin, andere bioaktive Verbindungen	Knoblauch hat viele Verbindungen, die Entzündungen und Oxidation verringern und den Schutz der Nerven gewährleisten	235
Hülsenfrüchte	Polyphenole, Peptide, Saponine und Carotinoide	Zu den wichtigsten Mechanismen der Wirkung gehören die Interaktion mit Zellmembranrezeptoren und die Hemmung von Schlüsselenzymen	236
Hülsenfrüchte	B-Vitamine: B6/B9/B12	Reduziert Homocystein (s. auch Text)	237
Nüsse, Mandeln, Haselnuss, Walnuss	Phenolsäure, z. B. Kaffeesäure	Schützt die Zellen vor Aβ-induzierter Toxizität durch Abschwächung des intrazellulären Kalziumflusses und Verringerung der Tau-Phosphorylierung.	238
Nüsse, Mandeln, Haselnuss, Walnüsse	Nicht-Flavonoide, z. B. Lignane	Lignane mildern nachweislich die Aβ-induzierte Neurodegeneration, sie schützen vor oxidativem Stress, haben eine Anticholinesterase-Aktivität und hemmen pro-inflammatorische Signalwege.	239, 240
Grüner Tee, Weißtee unfermentiert	Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG)	Der medizinische Bestandteil von grünem Tee ist aufgrund seiner antioxidativen, entzündungshemmenden und Anti-Aging-Eigenschaften vielversprechend bei der Beeinflussung des Fortschreitens von AD.	254

Tab. 1 *bioaktive Substanzen in der Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen*

Nahrungsquelle	Bioaktive Bestandteile	Mechanismen und Wirkungen	Quelle
Nüsse, Mandeln, Haselnüsse und Walnüsse	Flavonoide, z. B. Quercetin/Rutin	vermindern die Aβ-induzierte Zytotoxizität, Proteinoxidation, Lipidperoxidation und Apoptose in primären Hippocampus-Kulturen.	239, 241
Olivenöl	Oleuropein	Oleuropein ist ein glykosyliertes Seco-Iridoid mit starkem antioxidativem Potenzial. Es schützt Nervenzellen vor Neurotoxin-induzierter Apoptose. Es kann den Aβ-Spiegel senken und seine Aggregation verhindern, indem es gleichzeitig die Expression der Glutaminylcyclase, einem Enzym, das an der Aβ-Synthese beteiligt ist, reduziert.	233, 242
Olivenöl	Oleocanthal	Es reduziert die Entzündung durch Hemmung der COX, die an der Synthese von entzündungsfördernden Eicosanoiden beteiligt ist. Studien haben gezeigt, dass es die Aβ-Aggregation reduzieren und deren Abtransport aus dem Gehirn modulieren kann.	233, 242
Paprika	Capsaicin	Zehn Studien haben gezeigt, dass Capsaicin die Tau Deposition, Apoptose und synaptische Dysfunktion abschwächt.	243
Sojaprodukte	Genistein	Es reduziert den oxidativen Stress, indem es die Synthese reaktiver Sauerstoffspezies hemmt. Außerdem schützt Genistein die Mitochondrien, indem es das Verhältnis von reduziertem zu oxidiertem Glutathion erhöht und 8-Oxo-2´-Desoxyguanosin, ein Marker für mitochondriale-DNA-Schäden, reduziert. Es vermindert die Apoptose durch Hemmung der Caspase-3-Aktivität und verbessert die Entzündung durch Reduzierung der TNF-α Spiegel und der NF-κB-Aktivierung. Genistein kann als β-Sekretase-Inhibitor und β-Sekretase Promotor wirken. So verringert es die Aβ-Synthese und die senile Plaquebildung.	233, 244
Gewürze	Zimt, Ingwer, Pfeffer, Safran	Unterdrücken Entzündungsprozesse, wirken als Antioxidantien, hemmen Acetylcholinesterase und Aβ-Aggregation.	245
Curcuma	Curcumin	Kurkuma Verhindert die A-Aggregation, schützt Neuronen vor toxischen Einflüssen, verbessert synaptische Funktionen.	246
Gemüse, Kreuzblütler	Isothiocyanate: u.a. Sulforaphan	Isothiocyanate wirken als Antioxidantien. Sie haben auch eine entzündungshemmende Wirkung. Darüber hinaus unterdrücken einige Isothiocyanate wirksam die Acetylcholinesterase-Aktivität und verlängern so die Halbwertszeit von Acetylcholin, einem Neurotransmitter, dessen Konzentration bei Patienten mit Alzheimer in der Regel erniedrigt ist *[247]*.	233, 247
grünes Blattgemüse	B-Vitamine 6/9/12, Lutein, Phyllochinon	Senkung von Homocystein *[137]*; Lutein: antioxidative, entzündungshemmende Eigenschaften *[248]*	137, 248, 249
Samen, Körner	Phenolsäuren	Antioxidative Aktivität, entzündungshemmende Aktivität, antimikrobielle Aktivität	250
Hopfenextrakt, Sauerdatteln	Garciniellipton	Hopfenextrakte und Sauerdatteln verringern die Aβ-Produktion in kultivierten Zellen aufgrund einer Hemmung der γ-Sekretase-Aktivität und verhindern Lern- und Gedächtnisstörungen sowie die Aβ-Ablagerungen bei Mäusen.	253

Tab. 2 *bioaktive Substanzen in der Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen*

gelegt werden, die diese bioaktiven Substanzen enthalten. Da die Wirksamkeitsnachweise in erster Linie auf Laborstudien in vivo und in vitro beruhen, sind die Ergebnisse eher suggestiv als endgültig. Im Weiteren soll auf weniger bekannte sekundäre Pflanzenstoffe näher eingegangen werden, die ein großes Potential für die Therapie und/oder Prävention von neurodegenerativen Erkrankungen aufweisen. Die Auswahl ist willkürlich.

Berberin

Berberin ist ein natürliches Alkaloid und wird seit Jahrhunderten in der ayurvedischen und der traditionellen chinesischen Medizin eingesetzt *[255]*. Berberin wird aus den Wurzeln und der Rinde bestimmter Pflanzen wie Berberis, Coptis und Phellodendron gewonnen *[256]*. Die vielfältigen Wirkungen von Berberin und sein Potenzial zur Behandlung zahlreicher Krankheiten wurden ausführlich untersucht. Es wirkt u. a. antibakteriell *[257]*, entzündungshemmend *[258]*, antidiabetisch *[259]*, als Antiadipositum *[260]* und antidementiv *[261–263]*. Die beste Erklärung für diese Wirkungen ist natürlich das polypharmakologische Wirkprinzip, das bei multifunktionalen Naturstoffen wie Berberin, aber auch z. B. Resveratrol, Sulforaphan und Curcumin offensichtlich ist *[264]*. Ein wesentlicher Mechanismus, auch in der Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, scheint die Induktion der Mitophagie zu sein. Die mitochondriale Dysfunktion, die durch ein beeinträchtigtes Membranpotential eine erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und eine dysregulierte Atmungskapazität aufweist, kennzeichnet, wie schon zuvor ausgeführt, NDD *[265–267]*. Die Induktion der Mitophagie stellt einen vielversprechenden Weg

für therapeutische Interventionen dar, da sie die selektive Entfernung geschädigter Mitochondrien erleichtert und die Aufrechterhaltung eines gesunden Mitochondrienpools innerhalb der Zellen fördert *[268]*. Im Mausmodell induziert Berberin Mitophagie über eine Aktivierung der Adenosin-Monophosphat-aktivierten Protein kinase (AMPK), welche wiederum einen Einfluss auf die mTORC1 Aktivität hat *[269]*. Berberin hat in verschiedenen Tiermodellen von ZNS-Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Schlaganfall und sogar Depression oder Angstzuständen robuste neuroprotektive, antiapoptotische, entzündungshemmende und antioxidative Eigenschaften gezeigt *[270–274]*. Wie bereits erwähnt ist Berberin bekannt für seine insulinotrope und antiadipöse Wirkung. Aber auch für seine entzündungshemmende Rolle und seine Fähigkeit, T-Zell-Funktionen zu regulieren. Dies möglicherweise als Ergebnis seiner starken DPP-IV-hemmenden Aktivitäten *[275–280]*. Das Alkaloid ahmt die Bioaktivität von Insulin nach und bewahrt auf natürliche Weise den GLP-1-Abbau (natürlicher GLP-1 Agonist), was zu einer Gewichtsabnahme führen kann, ähnlich wie Semiglutide *[279, 281]*. So kann Berberin sowohl als DDP-IV Antagonist, wie auch als GLP-1-Agonist angesehen werden. Berberis-Extrakte haben gezeigt, dass sie die Acetylcholinesterase-Aktivität hemmen, die Verarbeitung des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) in Richtung des nicht-amyloidogenen Weges steigern und die Aβ-Clearance in Tier- und In-vitro-Modellen der Alzheimer-Krankheit erhöhen, was die mögliche therapeutische Rolle in der Alzheimer-Pathologie untermauert *[282–284]*. Kürzlich hat eine Studie auch gezeigt, dass Berberin die Demyelinisierung und den Verlust der neurophysiologischen Funktion im EAE-Modell der MS unterdrückt, wahrscheinlich über einen Mechanismus, der den Sphingosinkinase-1/Sphingosin-1-Phosphat-Weg einbezieht *[285]*. Berberin moduliert die Alzheimer-Krankheit darüber hinaus auch durch die Regulierung der Darmmikrobiota, das Mikroenvironment des Darmes, die Wiederherstellung der Darmbarriere und somit des Gleichgewichts zwischen Gehirn- und Darmachse *[286]*. Leider ist auch hier die Bioverfügbarkeit nach oralen Einnahmen gering und kann zu gastrointestinalen Beschwerden führen. Ein Ausweg aus diesem Dilemma stellt die Darreichungsform als lipolyophilisierte Schmelztablette dar, welche den Gastrointestinaltrakt ausspart. So kann Berberin direkt in den Blutkreislauf gelangen. Nachteil ist sein sehr bitterer Geschmack.

Gastrodin

Gastrodin (GAS), das phenolisches Glucosid aus dem Rhizom der Orchidee Gastrodia elata Blum, weist ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten auf. Es verdichten sich die experimentellen und klinischen Hinweise darauf, dass GAS neuroprotektive, entzündungshemmende, antioxidative, antiapoptotische, antidiabetische, antieplieptische, schmerzlindernde (Migräne) und sogar antitumorale Wirkungen aufweist. Gastrodin (GAS) entfaltet antioxidative, entzündungshemmende und anti-apoptotische Wirkungen in Gehirnzellen unter anderem über die Aktivierung von NRF2 *[287]*. Der Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (NRF2) ist ein Transkriptionsfaktor, der die zelluläre Abwehr gegen toxische und oxidative Einflüsse durch die Expression von Genen reguliert, die an der Reaktion auf oxidativen Stress und der Entgiftung beteiligt sind. NRF2 reguliert den Stoffwechsel. NRF2 regelt die Expression von Genen hoch, die an der Glykolyse, dem Glykogenstoffwechsel, dem Pentosephosphatweg, dem Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel, dem Aminosäurestoffwechsel, der Nukleotidbiosynthese, der Glutaminolyse, der Fettsäuresynthese, dem Häm-Stoffwechsel und der Glutathionsynthese und -verwertung beteiligt sind. Im Gegensatz dazu reguliert NRF2 die Expression von Genen, die an der Gluconeogenese beteiligt sind, herunter. Insbesondere in Tiermodellen der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit sowie der zerebralen Ischämie schützt GAS vor neuronalen Schäden und verbessert die kognitiven Funktionen. So konnte gezeigt werden, das GAS im Tiermodell die durch die proinflammtorische M1-Mikroglia vermittelte Entzündungsreaktion durch Stimulierung des Kernfaktors Peroxysom-Proliferator-aktivierten Rezeptor γ (PPARγ) und Hemmung der NF-κB-Aktivierung regulieren kann *[288]*. Dies wird durch weitere Studien unterstrichen, in denen GAS durch Aktivierung der antiinflammatorischen M2 Mikroglia und Modifizierung des TLR4/TRAF6/NF-κB-Signalwegs und der Stat3-Phosphorylierung die Neuroinflammation unterdrückt *[289, 290]*. Auch das NLRP3 Inflammasom wird, neben NF-kB, durch Gastrodin im ZNS gehemmt und verhindert so die Aktivierung von Zytokinen, wie IL-1ß *[291,292]*. Zudem ist GAS im Mausmodell in der Lage, den Phänotyp der Mikroglia von einem pro-inflammatorischen in einen anti-inflammatorischen (Arg1+) Typ umzuwandeln und somit eine LPS-Toll-like Rezeptor (TLR) 4 vermittelte Entzündung zu hemmen *[293]*. Die Hemmung der LPS vermittelten Neuroinflammation gelingt GAS auch durch die Herabregulierung der miRNA-107–3p. GAS kann so die Expression der Karyopherin Subunit Alpha1 (KPNA1) und den Jak/STAT-3 Signalweg herunterregulieren, welches die Produktion von Entzündungsmediatoren reduziert und damit die Entzündungsreaktion lindert *[294]*. GAS übt über die Regulierung des Notch-Signalweges eine duale Wirkung auf Astrozyten aus *[295,296]*. Es schützt die Astrozyten vor pro-inflammatorischen Faktoren und fördert gleichzeitig die Sekretion neurotropher Faktoren durch Astrozyten. Dies konnte in einer weiteren Studie bestätigt werden, in der Gastrodin den pro-inflammatorischen Notch Signalweg her-

unterregulierte, bei gleichzeitiger Aktivierung von antiinflammatorisch wirkenden Histon-Decarboxylasen (HADCs), wie Sirtuin 3 *[297]*. Diese Ergebnisse konnten auch in Mikrogliazellen bestätigt werden *[295,296]*. Neben dem Notch-Signalweg spielen somit auch Sirtuine in der Regulation der Mikroglia-Aktivierung eine große Rolle. Gastrodin reguliert über den PI3K/AKT-Signalweg Sirt3 in aktivierten Mikrogliazellen und wirkt so entzündungshemmend und anti-apoptotisch. Darüber hinaus konnte Gastrodin die Phosphorylierung von FOXO3 fördern und die ROS-Produktion in LPS-aktivierten BV-2-Mikroglia hemmen *[298]*. FOXO3, p53 und Sirtuine stellen ein System dar, welches vor allem im Hungerzustand aktiviert wird und Zellen durch Hochregulation der Superoxiddismutase und Katalase vor oxidativem Stress schützen können. Hinsichtlich der Polarisierung von Mikrogliazellen (M1 vs. M2) spielt das Renin-Angiotensin-System (RAS) im ZNS eine wichtige Rolle *[299]*. Gastrodin fördert die Hochregulierung von Sirtuin 3 (Sirt3) und die Herunterregulierung von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat-Oxidase-2 (NOX-2) nach Ischämie-Hypoxie in aktivierten Mikrogliazellen. Dies erfolgt über Angiotensin Rezeptoren, was auf eine mögliche molekulare Verbindung zwischen RAS und Sirt-3-Überlebensgenen hinweist *[300, 301]*. Interessanterweise hat GAS, wie Berberin und Melatonin, auch einen Einfluss auf die Mikrobiom-Darm-Hirn Achse. GAS verminderte die Neuroinflammation im Mausmodell durch Veränderung des Darm-Mikrobioms und führte so zu einer gesteigerten kognitiven Leistungsfähigkeit *[302]*. Auf dem Boden dieser Erkenntnisse scheint Gastrodin für die Behandlung von neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen hervorragend geeignet. Zudem besitzt Gastrodin eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit nach oraler Zufuhr.

Scutellarin

Das Flavonoid Scutellarin ist weit verbreitet in Scutellaria baicalensis (Baikal Helmkraut) und Calendula officinalis (Ringelblume). Scutellarin wird aufgrund seiner entzündungshemmenden, antioxidativen und gefäßerweiternden Wirkung häufig in der klinischen Behandlung von zerebralen Ischämien eingesetzt. Das Hauptmerkmal der zerebralen Ischämie besteht, wie auch bei neurodegenerativen Erkrankungen darin, dass sich die Mikroglia im Gehirn von einer ruhigen, verzweigten Morphologie zu einer aktivierten, unverzweigten, amöboiden Morphologie hin entwickelt. Dies wird begleitet von einer Freisetzung einer großen Anzahl von Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), Inter-Leukin-1 beta (IL-1β), induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), ROS und anderen Entzündungsmediatoren, wodurch lokale Entzündungen und neuronale Schäden verschlimmert werden *[303, 304]*. Die hierbei beteiligten Signaltransduktionswege wurden klar definiert. Chen et al. *[305]* fanden heraus, dass Scutellarin die phosphorylierte c-Jun N-terminale Kinase (p-JNK) sowie die phosphorylierte p38-Mitogen-aktivierte Proteinkinase (p-p38 MAPK) im peripheren Blut hemmte und die Entzündung in der Mikroglia herunterregulierte. Auch hier erfolgte dies über Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPKs). Durch Stress aktivierte Proteinkinasen, wie JNK und p38, können die Expression von FOXO3 stimulieren. Dies wiederum führt zu vermindertem Zellwachstum und verminderter Zellteilung, unter anderem durch Inhibierung von Akt/PKB. Die Zelle geht in den Zustand der Quieszenz. Darüber hinaus kann Scutellarin auch das Expressionsniveau der extrazellulären signalregulierten Kinase1/2 (ERK1/2) signifikant hochregulieren, welche neuroprotektiv wirken. NIU *[306]* und andere simulierten eine hypoxisch-ischämische Erkrankung (HIE) bei neugeborenen Ratten, indem sie primäre zerebrale Kortikalneuronen unter hypoxischen Bedingungen und Glukosemangel kultivierten. Scutellarin hemmte den neuronalen Zelltod und förderte die axonale Elongation von Neuronen und linderte so die durch HIE verursachte langfristige Nervenschädigung. Eine andere Studie ergab, dass Scutellarin die G-Cyclase (GC) aktivieren und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) durch endotheliales Stickstoffmonoxid (NO) produzieren kann, wodurch der cGMP-abhängige Proteinkinase-Signalweg (PKG) reguliert wird *[307–309]*. PKG ist ein leistungsstarker Regulator des Gefäßtonus. Aktiviertes PKG induziert die Phosphorylierung des vasodilatatorisch stimulierten Phosphoproteins (Vasp), welches wiederum nachgeschaltete Ionenkanäle aktiviert und eine endothelabhängige Vasodilatation auslöst *[310, 311]*. DENG et al. fanden in einem Mausmodellen heraus, dass Scutellarin oxidative Stressschäden reparieren kann *[312]*. Meng et al. konnten zeigen, dass Scutellarin die MAPK, die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), den Hypoxie-induzierbaren Faktor-1 (HIF-1) und andere Signalwege reguliert und so, neben einer Vasorelaxation, auch entzündungshemmende und antioxidative Wirkungen ausübt *[313]*. Durch Netzwerkpharmakologie und experimentelle Validierung fanden Jia et al. *[314]* heraus, dass Scutellarin den JAK2/STAT3-Signaltransduktionsweg in Astrozyten aktiviert. Scutellarin entfaltet seine antioxidative, entzündungshemmende und neuroprotektive Wirkung im ZNS auch durch die Aktivierung des PI3K/Akt-Signalwegs *[315]*. Zhang et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass die entzündungshemmende Wirkung auch durch die Hemmung des MAPK-NF-κB (p38, p65) Signalwegs vermittelt wird *[316, 317]*. Die M2-Mikroglia kann neuroprotektive Wirkungen ausüben und die Gewebereparatur fördern. Scutellarin fördert direkt die Polarisation der Mikroglia zu M2-Mikrogliazellen und deren Expression neurotropher Faktoren *[318]*. Die

protektive Wirkung wurde auch hier durch die Hemmung der JNK- und p38-Signalwege hervorgerufen. Die Polarisation der M2-Mikroglia erfolgt auch durch Aktivierung des ERK1/2-Signalwegs. Darüber hinaus kann Scutellarin auch akute alkoholische Hirnschäden lindern, indem es die Aktivität antioxidativer Enzyme stimuliert und die Expression syndromaler Faktoren hemmt *[319]*. Durch seine pleiotropen Eigenschaften ist Scutellarin ein sekundärer Pflanzenstoff mit viel Potential in der Behandlung und Prävention neurodegenerativer Erkrankungen.

Neurodegeneration und neuronale Stammzellen (NSC) – Einfluss der Hormon-Achse und Cannabinoide

Neuronen gelten als nicht proliferierende Zellen. Neuronale Stammzellen sind jedoch in bestimmten Bereichen des erwachsenen Gehirns noch vorhanden, obwohl ihre Proliferation mit dem Alter abnimmt. Wie bei anderen Zellen auch, werden ihre Vermehrung und Differenzierung durch verschiedene Mechanismen moduliert. Diese Mechanismen bilden die Grundlage für Strategien, die neuronale Proliferation und Differenzierung zu induzieren, und die potenzielle therapeutische Anwendungen für NDD bieten. Die häufigsten dieser Krankheiten sind die Parkinson-Krankheit und die Alzheimer-Krankheit, die mit der Bildung von β-Amyloid (Aβ)-Aggregaten einhergehen, die eine Verringerung der Zahl der Neuronen verursachen. Die neuronale Proliferation und Differenzierung wird im Allgemeinen durch verschiedene Wachstumsfaktoren wie den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 (FGF2), den transformierenden Wachstumsfaktor alpha (TGFα) und den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) reguliert *[320–323]*. Die Produktion von EGF und FGF2 ist bei älteren Menschen anders als bei jüngeren. Außerdem zeigen sie eine hohe Korrelation mit der Expression von Proliferationsmarkern in Stammzellen. Aber auch der insulinähnliche Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) und der glial-derived neurotrophic factor (GDNF) können die Proliferation von Neuronen induzieren *[324]*. Auf der anderen Seite können p16 INK4a (ein Protein, welches den Zellzyklus reguliert), Interleukin (IL)-6 und TGF-α1 in die entgegengesetzte Richtung fungieren und die Proliferation von Neuronen hemmen *[325, 326]*. EGF, FGF, NGF, Östrogene und Liganden von G-Protein-Rezeptoren (GPCRs) regulieren die Neurogenese durch Aktivierung der mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) *[327]*. Fettsäuren, Cholesterin und Steroidhormone spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung der Proliferation und Differenzierung von NSC. Linolsäure und Alpha-Linolensäure können beispielsweise die Proliferation und Differenzierung embryonaler NSCs fördern *[328]*. Im ZNS, genauer gesagt in der Großhirnrinde, dem Hippocampus und der Amygdala, wird Cholesterin in Pregnenolon umgewandelt. Darüber hinaus wird es auch in Neuronen und Gliazellen synthetisiert. Pregnenolon-Derivate hemmen den GABAA-Rezeptor in Neuronen der Großhirnrinde von neugeborenen Ratten *[329]*. Pregnenolon selbst hat wachstumsstimulierende Eigenschaften in neuronalen Zellen (über eine Interaktion mit dem Mikrotubuli assoziierten Protein 2 (MAP2)) und neuroprotektive Eigenschaften (Schutz vor neurotoxischer Kainsäure – einem pflanzlichen Strukturanalogon von Glutaminsäure – im Hippocampus). Pregnenolon-Metaboliten wiederum stimulieren die Produktion neuer Myelinscheiden, induzieren die Zellproliferation und die Neurogenese in menschlichen NSCs und im Hippocampus der Ratte, und ein Derivat, Dehydroepiandrosteron (DHEA), erhöht die Anzahl neuer Neuronen der Ratte im Gyrus dentatus *[330]*. Die Studien über die Auswirkungen von Pregnenolon auf die Proliferation und Differenzierung von NSC zeigten, dass erhöhte Konzentrationen von Pregnenolon die Lebensfähigkeit von NSC erhöhten. Pregnenolon erhöhte die Anzahl der Neurosphären und Zellen, wie durch Brdu-Markierung nachgewiesen wurde. Im Prozess der Differenzierung der NZG unter niedrigen Pregnenolon-Dosen durchlaufen die Zellen zunächst den Zustand unreifer Oligodendrozyten, bevor sie zu reifen MBP+-Zellen werden. Die Wirkung verschiedener Konzentrationen der Prüfsubstanz auf die astrogliale und neuronale Differenzierung wurde ebenfalls getestet. Bei Konzentrationen von 15 μmol/L nahm die Zahl der Astrozyten ab, während bei höheren Dosen die Zahl der Neuronen, die anhand von Beta-3+-Tubulin-Zellen untersucht wurden, deutlich zunahm *[330]*. Die Auswirkungen des Steroids Pregnenolonsulfat auf die Neurogenese wurden ebenfalls bei jungen und alten Ratten in vivo untersucht. Es wurde festgestellt, dass die Infusion von Pregnelolonsulfat die Neurogenese und die Expression von polysialylierten (PS-) Formen des neural cell adhesion molecule (CD56,NCAM), PSA-NCAM, im Gyrus dentatus der Ratte stimuliert *[331]*. Preg-S förderte die Produktion neuer Neuronen im Hippocampus. Diese Auswirkungen auf die Plastizität des Hippocampus werden durch die Modulation des GABAA-Rezeptorkomplexes auf den Neuroblasten des Hippocampus vermittelt *[86]*. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Preg-S neugeborene Neuronen einen Überlebensschutz bietet. Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist ein weiteres Derivat, das die Zahl der neu gebildeten Neuronen erhöht und die hemmende Wirkung von Corticosteron auf die Proliferation von Neuronenvorläufern antagonisiert *[332, 333]*. Der Wirkmechanismus besteht darin, dass Pregnenolon mit Astrozyten-Zelloberflächenrezeptoren interagiert, um die Produktion verschiedener Astrozyten-Subtypen zu induzieren, die an Entzündungen im Nervensystem beteiligt sind. Pregnenolon moduliert die Transkription der Notch1- und Pax6-Gene *[334]*. Eine verstärkte

Transkription dieser Gene wird mit einer verstärkten neuronalen Differenzierung in Verbindung gebracht. Es wurde berichtet, dass die Hemmung von Notch1 die neuronale Differenzierung bei erwachsenen Nagetieren verringert, was auf eine wichtige Rolle bei der Neurogenese hindeutet, und gleichzeitig die Erhaltung von Stammzellen im Hippocampus beeinträchtigt. Das Signalmolekül Pax ist ebenfalls an der neuronalen Musterung und Neurogenese beteiligt und wird durch den Notch1-Signalweg gefördert *[335, 336]*. Aus dem bisher gesagten ergibt sich logischerweise, die Hormon-Achse, und dies nicht nur bei Frauen, im Rahmen eines ganzheitlichen Therapieansatzes im Blick zu behalten, um ggf. frühzeitig interventionell durch hormonelle Substitution oder bioidentische Hormontherapie tätig zu werden.

Im Zusammenhang mit neuronalen Stammzellen sollten auch Cannabiniode (CBD) und ihre Rezeptoren (CBD1R, CBD2R) nicht unerwähnt bleiben. Der Cannabinoidrezeptor 1 (CBD1R) z. B. ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPCR), der hauptsächlich in der Plasmamembran von Neuronen exprimiert wird und den neuronalen Stoffwechsel, die Aktivität und die Funktion stark reguliert *[337,338]*. Frühe Studien haben gezeigt, dass das Cannabis-Derivat δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) durch Hochregulierung des CB1-Rezeptors und Aufrechterhaltung der Mitochondrienfunktion eine neuroprotektive Wirkung entfalten kann *[339, 340]*. Die Verwendung von THC kann jedoch aufgrund seiner Nebenwirkungen wie Abhängigkeit, Psychoaktivität, Toleranz und Zytotoxizität eingeschränkt sein *[341]*. Auf der Suche nach anderen Verbindungen mit ähnlichen Wirkungen auf den CB1-Rezeptor wurde entdeckt, dass Arachidonyl-2-Chlorethylamid (ACEA) die mitochondriale CB1-Expression (mtCB1) in Neuronen und Hippocampusgewebe deutlich erhöht *[342]*. In vitro stellte ACEA die Lebensfähigkeit der Zellen wieder her, hemmte die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), reduzierte die Freisetzung von Laktatdehydrogenase (LDH) und verringerte die Apoptose, wodurch die mitochondriale Funktion verbessert wurde. In vivo verbesserte ACEA die neurologischen Ergebnisse, reduzierte die Anzahl der TUNEL-positiven Neuronen und verringerte die Expression von gespaltener Caspase 3, was seine anti-apoptotische Wirkung bestätigt. Darüber hinaus dämpfte die mtCB1-Aktivierung die Ca2+-induzierte neuronale mitochondriale Schädigung *[342]*. Die Blockade des CBD1-Rezeptors durch z. B. Hämopressin blockiert diese Effekte zumindest teilweise *[343]*. Die Beeinflussung von Cannabinoidrezeptoren kann eine zentrale Rolle im Pathomechanismen neurodegenerativer Erkrankungen spielen. Diese Rezeptoren regulieren die Freisetzung von Neurotransmittern und die Stärke der Synapsen und werden bei Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit, Multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose, Parkinson-Krankheit und Chorea Huntington aktiviert und überexprimiert *[344]*. Wie bereits zuvor ausgeführt sind oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion die Hauptmerkmale degenerativer Hirnerkrankungen, so dass die Beeinflussung von ROS durch Canabinoide eine wichtige Rolle bei der Behandlung von neurodegenerativen ZNS-Erkrankungen spielen könnte *[345]*. Dies konnte insbesondere bei Morbus Parkinson *[346]*, Alzheimererkrankung *[347]*, und auch in Kombination mit Vitamin B12 *[348]* gezeigt werden. Mechanistisch könnte hierfür auch die Hemmung der Excitotoxiziät via CBR1 und eine durch CBR1 ausgelöste Hypothermie, sowie die M2 Polarisierung der Mikroglia via CBR2 *[349]* verantwortlich sein. Auch konnte gezeigt werden, dass Melatonin die Wirkung von Cannabinoiden unterstützt. In einer Studie in welcher Cannabinoide mit Melatonin und Ozon-Sauerstoff (O_3/O_2) kombiniert wurde, führte zu einer erhöhten Ansprechrate des Adenokarzinom des Pankreas unter einer Chemotherapie mit Gemcitabine *[350]*. Dies bestätigt erneut unsere Hypothese, dass ein multimodales Therapiekonzept generell effektiver ist als eine Monotherapie, insbesondere auch mit Blick auf eine Reduktion des oxidativen Stresses im ZNS *[351]*.

Ernährungsmodifikation als Interventionsstrategie

Eine antientzündliche Ernährung nach dem Glycoplan von „Mosetter-Prinzip", die arm an schlechten Kohlenhydraten und reich an wertvollen Proteinen und Fetten ist, unterstützt die Balance der Neurotransmitter positiv. Natural Eating fördert durch geeignete Ballaststoffe einen gesunden Darm mit Superfoods für den Energiestoffwechsel und das Gehirn und stellt die notwendigen Bausteine für eine erfolgreiche neurometabolische und psychische Gesundheit bereit. Weniger Zucker und ein moderater Langzeitblutzuckerwert sind entscheidend: je niedriger diese Werte, desto besser. Hyperglykämien, Insulinresistenz, Neuroinflammation, Ammoniak *[352]*, oxidativer Stress, AGE/RAGE und eine Aktivierung der O-GlcNAcase *[353]* belasten das Immunsystem, führen zu Entzündungen, mindern die Leistungsfähigkeit und hemmen die epigenetische Reparatur. Dinner-Canceling oder Mahlzeiten, die Eiweiß, Gemüse und Nüsse enthalten, in Kombination mit moderatem, abendlichem Sport können den Stoffwechsel effektiv ankurbeln. Dies unterstützt auch die physiologische Aktivität von Dopamin und Cortisol für morgendliche Wachheit und Tatendrang. Die Fähigkeit unserer Mitochondrien, auf Fettverbrennung umzuschalten, kann nach den Glycoplan-Regeln aktiviert und trainiert werden, und ist sicherlich auch abhängig von einer ausreichenden L-Carnitin Versorgung. Nachts dominiert die Fettverbrennung, was eine stabile Funktion von Melatonin,

Serotonin, GABA sowie Wachstums- und Sexualhormonen sicherstellt. Gleichzeitig regeneriert sich das Dopaminstoffwechselsystem, wobei die Sensitivität der Dopamintransporter und -rezeptoren zunimmt. Experten sind sich einig: Zucker, kurzkettige Kohlenhydrate und Transfette sollten besonders am Abend vermieden werden. Auch Fasten hat als kostengünstige, bequeme und nicht invasive Intervention das Potenzial für eine breite klinische Anwendung, um den Ausbruch neurodegenerativer Erkrankungen zu verzögern *[354–356]*. Die molekularen Mechanismen, die den therapeutischen Vorteilen des Fastens bei Alzheimer-Patienten zugrunde liegen, umfassen Faktoren wie Neuroinflammation, Insulinresistenz, mitochondriale Integrität (Mitohormesis), Zusammensetzung des Darmmikrobioms, Nervenregeneration, Autophagie und die Regulierung von Aβ- und Tau-Protein *[357–359]*.

Therapeutischer Einsatz von Monosacchariden bei NDD

Galaktose

Galactose hilft, viele Alzheimer-typische Symptome wie Gedächtnisverlust, Orientierungsschwierigkeiten und Unruhe zu lindern. Sie verbessert die Lern- und Gedächtnisfähigkeiten und stellt verlorengegangene kognitive Funktionen wieder her. Darüber hinaus optimiert Galactose den Gehirnstoffwechsel und die Energieversorgung. Galaktose wird gleichermaßen gut von Darm, Leber und Gehirn aufgenommen. Nach der Aufnahme über die Transportproteine GLUT1 und GLUT3 wird Galaktose intrazellulär durch den bekannten Leloir-Stoffwechselweg zu Glukose und schließlich zu ATP umgewandelt. Darüber hinaus stimuliert Galaktose die intestinale Ausschüttung von Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) und glucoseabhängigem insulinotropem Polypeptid (GIP), die beide die Insulinsekretion regulieren können. GLP-1 verbessert zudem über zentrale Mechanismen das Gedächtnis und die Lernfähigkeit. Galaktose hat auch eine regenerative Wirkung auf das Acetylcholin-Neurotransmitter-System im Nucleus Basalis Meynert. Eine ihrer Wirkungsweisen ist die Verbesserung der aeroben oxidativen Phosphorylierung und der mitochondrialen Funktionen. Innerhalb des umfassenden Wirkspektrums der Galaktose sind die parallelen Effekte auf den peripheren und zentralen Energiestoffwechsel bemerkenswert. So verbessert Galaktose die Fettverbrennung in den Mitochondrien und kann die Gewichtsregulation unterstützen. Die positiven Effekte von oral verabreichter Galaktose wurden durch die Induktion der Expression von GLUT3 gezeigt. Hierdurch kann ein intrazellulärer Energiemangel überwunden werden und überschüssige extrazelluläre Glukose insulinunabhängig über GLUT3 in die Zellen gelangen. Zudem ermöglicht die gleichzeitige Reduktion von Ammoniak und die Biosynthese von Aminosäuren über den Zitratzyklus die Überwindung der toxischen Ammoniakwirkungen. Neben diesen direkten Effekten fördert Galactose die Expression von GLP-1-Rezeptoren im Hippocampus und Hypothalamus, die neuroprotektiv wirken. Sie verbessert direkt den Energiestoffwechsel und wirkt zusätzlich indirekt neuroprotektiv, indem sie die Produktion von GLP-1 im Darm und die neuronalen GLP-1-Signalwege reguliert. Nach oraler Galaktose Gabe kommt es schnell zu einem Anstieg von GLP-1 im Serum *[377]*. Dies führt zu einer verbesserten Redox-Homöostase, erhöhter Insulinsensitivität, besserer Energieversorgung des zentralen Nervensystems und Reduktion von Neuroinflammation. Darüber hinaus tragen diese GLP-1-Signale zur Regulierung der intestinalen Dysbiose, „leaky gut" und oxidativem Stress bei. Wie auch Cholezystokinin (CCK) führt GLP-1 sowohl zu einer Verbesserung der „Tight Junctions" im Darm, reduziert die Colitis, hemmt die Verringerung der dopaminergen Neuronen und die Anhäufung von α-Synuclein-Oligomeren im Dickdarm in einem PD-Mausmodell *[361–367]*.

Mannose

Die Wirkungen von Mannose gegenüber rezidivierenden Harnwegs- und urogenitalen Infekten sind schon länger bekannt. Zudem zeigte die Gabe von Mannose gute Effekte auf die Regulation des Dünndarm-Dickdarm-Milieus und offensichtlich, vergleichbar wie beim Monosaccharid Galactose, gute präbiotische Wirkungen. Über die Ebenen der Darm-Urogenital-Schleimhaut- und Gehirn-Achse reduziert Mannose α-Synuclein Aggregationen und wirkt schützend auf Nerven- und Gliazellen. Mannose reduziert toxische Ablagerungen um periphere und zentrale Nervenzellen. 6–9 g Mannose pro Tag wirken sehr gut, wobei selbst langfristige Dosierungen bis 18 g/ag sicher sind.

Ribose

Ribose ist der essentielle Zucker für die Energieproduktion in den Mitochondrien. Sie bildet das Grundgerüst unserer Gene, DNA und RNA, und hat zahlreiche positive Effekte. Ribose verbessert die Herzfunktion, optimiert den Gehirnstoffwechsel, Steigert den Stoffwechsel in den Muskeln, erhöht die Trainingsleistung, verbessert die Mitochondrienfunktion, fördert den Regenerationsstoffwechsel und ist natürlich die Grundsubstanz für energiereiches ATP. Als 5-Ring-Zucker führt Ribose nicht zur Hyperglykämie, hat also einen niedrigen glykämischen Index. Da sie ein Monosaccharid (Einfachzucker) ist, muss sie im Darm nicht aufgespalten werden und wirkt stark antioxidativ. Energiemangel und mitochondriale Dysfunktionen sind die Hauptursachen für viele neurovegetative und neurologische Probleme. Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Kraftlosigkeit, chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS), myalgische Enzephalomyelitis (ME), Sym-

ptome von Multipler Sklerose (MS), schwache oder fehlerhafte Immunantworten, Ängste, Depressionen, Gedächtnisprobleme, Bewegungsstörungen und gestresste Muskeln sind klare Indikationen für den Einsatz von Ribose. Der Fünfring-Zucker Ribose ist ein fundamentaler Baustein des Lebens. Als Schlüsselsubstanz von RNA, DNA, den meisten Glykoproteinen und Glykolipiden, der Glykokalyx und den Signalantennen in den Zuckerstrukturen der Zellmembranen sowie des antioxidativen Schutzsystems und des ATP hat Ribose eine umfassende Wirkung auf nahezu alle Funktionsebenen des Organismus. Insbesondere für die Funktion der Mitochondrien und die ATP-Synthese spielt Ribose eine wichtige Rolle. In den Diensten der DNA- Danger Response, der epigenetischen Regulation und der DNA -Reparatur spielt die Poly-ADP-Ribosylierung zudem eine Schlüsselrolle *[368–371]*.

Darmgesundheit bei NDD

Dieses Thema soll hier nur kurz angerissen werden, da es sonst den Umfang der aktuellen Abhandlung sprengen würde. Ob seiner immensen Bedeutung wird diesem Thema aus diesem Grunde, auch in Verbindung mit der Myoreflextherapie und der KID (Kraft in der Dehnung) ein eigenes Kapitel in der Schriftenreihe OM & Ernährung gewidmet werden. Es sei hier nur so viel gesagt: Ein gesunder Darm formt eine harmonische Darm-Gehirn-Psycho-Achse. Unser gesundes Bauchgefühl basiert auf den Mikroorganismen und Bakterien im Darm. Prä- und Probiotika sind heute als essenziell für diese Regulation anerkannt. Die Gesundheit des Mikrobioms und der Darmflora ist die treibende Kraft und Fernsteuerung für unsere neuro-metabolische und Gehirn-Gesundheit, einen gesunden inneren Rhythmus und optimale Regeneration. Im Darm wird die Synthese von Melatonin, Serotonin, GABA, NPY, Kynureninsäure, SCFA wie Butyrat und NAD+ gesteuert, was das richtige Timing zwischen Beruhigung, Regeneration und hoher Leistungsfähigkeit sicherstellt. Gleichzeitig wird die Synthese von α-Synuclein und intestinalem β-Amyloid gehemmt. Durch gezielte Untersuchungen der Mikrobiom-Metabolom-Achse sowie Analysen von Darmprofilen und toxischen Metaboliten können belastende Lebensmittel identifiziert und vermieden werden. Individuelle Ernährungsaspekte können durch Konzepte wie die Reduktion von Zucker und Fruchtzucker, glutenfreie und kuhmilchfreie Phasen, sowie den verminderten Verzehr von Nachtschattengewächsen oder Fleisch berücksichtigt werden.

Ein gesunder Darm formt eine harmonische Darm-Gehirn-Psycho-Achse. Unser gesundes Bauchgefühl basiert auf den Mikroorganismen und Bakterien im Darm. Prä- und Probiotika sind heute als essenziell für diese Regulation anerkannt. Die Gesundheit des Mikrobioms und der Darmflora ist die treibende Kraft und Fernsteuerung für unsere neuro-metabolische und Gehirn-Gesundheit, einen gesunden inneren Rhythmus und optimale Regeneration. Im Darm wird die Synthese von Melatonin, Serotonin, GABA, NPy, Kynureninsäure, kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) und NAD^+ gesteuert. Dies setzt das richtige Timing zwischen Beruhigung, Regeneration und hoher Leistungsfähigkeit voraus. Gleichzeitig wird die Synthese von α-Synuclein und intestinalem β-Amyloid gehemmt. Probiotika und Präbiotika können die Darm-Neuro-Gehirn-Achse durch Signalwege der Mikrobiom-Metabolom-Kommunikation regulativ beeinflussen. Ihre Wirkungen umfassen antientzündliche und neuroreparative Prozesse sowie die Stärkung der Mitochondrien und des Autophagosoms. Präbiotika fördern zudem die Synthese von kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) wie Butyrat, Acetat, Inosin und Propionat *[372, 373]*. Eine Verbesserung der Homöostase von GIP, GLP-1, NPY und Melatonin, die Regulation der Signalwege des enterischen und vegetativen Nervensystems, die Verstoffwechselung von Aminosäuren sowie die Synthese von NAD^+, Butyrat, Biotin, Vitamin B3, Folsäure und kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) bieten wirksame Unterstützung. Wir empfehlen, verschiedene Prä- und Probiotika nach einem Rotationsprinzip zu verwenden. Dazu gehören Produkte wie Sakara, Omni Biotic, Curcumin, Boswellia und Symbiolact *[374]*.

Zusammenfassung

Die Spielregeln um die Entwicklung, Embryogenese, Morphogenese, Reifung, Migration, und Differenzierung von Nervenzellen und Gliazellen erscheint wundersam. Während genetische Anlagen sicher eine Hardware-Rolle spielen, entpuppten sich Umwelt induzierte und assoziierte Regulationsmuster und epigenetische Mechanismen als wegweisend für das Verständnis für die Pathogenese vieler Erkrankungen, insbesondere auch neurodegenerativer. Im Zusammenhang mit NDD bestimmt die funktionelle Anfrage, also die externe und interne Aktivierung, das Angebot an Nervenzellen, ihre Aktivitätsmuster, ihre Synchronisierungen und letztendlich ihr Überleben im Verbund von Nervennetzwerkschleifen und der extrazellulären Matrix. Dies insbesondere auch im Alter – das Gehirn ist wie die Muskulatur auch im Alter trainierbar. Ohne die selbigen ist eine neuronale Funktion nicht möglich und führt unweigerlich zu Funktionsstörungen und Neuroinflammation. Gekoppelt sind die Stimuli an eine ausreichende Energieversorgung, welche an eine regelrechte mitochondriale Funktion gebunden ist. Diese kann frühzeitig durch Stressreduktion und eine gesunde, ausgewogene Ernährung – nach Glykoplan – gefördert werden. Zudem

ist eine Zufuhr relevanter Substrate wie NAD+, NADH, Coenzym Q10, Kreatin und auch Acyl/L-Carnitin notwendig, um im Rahmen der OXHPOS und β-Oxidation das überlebenswichtige ATP zu generieren. Für Nervenzellen ist die Kommunikation essentiell. Dies bedingt stabile pH-Bedingungen in differenzierten Kompartimenten, Ladungsgradienten, Ionenkanälchen und, innerhalb dieser Felder, fein justierte Wachstumshormone, wie den BDNF und den NGF. Ihr Kontakt- und Bindeverhalten sowie ihre Signale an die Gen-Regulationsprozesse können als essenziell angesehen werden. Existenzielle Bausteine für jede Entwicklung sind die Spektren von Aminosäuren, die Verfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren (DHA) und dem Hormon Vitamin D3, alle Vitamine und Mineralstoffe und eine Serie an Monosacchariden für die Synthese der ECM, der Glykosaminoglykane (GAG's), der Proteoglykane (PG's), der Glykolipide, der Glykoproteine, des kollagenen Bindegewebes, der Zellmembranen (Phospholipide), der Gerinnungsfaktoren sowie einer regelrechten Gylykosylierung. Moderate Spiegel an Hypoxie induzierbarem Faktor 1-α (HIF1-α), eine stabile Redox-Balance, eine dynamische Homöostase und Hormesis können durch sekundäre Pflanzenstoffe, Melatonin, Vitamin D, Bewegung, Eustress (freie Vagus-Aktivitäten) und austachierte Spiegel an Cortisol, Insulin, IGF-1, IGF-2, IGFBP, Progesteron und Pregenolon generiert und präventiv sowie therapeutisch eingesetzt werden. Wie angesprochen zählt hierzu insbesondere auch ein stabiler circadianer Rhythmus mit der konsekutiven Regulation des glymphatischen Systems, von Neurotransmittern und Hormonen allen voran Melatonin, Serotonin und GABA. Hier nur angeschnitten, und in einer weiteren Folge der OM & Ernährung vertiefend diskutiert, spielen die verschiedenen Achsen im Körper (Hirn-Leber-Darm-Haut-Niere-Lunge), insbesondere aber stabile Darm-Gehirn-Signale und gut regulierte gastrointestinale Peptide (GIP), wie GLP-1, CCK, NPY, Substanz P, Ghrelin und Neurokinin eine wesentliche Rolle in der Hormesis des ZNS. Auch hier zeigen sich sekundäre Pflanzenstoffe, Prä- und Probiotika, Melatonin und die Ernährung als Triebfeder für Neuroregeneration und dem Neuroreprogramming sowie einer Reduktion der Neuroinflammation. Mit Blick auf die Neuroregenration und Neuromodulation konnte die Rolle eines dynamischen bioelektrischen Feldes über, und in der Zellmembran verankert, fein justierte Ionenkanäle, gap junctions (GJ's) und Connexine und deren Modifikation durch bioaktive Substanzen herausgestellt werden. Ebenso die Generierung eines antientzündlichen Stoffwechsels mit einem hormetischen metabolischen Profil. Zuletzt sei hervorgehoben, dass ein etwas mehr an „Bewegung" zu verbesserten Myokin-Signal-Kaskaden, einer Modulation wichtiger, im ZNS wirksamer Faktoren wie BDNF, AMPK, PGC-1A, IRISIN, Meteorin, GDNF, GDF, Lactat, METRNL führen. Soziale Kontakte und feste Beziehungsmuster sind in diesem Zusammenhang ebenso essentiell wie kreative Aktivitäten wie Ballspiel, Klettern, Musizieren, Tanzen, Malen, Schreiben, Singen – insbesondere in Gruppen. Es liegt somit auf der Hand, das in der Prophylaxe und Therapie von NDD monokausale Ansätze zum Scheitern verurteilt sind und nur eine frühzeitige multimodale Therapie mit wechselnden Interventionsstrategien (z. B. eine Schaukeltherapie mit bioaktiven Substanzen und Hormonen) zum Erfolg führen können.

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de

Dr. med. Matthias Kraft
76829 Landau/Pfalz | Deutschland
kraftmatthias@web.de

Literatur

[1] Neufeld LM, et al. Advancing nutrition science to meet evolving global health needs. Eur J Nutr. 2023;62(Suppl 1):1

[2] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? Nat Rev Neurol. 2021 Mar;17(3):157-172

[3] Ineichen BV, Okar SV, Proulx ST, Engelhardt B, Lassmann H, Reich DS. Perivascular spaces and their role in neuroinflammation. Neuron. 2022 Nov 2;110(21):3566-3581

[4] Mou Y. et al. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. Front Immunol. 2022 Apr 7;13:796288

[5] Chunduri A. et al. Gut-Brain Axis, Neurodegeneration and Mental Health: A Personalized Medicine Perspective. Indian J Microbiol. 2022 Dec;62(4):505-515

[6] Morais LH et al. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. Nat Rev Microbiol. 2021 Apr;19(4):241-255

[7] Rutsch A. et al. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. Front Immunol. 2020 Dec 10;11:604179

[8] Matsubara Y. et al. Organ and brain crosstalk: The liver-brain axis in gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases. Neuropharmacology. 2022 Mar 1;205:108915

[9] Teratani T. et al. The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut. Nature. 2020 Sep;585(7826):591-596
[10] Yang X. et al. Metabolic Crosstalk between Liver and Brain: From Diseases to Mechanisms. Int J Mol Sci. 2024 Jul 11;25(14):7621
[11] Schroeter CB et al. Crosstalk of Microorganisms and Immune Responses in Autoimmune Neuroinflammation: A Focus on Regulatory T Cells. Front Immunol. 2021 Oct 7;12:747143
[12] Yan M. et al. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. Signal Transduct Target Ther. 2023 Dec 6;8(1):443
[13] Ding JH et al. Role of gut microbiota via the gut-liver-brain axis in digestive diseases. World J Gastroenterol. 2020 Oct 28;26(40):6141-6162
[14] Hou Y. et al. NAD+ supplementation reduces neuroinflammation and cell senescence in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via cGAS-STING. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Sep 14;118(37):e2011226118
[15] Zhao Y. et al. NAD+ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1α pathway. J Neuroinflammation. 2021 Sep 16;18(1):207
[16] Won E. et al. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. Int J Mol Sci. 2021 Dec 28;23(1):305
[17] Dhapola R. et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. Inflammopharmacology. 2021 Dec;29(6):1669-1681.
[18] Gohel D, Singh R. Mitohormesis; Potential implications in neurodegenerative diseases. Mitochondrion. 2021;56:40
[19] Calabrese V. et al. Investigating hormesis, aging, and neurodegeneration: From bench to clinics. Open Med (Wars). 2024;19(1):20240986
[20] Vella LJ. et al. Focus on Extracellular Vesicles: Exosomes and Their Role in Protein Trafficking and Biomarker Potential in Alzheimer's and Parkinson's Disease. Int. J. Mol. Sci. 2016;17:173
[21] Gallego JJ. Et al. Plasma Extracellular Vesicles Play a Role in Immune System Modulation in Minimal Hepatic Encephalopathy. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:12335
[22] Xiong Y. et al. Emerging potential of exosomes for treatment of traumatic brain injury. Neural Regen. Res. 2017;12:19
[23] Izquierdo-Altarejos P. et al. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells reduce neuroinflammation in hippocampus and restore cognitive function in hyperammonemic rats. J. Neuroinflamm. 2023;20:1
[24] Yates AG. et al. In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo. J. Extracell.Vesicles 2022;11:e12190
[25] Krämer-Albers EM. Extracellular Vesicles at CNS barriers: Mode of action. Curr. Opin. Neurobiol. 2022;75:102569
[26] Yáñez-Mó M. et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. J. Extracell. Vesicles 2015;4:27066
[27] Cabrera-Pastor A. Extracellular Vesicles as Mediators of Neuroinflammation in Intercellular and Inter-Organ Crosstalk. Int. J. Mol. Sci. 2024;25:7041
[28] Rike WA, Stern S. Proteins and Transcriptional Dysregulation of the Brain Extracellular Matrix in Parkinson's Disease: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7435
[29] Amontree M. et al. Matrix disequilibrium in Alzheimer's disease and conditions that increase Alzheimer's disease risk. Front Neurosci. 2023;17:1188065
[30] Alberini CM. IGF2 in memory, neurodevelopmental disorders, and neurodegenerative diseases. Trends Neurosci. 2023;46(6):488-502
[31] Pascual-Lucas M. et al. Insulin-like growth factor 2 reverses memory and synaptic deficits in APP transgenic mice. EMBO Mol Med. 2014;6(10):1246-62
[32] Rike WA, Stern S. Proteins and Transcriptional Dysregulation of the Brain Extracellular Matrix in Parkinson's Disease: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7435 Amontree M, Deasy S, Turner RS, Conant K. Matrix disequilibrium in Alzheimer's disease and conditions that increase Alzheimer's disease risk. Front Neurosci. 2023;17:1188065
[33] Goodenough D.A.; Paul, D.L. Gap junctions. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2009;1:a002576.
[34] Sohl G. et al. Expression and functions of neuronal gap junctions. Nat. Rev. Neurosci. 2005;6:191
[35] Saez J.C.; Leybaert, L. Hunting for connexin hemichannels. FEBS Lett. 2014;588:1205
[36] Wang N. et al. Connexin mimetic peptides inhibit cx43 hemichannel opening triggered by voltage and intracellular Ca2+ elevation. Basic Res. Cardiol. 2012;107: 304.
[37] Simpson I. et al. Size limit of molecules permeating the junctional membrane channels. Science 1977;195:294
[38] Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2011;51(2):327
[39] Chen YY. Et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. J Transl Med. 2019;17(1):5
[40] Lee-Sarwar KA. et al. Metabolome-Microbiome Crosstalk and Human Disease. Metabolites. 2020;10(5):181
[41] Kraft M., Mosetter K. Melatonin – nur ein Schlafhormon oder doch mehr? OM&E 2024;186:F2
[42] Kraft M., Mosetter K., Pfeifer B. Melatonin – eine Option in der Tumortherapie? OM&E 2024;187:F34
[43] Carrillo-Vico A. et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. Endocrine 2005;27:189
[44] Pandi-Perumal SR. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? FEBS J. 2006;273:2813
[45] Manchester LC. et al. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. J. Pineal Res. 2015;59:403

[46] *Galano A. et al. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: A physicochemical examination. J. Pineal Res. 2011;51:1*

[47] *Reiter R.J. et al. Melatonin Mitigates Mitochondrial Meltdown: Interactions with SIRT3. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:2439*

[48] *Louzada PR. Et al. Taurine prevents the neurotoxicity of beta-amyloid and glutamate receptor agonists: Activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders. FASEB J. 2004;18:511*

[49] *Giusti P. et al. Neuroprotection by melatonin from kainate-induced excitotoxicity in rats. FASEB J. 1996;10:891*

[50] *Shukla M. et al. Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. Curr. Neuropharmacol. 2017;15:1010*

[51] *Alghamdi B.S. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. J. Neurosci. Res. 2018;96:1136*

[52] *Beni SM. et al. Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kappaB and AP-1. FASEB J. 2004;18:149*

[53] *Kabadi SV. et al. Posttreatment with uridine and melatonin following traumatic brain injury reduces edema in various brain regions in rats. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010;1199:105*

[54] *Lee EJ. et al. Delayed treatment with melatonin enhances electrophysiological recovery following transient focal cerebral ischemia in rats. J. Pineal Res. 2004;36:33*

[55] *Jimenez-Ortega V. et al. Cadmium-Induced Disruption in 24-h Expression of Clock and Redox Enzyme Genes in Rat Medial Basal Hypothalamus: Prevention by Melatonin. Front. Neurol. 2011;2:13*

[56] *Poliandri AH. In vivo protective effect of melatonin on cadmium-induced changes in redox balance and gene expression in rat hypothalamus and anterior pituitary. J. Pineal Res. 2006;41:238*

[57] *Princ FG. et al. Melatonin's antioxidant protection against delta-aminolevulinic acid-induced oxidative damage in rat cerebellum. J. Pineal Res. 1997;23:406*

[58] *Shaikh AY. et al. Melatonin protects bovine cerebral endothelial cells from hyperoxia-induced DNA damage and death. Neurosci. Lett. 1997;229:193*

[59] *Pablos MI. et al. Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen. J. Appl. Physiol. 1997;83:354*

[60] *Erol FS. et al. Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation: An experimental study. Neurosurg. Rev. 2004;27:65*

[61] *Jammoul M. et al. Melatonin: a Potential Shield against Electromagnetic Waves. Curr Neuropharmacol. 2022;20(3):648*

[62] *Liu J. et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2016;56:361*

[63] *Pandi-Perumal SR. et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Prog. Neurobiol., 2008;85(3):335*

[64] *Reiter RJ. et al. Neurotoxins: Free radical mechanisms and melatonin protection. Curr. Neuropharmacol. 2010;8:194*

[65] *Ferlazzo N et al. Is melatonin the cornucopia of the 21st century? Antioxidants (Basel Switzerland) 2020; 9(11):1088*

[66] *Suofu Y. et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(38):e7997*

[67] *Bélanger M. et al. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. Cell Metab. 2011;14:724*

[68] *Osellame LD. et al. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;26:711*

[69] *Annesley SJ. et al. Mitochondria in Health and disease. Cells. 2019;8:680*

[70] *Wang Y. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and the potential countermeasure. CNS Neurosci. Ther. 2019;25:816*

[71] *Gandhi S. et al. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. Oxid. Med. Cell Longev. 2012;2012:428010.*

[72] *Solleiro-Villavicencio H. et al. Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4+T Cells in Neurodegenerative Diseases. Front. Cell Neurosci. 2018;12:114*

[73] *Wilkins HM. et al. Mitochondria-Derived Damage-Associated Molecular Patterns in Neurodegeneration. Front. Immunol. 2017;8:508*

[74] *Teleanu DM. et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:5938*

[75] *Zhao H. et al. Frontal cortical mitochondrial dysfunction and mitochondria-related β-amyloid accumulation by chronic sleep restriction in mice. Neuroreport. 2016;27:916*

[76] *Kim SA. et al. REM-Sleep Deprivation Induces Mitochondrial Biogenesis in the Rat Hippocampus. In Vivo. 2022;36:1726*

[77] *Melhuish Beaupre LM. et al. Mitochondria's role in sleep: Novel insights from sleep deprivation and restriction studies. World J. Biol. Psychiatry. 2022;23:1*

[78] *Sakka L. et al. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck. Dis. 2011;128:309*

[79] *Jessen NA. et al. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. Neurochem. Res. 2015;40:2583*

[80] *Silver IA. et al. Energetic demands of the Na+/K+ ATPase in mammalian astrocytes. Glia. 1997;21:35*

[81] *Pellerin L. et al. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994;91:10625*

[82] *Magistretti PJ. et al. Lactate in the brain: From metabolic end-product to signaling molecule. Nat. Rev. Neurosci. 2018;19:235*

[83] *Naylor E. et al. Lactate as a biomarker for sleep. Sleep. 2012;35:1209*

[84] *Lundgaard I. et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2017;37:2112*

[85] Sun BL. et al. Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases. Prog. Neurobiol. 2018;163:118

[86] Tan DX. et al. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. Int. J. Mol. Sci. 2016;17:2124

[87] Ma K. et al. Mitophagy, Mitochondrial Homeostasis, and Cell Fate. Front. Cell Dev. Biol. 2020;8:467

[88] De Gaetano A. et al. Mitophagy and Oxidative Stress: The Role of Aging. Antioxidants. 2021;10:794

[89] Xiang J. et al. Melatonin-induced ApoE expression in mouse astrocytes protects endothelial cells from OGD-R induced injuries. Transl. Psychiatry. 2020;10:181

[90] Li Y. et al. Melatonin regulates Aβ production/clearance balance and Aβ neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. Biomed. Pharmacother. 2020;132:110887

[91] Pappolla MA. et al. Melatonin Treatment Enhances Aβ Lymphatic Clearance in a Transgenic Mouse Model of Amyloidosis. Curr. Alzheimer Res. 2018;15:637

[92] Reiter RJ. et al. Melatonin in ventricular and subarachnoid cerebrospinal fluid: Its function in the neural glymphatic network and biological significance for neurocognitive health. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2022;605:70

[93] Zhou Z. et al. Melatonin pretreatment on exosomes: Heterogeneity, therapeutic effects, and usage. Front Immunol. 2022;13:933736

[94] Feng ZY. et al. Effect of Melatonin for Regulating Mesenchymal Stromal Cells and Derived Extracellular Vesicles. Front Cell Dev Biol. 2021;9:717913

[95] Madani Neishaboori A. et al. Adipose tissue-derived stem cells as a potential candidate in treatment of Alzheimer's disease: A systematic review on preclinical studies. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(4):e00977

[96] Zhang Y. et al. Melatonin Engineered Adipose-Derived Biomimetic Nanovesicles Regulate Mitochondrial Functions and Promote Myocardial Repair in Myocardial Infarction. Front Cardiovasc Med. 2022;9:789203

[97] Cui Y. et al. Melatonin Engineering M2 Macrophage-Derived Exosomes Mediate Endoplasmic Reticulum Stress and Immune Reprogramming for Periodontitis Therapy. Adv Sci (Weinh). 2023;10(27):e2302029

[98] Kim YS. et al. Topical Administration of Melatonin-Loaded Extracellular Vesicle-Mimetic Nanovesicles Improves 2,4-Dinitrofluorobenzene-Induced Atopic Dermatitis. Biomolecules. 2021;11(10):1450

[99] Karamitri, A., Jockers, R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. Nat Rev Endocrinol 2019;15:105–125

[100] Novais AA. et al. Exosomes and Melatonin: Where Their Destinies Intersect. Front Immunol. 2021;12:692022.

[101] Liu W. et al. Extracellular vesicles derived from melatonin-preconditioned mesenchymal stem cells containing USP29 repair traumatic spinal cord injury by stabilizing NRF2. J Pineal Res. 2021;71(4):e12769

[102] Shao Y. et al. Extracellular Vesicle Content Changes Induced by Melatonin Promote Functional Recovery of Pancreatic Beta Cells in Acute Pancreatitis. J Inflamm Res. 2023;16:6397

[103] Liu W. et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway. Stem Cell Res. Ther. 2020;11:259

[104] Piekarska K. et al. Melatonin and TGF-β-Mediated Release of Extracellular Vesicles. Metabolites. 2023;13(4):575

[105] Li X. et al. Sleep Deprivation Promotes Endothelial Inflammation and Atherogenesis by Reducing Exosomal miR-182-5p. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(6):995

[106] Ozansoy M. et al. Melatonin affects the release of exosomes and tau-content in in vitro amyloid-beta toxicity model. J. Clin. Neurosci. 2020;73 237

[107] Wang K. et al. Melatonin enhances the therapeutic effect of plasma exosomes against cerebral ischemia-induced pyroptosis through the TLR4/NF-κB Pathway. Front. Neurosci. 2020;14:848

[108] von Schacky C. Importance of EPA and DHA blood levels in brain structure and function. Nutrients. 2021;13:1074.

[109] Wang H. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Versatile roles in blood pressure regulation. Antioxid. Redox Signal. 2021;34:800

[110] Crupi R. et al. Role of EPA in inflammation: Mechanisms, effects, and clinical relevance. Biomolecules. 2022;12:242

[111] Serini S. et al. Differential anti-cancer effects of purified EPA and DHA and possible mechanisms involved. Curr. Med. Chem. 2011;18:4065

[112] Zhang T.-T. et al. Health benefits of dietary marine DHA/EPA-enriched glycerophospholipids. Prog. Lipid Res. 2019;75:100997.

[113] Levi Y.F. et al. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood–brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: The OmegAD study. J. Intern. Med. 2014;275:428

[114] Dyall, S.C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. Front. Aging Neurosci. 2015;7:52

[115] Lenzi-Almeida KC. et al. Influence of omega-3 fatty acids from the flaxseed (Linumusitatissimum) on the brain development of newborn rats. Nutr. Hosp. 2011;26:991

[116] Chang CY. et al. Essential fatty acids and human brain. Acta Neurol. Taiwan. 2009;18:231

[117] Rocha DM. et al. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: A critical review. Sao Paulo Med. J. 2017;135:157

[118] Saleh RN., Minihane A.M. Fish, n-3 fatty acids, cognition and dementia risk: Not just a fishy tale. Proc. Nutr. Soc. 2022;81:27

[119] Chen CT. et al. Oxidation and rapid metabolism, but not uptake regulate brain eicosapentaenoic acid levels. Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids 2015;92:33

[120] Cole GM.; Frautschy, S. DHA May Prevent Age-Related Dementia. J. Nutr. 2010;140:869

[121] Green K. et al. Dietary Docosahexaenoic Acid and Docosapentaenoic Acid Ameliorate Amyloid- and Tau Pathology via a Mechanism Involving Presenilin 1 Levels. J. Neurosci. 2007;27:4385

[122] Zhang Y. et al. Intakes of fish and PUFAs and mild-to-severe cognitive impairment risks: A dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. Am. J. Clin. Nutr. 2015;103:330

[123] Assisi A. et al. Fish oil and mental health: The role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. Int. Clin. Psychopharmacol. 2006;21:319

[124] Dighriri IM. et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain functions: A systematic review. Cureus. 2022;14:e30091

[125] Welty F.K. Omega-3 fatty acids and cognitive function. Curr. Opin. Lipidol. 2023;34:12

[126] Kalue AV. et al. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D3. Biochemistry 2004;69:738

[127] Patel P. et al. Role of Vitamin D in Amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target? J. Chem. Neuroanat. 2017;85: 36

[128] Landel V. et al. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. J. Alzheimers Dis. 2016;53:419

[129] Morello M. et al. Vitamin D Improves Neurogenesis and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. Mol. Neurobiol. 2018;55:6463

[130] Littlejohns TJ. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology 2014;83:920

[131] Feart C. et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's Disease in older adults. Alzheimers Dement. 2017, 13, 1207

[132] Annweiler C. et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: A pre-post pilot study. Cogn. Behav. Neurol. 2012;25:121

[133] van Soest APM. et al. Concurrent nutrient deficiencies are associated with dementia incidence. Alzheimers Dement. 2024;20(7):4594

[134] Fairbairn P. et al. The effects of multi-nutrient formulas containing a combination of n-3 PUFA and B vitamins on cognition in the older adult: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2023;129:428

[135] Ostrakhovitch E., Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. Ageing Res. Rev. 2019;49:144

[136] Kowiański P. et al. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. Cell. Mol. Neurobiol. 2018;38:579

[137] Lipsky RH. et al. Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007;1122:130

[138] Mikkelsen K. et al. Cognitive decline: A vitamin B perspective. Maturitas. 2016;93:108

[139] Vogiatzoglou A. et al. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. Neurology. 2008;71:826

[140] Zhang DM. et al. Efficacy of vitamin B supplementation on cognition in elderly patients with cognitive-related diseases: A systematic review and meta-analysis. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2017;30:50

[141] Rathod RS. et al. Beneficial effects of omega-3 fatty acids and vitamin B 12 supplementation on brain docosahexaenoic acid, brain derived neurotrophic factor, and cognitive performance in the second-generation Wistar rats. Biofactors. 2015;41:261

[142] Rathod R. et al. A combined supplementation of vitamin B12 and n-3 polyunsaturated fatty acids across two generations improves nerve growth factor and vascular endothelial growth factor levels in the rat hippocampus. Neuroscience. 2016;339:376

[143] Rathod RS. et al. Effect of vitamin B12 and omega-3 fatty acid supplementation on brain neurotrophins and cognition in rats: A multigeneration study. Biochimie. 2016;128:201–208

[144] Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: Facts, doubts and unresolved issues. CNS Drugs. 2014;28:185–193.

[145] Nakazaki E. et al. Combined citicoline and docosahexaenoic acid treatment improves cognitive dysfunction following transient brain ischemia. J. Pharmacol. Sci. 2019;139:319

[146] Wu A. et al.Dietary strategy to repair plasma membrane after brain trauma: Implications for plasticity and cognition. Neurorehabil Neural Repair. 2014;28:75

[147] Wu A. et al. Curcumin boosts DHA in the brain: Implications for the prevention of anxiety disorders. Biochim. Biophys. Acta. 2015;1852:951

[148] Thomas J. et al. Dietary supplementation with resveratrol and/or docosahexaenoic acid alters hippocampal gene expression in adult C57Bl/6 mice. J. Nutr. Biochem. 2013;24:1735

[149] Giustina AD. et al. Lipoic Acid and Fish Oil Combination Potentiates Neuroinflammation and Oxidative Stress Regulation and Prevents Cognitive Decline of Rats After Sepsis. Mol. Neurobiol. 2020;57:4451

[150] Sharman MJ. et al. Assessment of diets containing curcumin, epigallocatechin-3-gallate, docosahexaenoic acid and α-lipoic acid on amyloid load and inflammation in a male transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Are combinations more effective? Neurobiol. Dis. 2019;124:505

[151] Kraft M. L-Carnitin in OM&E, 2020;120

[152] Kraft M. et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)--a randomized multicentre trial. Nutr J. 2012;11:52

[153] Crooks SA. et al. Carnitine levels and mutations in the SLC22A5 gene in Faroes patients with Parkinson's disease. Neurosci. Lett. 2018;675:116–119

[154] Saiki S. et al. Decreased long-chain acylcarnitines from insufficient β-oxidation as potential early diagnostic markers for Parkinson's disease. Sci. Rep. 2017;7:7328

[155] *Albillos SM. et al. Plasma acyl-carnitines, bilirubin, tyramine and tetrahydro-21-deoxycortisol in Parkinson's disease and essential tremor. A case control biomarker study. Parkinsonism Relat. Disord. 2021;91:167–172*

[156] *Lodeiro M. et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of L-carnitine in non-apolipoprotein E4 carriers at early stages of Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. 2014;41:223*

[157] *Kalaria R.N., Harik S.I. Carnitine acetyltransferase activity in the human brain and its microvessels is decreased in Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 1992;32:583*

[158] *Xu Y. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Adv. Clin. Exp. Med. 2017;26:333*

[159] *Bieber, L.L. Carnitine. Annu. Rev. Biochem. 1988;57:261*

[160] *Drosatos, K. et al. Cardiac lipotoxicity: Molecular pathways and therapeutic implications. Curr. Heart Fail. Rep. 2013;10:109*

[161] *Ferreira GC. et al. L-carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. Neurochem. Res. 2017;42:1661*

[162] *Samodelov SL. et al. L-carnitine co-administration prevents colistin-induced mitochondrial permeability transition and reduces the risk of acute kidney injury in mice. Sci Rep. 2024;14(1):16444*

[163] *Peterson S. et al. Is a normal Tsh synonymous with "Euthyroidism" in levothyroxine monotherapy? J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:4964*

[164] *An J. et al.. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Endocr J. 2016;63:885*

[165] *Saravanan P. et al. Psychological well-being in patients on 'Adequate' Doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57:577*

[166] *Louwerens M. et al. Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2012;167:809*

[167] *Watt T. et al. Which domains of thyroid-related quality of life are most relevant? Patients and clinicians provide complementary perspectives. Thyroid. 2007;17:647*

[168] *Plioplys A. et al. Amantadine and L-carnitine treatment of chronic fatigue syndrome. Neuropsychobiology. 1997;35:16*

[169] *Vermeulen R, Scholte H. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. Psychosom Med. 2004;66:276*

[170] *Smeland O. et al. Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice. Neurochem Int. 2012;61:100*

[171] *Packiasamy A. et al. Carnitine: A neuromodulator in aged rats. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2003;58:970*

[172] *Raij T, Raij K. Association between fatigue, peripheral serotonin, and L-carnitine in hypothyroidism and in chronic fatigue syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1358404*

[173] *Koeth RA. et al. γ-Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. Cell Metab. 2014;20:799*

[174] *Koeth RA. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19:576*

[175] *DiNicolantonio JJ. et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin. Proc. 2013;88:544*

[176] *Ussher JR. et al. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2013;231:456*

[177] *Guo Y. et al. A diet high in sugar and fat influences neurotransmitter metabolism and then affects brain function by altering the gut microbiota. Transl Psychiatry. 2021;11(1):328*

[178] *Bonvento G. et a. Imaging and spectroscopic approaches to probe brain energy metabolism dysregulation in neurodegenerative diseases. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017;37(6):1927*

[179] *Bessman SP., Carpenter CL. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. Annu. Rev. Biochem. 1985;54:831*

[180] *Hemmer W., Wallimann T. Functional aspects of creatine kinase in brain. Dev. Neurosci. 1993;15(3–5):249*

[181] *Harris RC. et al. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. Clin Sci. 1992;83:367*

[182] *Kreider RB, Stout JR. Creatine in health and disease. Nutrients. 2021;13:447*

[183] *Hultman E. Muscle creatine loading in men. J Appl Physiol. 1996;81:232*

[184] *Bonilla DA. et al. Metabolic basis of creatine in health and disease: a bioinformatics-assisted review. Nutrients. 2021;13:1238*

[185] *Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev. 2000;80:1107*

[186] *Hall M, Trojian TH. Creatine supplementation. Curr Sports Med Rep. 2013;12:240*

[187] *Wallimann T. et al. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. Amino Acids. 2011;40:1271*

[188] *O'Gorman E. et al. The role of creatine kinase in inhibition of mitochondrial permeability transition. FEBS Lett. 1997;414:253*

[189] *Xu CJ. et al. Phosphocreatine-dependent glutamate uptake by synaptic vesicles. A comparison with ATP-dependent glutamate uptake. J Biol Chem. 1996;271:13435*

[190] *Lawler JM. et al. Direct antioxidant properties of creatine. Biochem Biophys Res Commun. 2002;290:47*

[191] *Leem YH. et al. Creatine supplementation with exercise reduces α-synuclein oligomerization and necroptosis in Parkinson's disease mouse model. J Nutr Biochem. 2024 Apr;126:109586*

[192] *Yang L. et al. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. J Neurochem. 2009;109:1427*

[193] *Hass CJ. et al. Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial. Neurorehabil Neural Repair. 2007;21:107*

[194] *Li Z. et al. The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Eur Neurol. 2015;73:205*

[195] *Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling at a glance. J. Cell. Sci. 2009;122(Pt 20):3589*

[196] *Mao X. et al. Creatine supplementation upregulates mTORC1 signaling and markers of synaptic plasticity in the dentate gyrus while ameliorating LPS-induced cognitive impairment in female rats. Nutrients. 2021;13(8)*

[197] *Buford TW. et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2007;30:4:6*

[198] *Wallimann T. Introduction--creatine: cheap ergogenic supplement with great potential for health and disease. Subcell Biochem 2007:46:1*

[199] *Hespel P. et al. Opposite actions of caffeine and creatine on muscle relaxation time in humans. J Appl Physiol 2002;92(2):513*

[200] *Pulido SM. et al. Creatine supplementation improves intracellular Ca2+ handling and survival in mdx skeletal muscle cells. FEBS Lett 1998;439(3):357*

[201] *Kroemer G., Blomgren K. Mitochondrial cell death control in familial Parkinson disease. PLoS 2007;Biol 5(7). e206*

[202] *Vandenberghe K. et al. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. J Appl Physiol 1997;83(6):2055*

[203] *Adcock KH. et al. Neuroprotection of creatine supplementation in neonatal rats with transient cerebral hypoxia-ischemia. Dev Neurosci 2002;24(5):382*

[204] *Beal MF. Neuroprotective effects of creatine. Amino Acids (2011);40(5):1305*

[205] *Chaturvedi RK., Beal MF. Mitochondrial approaches for neuroprotection. Ann N Y Acad Sci 2008;1147: 5f*

[206] *Prass K. et al. Improved reperfusion and neuroprotection by creatine in a mouse model of stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2007;27(3):452*

[207] *Zhu S. / Li, M. / Figueroa, B.E. / Liu, A. / Stavrovskaya, I.G. / Pasinelli, P. / Beal, M.F. / Brown, R.H. et al. Prophylactic creatine administration mediates neuroprotection in cerebral ischemia in mice. J Neurosci 2004;24(26):5909*

[208] *Berneburg M. et al. Creatine supplementation normalizes mutagenesis of mitochondrial DNA as well as functional consequences. J Invest Dermatol 2005;125(2):213*

[209] *Lenz H.et al. The creatine kinase system in human skin: protective effects of creatine against oxidative and UV damage in vitro and in vivo. J Invest Dermatol 2005;124(2):443*

[210] *Sestili P. et al. Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. Free Radic Biol Med 2006;40(5):837*

[211] *Wallimann T. Bioenergetics. Dissecting the role of creatine kinase. Curr Biol 1994;4(1):42*

[212] *Brdiczka D. et al. The molecular structure of mitochondrial contact sites. Their role in regulation of energy metabolism and permeability transition. Biofactors 1998;8:235*

[213] *Berneburg M. et al. Creatine supplementation normalizes mutagenesis of mitochondrial DNA as well as functional consequences. J Invest Dermatol 2005;125(2):213*

[214] *Lenz H. et al. The creatine kinase system in human skin: protective effects of creatine against oxidative and UV damage in vitro and in vivo. J Invest Dermatol 2005;124(2)443*

[215] *Sestili P. Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. Free Radic Biol Med 2006;40(5):837*

[216] *Mallik B, Frank CA. Is creatine a CNS neurotransmitter? Elife. 2023;12:e91824*

[217] *Roschel H. et al Creatine Supplementation and Brain Health. Nutrients. 2021;13(2):586*

[218] *Forbes SC. et al. Effects of Creatine Supplementation on Brain Function and Health. Nutrients. 2022;14(5):921*

[219] *Candow DG. "Heads Up" for Creatine Supplementation and its Potential Applications for Brain Health and Function. Sports Med. 2023;53(Suppl 1):49-65*

[220] *Fišar Z, Hroudová J. CoQ10 and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. Antioxidants (Basel). 2024;13(2):191*

[221] *Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. Physiol Res. 2021;70(Suppl4):S683-S714*

[222] *Chini CCS et al. Evolving concepts in NAD+ metabolism. Cell Metab. 2021;33(6):1076*

[223] *Chagnot A, Montagne A. Connexins and blood-brain barrier: Beyond the gap. Neuron. 2023;111(22):3499*

[224] *Wilson N. et al.The autophagy-NAD axis in longevity and disease. Trends Cell Biol. 2023;33(9):788*

[225] *Amjad S. et al. Role of NAD+ in regulating cellular and metabolic signaling pathways. Mol Metab. 2021;49:101195*

[226] *Wang Q. et al. Homocysteine and folic acid: Risk factors for Alzheimer's disease-an updated meta-analysis. Front Aging Neurosci 2021;13:665114*

[227] *Grinan-Ferre C. et al. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. Ageing Res Rev 2021;67:101271*

[228] *Ding Q. et al. The epigenetic effects of coffee. Molecules 2023;28: 1770*

[229] *Chang W. et al. Protective effect of caffeic acid against Alzheimer's disease pathogenesis via modulating cerebral insulin signaling, beta-amyloid accumulation, and synaptic plasticity in hyperinsulinemic rats. J Agric Food Chem 2019;67:7684*

[230] *Morris MC. et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol 2003;60, 940*

[231] *Lu Z. et al. An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103, 642*

[232] Fantini C. et al.Vitamin D as a shield against aging. Int J Mol Sci 2023;24:4546
[233] Gezen-Ak D., Dursun E. Vitamin D, a secosteroid hormone and its multifunctional receptor, vitamin D receptor, in Alzheimer's type neurodegeneration. J Alzheimers Dis 2023;95:1273
[234] Grimmig B. et al Astaxanthin is neuroprotective in an aged mouse model of Parkinson's disease. Oncotarget 2018;9:10388
[235] Grodzicki W., Dziendzikowska K. The role of selected bioactive compounds in the prevention of Alzheimer's disease. Antioxidants (Basel) 2020;9:229
[236] Li D. et al. Health benefits of anthocyanins and molecular mechanisms: Update from recent decade. Crit Rev Food Sci Nutr 2017;57: 1729
[237] Tedeschi P. et al. Therapeutic potential of allicin and aged garlic extract in Alzheimer's disease. Int J Mol Sci 2022;23:6950
[238] Moreno-Valdespino CA.Bioactive proteins and phytochemicals from legumes: Mechanisms of action preventing obesity and type-2 diabetes. Food Res Int 2020;130:108905
[239] Hatzis CM. et al. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in Crete, Greece: A cross-sectional study. Nutr J 2006;5:5
[240] Sul D. et al. Protective effect of caffeic acid against beta-amyloid-induced neurotoxicity by the inhibition of calcium influx and tau phosphorylation. Life Sci 2009;84:257
[241] Gorji N. et al. Almond, hazelnut and walnut, three nuts for neuroprotection in Alzheimer's disease: A neuropharmacological review of their bioactive constituents. Pharmacol Res 2018;129:115
[242] Zhao X. et al. Total lignans of Schisandra chinensis ameliorates Abeta1-42-induced neurodegeneration with cognitive impairment in mice and primary mouse neuronal cells. PLoS One 2016;11:e0152772
[243] Ansari MA. et al. Protective effect of quercetin in primary neurons against Abeta(1-42): Relevance to Alzheimer's disease. J Nutr Biochem 2009;20:269
[244] Rodriguez-Morato J. et al. Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. Molecules 2015;20:4655
[245] Inyang D. et al. A systematic review of the effects of capsaicin on Alzheimer's disease. Int J Mol Sci 2003;24:10176
[246] Devi KP. et al. Molecular and therapeutic targets of genistein in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol 2017;54: 7028
[247] Mirmosayyeb O. et al. Possible role of common spices as a preventive and therapeutic agent for Alzheimer's disease. Int J Prev Med 2017;8:5
[248] Reddy PH. et al. Protective effects of Indian spice curcumin against amyloid-beta in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2018;61:843
[249] Burcul F. et al. Isothiocyanates: Cholinesterase inhibiting, antioxidant, and anti-inflammatory activity. J Enzyme Inhib Med Chem 2018;33:577
[250] Yuan C. et al. Dietary carotenoids related to risk of incident Alzheimer dementia (AD) and brain AD neuropathology: A community-based cohort of older adults. Am J Clin Nutr 2021;113: 200
[251] Morris MC. et al. Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline: Prospective study. Neurology 2018;90: e214
[252] Calinoiu LF. et al. Whole grains and phenolic acids: A review on bioactivity, functionality, health benefits and bioavailability. Nutrients 2018;10:1615
[253] Sasaoka N. et al. Long-term oral administration of hop flower extracts mitigates Alzheimer phenotypes in mice. PLoS ONE. 2014;9:e87185
[254] Payne A. et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. Biomolecules. 2022;12(3):371
[255] Habtemariam S. Recent Advances in Berberine Inspired Anticancer Approaches: From Drug Combination to Novel Formulation Technology and Derivatization. Molecules. 2020;25:1426
[256] Song D. et al. Biological properties and clinical applications of berberine. Front. Med. 2020;14:564
[257] Jamshaid F. et al. New Development of Novel Berberine Derivatives against Bacteria. Mini Rev Med Chem. 2020;20(8):716
[258] Habtemariam, S. Berberine and inflammatory bowel disease: A concise review. Pharmacol. Res. 2016;113:592
[259] Liang Y. et al. Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and a meta-analysis. Endocr. J. 2019;66:53
[260] Tabeshpour J. et al. A review of the effects of Berberis vulgaris and its major component, berberine, in metabolic syndrome. Iran. J. Basic. Med. Sci. 2017;20:557
[261] Shinjyo N. et al. Berberine for prevention of dementia associated with diabetes and its comorbidities: A systematic review. J Integr Med. 2020;18(2):125
[262] Gasmi A. et al. Berberine: Pharmacological features in health, disease and aging. Curr. Med. Chem. 2023;31:1214
[263] Neag MA. et al.Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders. Front. Pharmacol. 2018;9:557
[264] Habtemariam,S. Going back to the good old days: The merit of crude plant drug mixtures in the 21st century. Int. J. Complement. Alt. Med. 2017;6:00182
[265] Lionaki E. et al. Mitochondria, autophagy and age-associated neurodegenerative diseases: New insights into a complex interplay. Biochim. Biophys. Acta. 2015;1847:1412
[266] Wang Y. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and the potential countermeasure. CNS Neurosci. Ther. 2019;25:816
[267] Um, J.H. Yun, J. Emerging role of mitophagy in human diseases and physiology. BMB Rep. 2017, 50, 299

[268] Lee K.-M. et al. Mitophagy stimulation as a novel strategy for the treatment of mitochondrial diseases. J. Genet. Med. 2022;19:49

[269] Um J.-H. et al. Berberine Induces Mitophagy through Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase and Ameliorates Mitochondrial Dysfunction in PINK1 Knockout Mouse Embryonic Fibroblasts. Int. J. Mol. Sci. 2024;25:219

[270] Kulkarni SK, Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. Eur J Pharmacol. 2008;589:163

[271] Ahmed T. et al. Berberine and neurodegeneration: A review of literature. Pharmacol Rep. 2015;67:970

[272] Liu CS. et al. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. Fitoterapia. 2016;109:274

[273] Shen JD. et al. Berberine up-regulates the BDNF expression in hippocampus and attenuates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice. Neurosci Lett. 2016;614:77

[274] Maleki SN. et al. Berberine confers neuroprotection in coping with focal cerebral ischemia by targeting inflammatory cytokines. J Chem Neuroanat. 2018 Jan;87:54

[275] Li L, Hölscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. Brain Res Rev. 2007;56:384

[276] Durairajan SS. et al. Berberine ameliorates beta-amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. Neurobiol Aging. 2012;33:2903

[277] Yu D. et al. The IDO inhibitor coptisine ameliorates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2015;43:291

[278] Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberis vulgaris and berberine: an update review. Phytother Res. 2016;30:1745

[279] Kharkar S. Drug Update: Berberine Old Alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities with new anti - diabetics action. Vidarbha J Intern Med. 2016;20:46

[280] Huang HJ. et al. Exendin-4 protected against cognitive dysfunction in hyperglycemic mice receiving an intrahippocampal lipopolysaccharide injection. PLoS One. 2012;7:e39656

[281] Singh IP, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009 - 2012) Expert Opin Ther Pat. 2013;23:215

[282] Abd El-Wahab AE. et al. In vitro biological assessment of Berberis vulgaris and its active constituent, berberine: antioxidants, anti-acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects. BMC Complement Altern Med. 2013;13:218

[283] Huang M. et al. Berberine improves cognitive impairment by promoting autophagic clearance and inhibiting production of beta-amyloid in APP/tau/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. Exp Gerontol. 2017;91:25

[284] Zhang H. et al. Berberine modulates amyloid-beta peptide generation by activating AMP-activated protein kinase. Neuropharmacology. 2017;125:408

[285] Luo J. et al. The effects of berberine on a murine model of multiple sclerosis and the SPHK1/S1P signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2017;490:927

[286] Sun C. et al. Berberine alleviates Alzheimer's disease by regulating the gut microenvironment, restoring the gut barrier and brain-gut axis balance. Phytomedicine. 2024 Jul;129:155624

[287] de Oliveira MR. et al. Nrf2 Mediates the Anti-apoptotic and Anti-inflammatory Effects Induced by Gastrodin in Hydrogen Peroxide-Treated SH-SY5Y Cells. J Mol Neurosci. 2019;69(1):115

[288] Yin H. et al. Gastrodin ameliorates neuroinflammation in Alzheimer's disease mice by inhibiting NF-κB signaling activation via PPARγ stimulation. Aging (Albany NY). 2024;16(10):8657

[289] Wang W. et al. Gastrodin regulates the TLR4/TRAF6/NF-κB pathway to reduce neuroinflammation and microglial activation in an AD model. Phytomedicine. 2024;128:155518

[290] Long H. et al. Gastrodin attenuates neuroinflammation in DOI-induce Tourette syndrome in rats. J Biochem Mol Toxicol. 2019;33(5):e22302

[291] Jin J. et al. Intrathecal gastrodin alleviates allodynia in a rat spinal nerve ligation model through NLRP3 inflammasome inhibition. BMC Complement Med Ther. 2024;24(1):213

[292] Zheng X. et al. Gastrodin improves neuroinflammation-induced cognitive dysfunction in rats by regulating NLRP3 inflammasome. BMC Anesthesiol. 2022;22(1):371

[293] Zhang J. et al. Gastrodin programs an Arg-1+ microglial phenotype in hippocampus to ameliorate depression- and anxiety-like behaviors via the Nrf2 pathway in mice. Phytomedicine. 2023;113:154725

[294] Song JJ. et al. Gastrodin ameliorates the lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice by downregulating miR-107-3p. Front Pharmacol. 2022;13:1044375

[295] Zhang XLN. et al. Gastrodin exerts protective effects in reactive TNC1 astrocytes via regulation of the Notch signaling pathway. Ann Transl Med. 2021;9(24):1754

[296] Yao YY. et al. Gastrodin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response and Migration via the Notch-1 Signaling Pathway in Activated Microglia. Neuromolecular Med. 2022;24(2):139

[297] Guo J. et al. Gastrodin Regulates the Notch Signaling Pathway and Sirt3 in Activated Microglia in Cerebral Hypoxic-Ischemia Neonatal Rats and in Activated BV-2 Microglia. Neuromolecular Med. 2021;23(3):348

[298] Zuo HJ. et al. Gastrodin Regulates PI3K/AKT-Sirt3 Signaling Pathway and Proinflammatory Mediators in Activated Microglia. Mol Neurobiol. 2024;61(5):2728

[299] Labandeira-Garcia JL. et al. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. Front Aging Neurosci. 2017;9:129

[300] Li JJ. et al. Herbal Compounds with Special Reference to Gastrodin as Potential Therapeutic Agents for Microglia Mediated Neuroinflammation. Curr Med Chem. 2018;25(42):5958

[301] Zuo HJ. et al. Gastrodin regulates the expression of renin-angiotensin system-SIRT3 and proinflammatory mediators in reactive astrocytes via activated microglia. Eur J Neurosci. 2024;60(1):3677

[302] Fasina OB. et al. Gastrodin From Gastrodia elata Enhances Cognitive Function and Neuroprotection of AD Mice via the Regulation of Gut Microbiota Composition and Inhibition of Neuron Inflammation. Front Pharmacol. 2022;13:814271
[303] Tuli H, Bhushan S, Kumar A. Autophagy Induction by Scutellaria Flavones in Cancer: Recent Advances. Pharmaceuticals . 2023;16(2):302
[304] Subedi L, Gaire B, et al. Phytochemicals as regulators of microglia/macrophages activation in cerebral ischemia. Pharmacol Res . 2021;165:105419.
[305] Chen H, Jia W, Li H, et al. Scutellarin exerts anti-inflammatory effects in activated microglia/brain macrophage in cerebral ischemia and in activated BV-2 microglia through regulation of MAPKs signaling pathway. Neuromolecular Med 2020;22(2):264
[306] Niu R, Xiong L, Zhou H, et al. Scutellarin ameliorates neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy associated with GAP43-dependent signaling pathway. Chin Med. 2021;16(1):105
[307] Hung Y, Liu Y, Wu B, et al. Cinaciguat prevents postnatal closure of ductus arteriosus by vasodilation and anti-remodeling in neonatal rats. Front Physiol 2021;12:661171
[308] Lorigo M, Quintaneiro C, Maia C, et al. UV-B filter octylmethoxycinnamate impaired the main vasorelaxant mechanism of human umbilical artery. Chemosphere 2021;277:130302
[309] Abdallah H, Hassan N, El-Halawany A, et al. Major flavonoids from Psiadia punctulata produce vasodilation via activation of endoth elial dependent NO signaling. J Adv Res. 2020;24:273
[310] Shen Z, Zhang Z, Wang X, et al. VEGFB-VEGFR1 ameliorates Ang II-induced cardiomyocyte hypertrophy through Ca2+-mediated P KG I pathway. J Cell Biochem. 2018;119(2):1511
[311] Chen Y, Chen C, Li M, et al. Scutellarin reduces cerebral ischemia reperfusion injury involving in vascular endothelium protection and PKG signal. Nat Prod Bioprospect. 2021;11(6):659
[312] Deng M, Sun J, Peng L, et al. Scutellarin acts on the AR-NOX axis to remediate oxidative stress injury in a mouse model of cerebral ischemia/reperfusion injury. Phytomedicine. 2022;103:154214
[313] Meng Z, Wu J, Zhu Y, et al. Revealing the common mechanisms of scutellarin in angina pectoris and ischemic stroke treatment via a network pharmacology Approach. Chin J Integr Med. 2021;27(1):62
[314] Jia Q, Chen H, Qi Z, et al. Network pharmacology to explore the mechanism of scutellarin in the treatment of brain ischaemia and experimental verification of JAK2/STAT3 signalling pathway. Sci Rep-Uk. 2023;13(1):1
[315] Xie X, Wang F, Ge W, et al. Scutellarin attenuates oxidative stress and neuroinflammation in cerebral ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt-mediated Nrf2 signaling pathways. Eur J Pharmacol. 2022;957:175979
[316] Zhang Y, Zhang Z, Wang J, et al. Scutellarin alleviates cerebral ischemia/reperfusion by suppressing oxidative stress and inflammatory responses via MAPK/NFκB pathways in rats. Environ Toxicol. 2022;37(12):2889
[317] Wang C, Liu Y, Liu X, et al. Scutellarin alleviates ischemic brain injury in the acute phase by affecting the activity of neurotransmitters in neurons. Molecules. 2023;28(7):3181
[318] Chen H, Yang L, Zhang X, et al. Scutellarin acts via MAPKs pathway to promote M2 polarization of microglial cells. Mol Neurobiol. 2023;60(8):4304
[319] Zhang T, Wang K, Fan H. Ameliorative effect of scutellarin on acute alcohol brain injury in mice. J Zhejiang Univ-Sc B. 2022;23(3):258
[320] Weissleder C. et al. Decline in proliferation and immature neuron markers in the human subependymal zone during aging: relationship to EGF- and FGF-related transcripts. Front Aging Neurosci. 2016;8:274
[321] Stiles J., Jernigan T.L. The basics of brain development. Neuropsychol Rev. 2010;20:327
[322] Gritti A. et al. Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor. J Neurosci. 1996;16:1091
[323] Doetsch F. et al. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. Neuron. 2002;36:1021
[324] Werry E.L. et al. Effect of age on proliferation-regulating factors in human adult neurogenic regions. J Neurochem. 2010;115:956
[325] Chuang J.H. Neural differentiation from embryonic stem cells in vitro: an overview of the signaling pathways. World J Stem Cell. 2015;7:437
[326] Belcheva MM., Coscia CJ. Diversity of G protein-coupled receptor signaling pathways to ERK/MAP kinase. Neurosignals. 2002;11:34
[327] Hejr H. et al. The ratio of 1/3 linoleic acid to alpha linolenic acid is optimal for oligodendrogenesis of embryonic neural stem cells. Neurosci Lett. 2017;651:216
[328] Ferri C., Fioranelli M. The role of pregnenolone in inflammatory degenerative brain disease. Interdiscip J Microinflammation. 2014;1:121
[329] Xu B. et al. Neurosteroid PREGS protects neurite growth and survival of newborn neurons in the hippocampal dentate gyrus of APPswe/PS1dE9 mice. Curr Alzheimer Res. 2012;9:361
[330] Negintaji K. et al. Pregnenolone enhances the proliferation of mouse neural stem cells and promotes oligodendrogenesis, together with Sox10, and neurogenesis, along with Notch1 and Pax6. Neurochem Int. 2023;163
[331] Mayo W. et al. Pregnenolone sulfate enhances neurogenesis and PSA-NCAM in young and aged hippocampus. Neurobiol Aging. 2005;26:103
[332] Karishma K.K., Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. Eur J Neurosci. 2002;16:445

[333] *Shoae-Hassani A. et al. DHEA provides a microenvironment for endometrial stem cells neurogenesis. Med Hypotheses. 2011;76:843*

[334] *Accialini P. et al. A link between Notch and progesterone maintains the functionality of the rat corpus luteum. Reproduction. 2015;149:1*

[335] *Berger J. et al. Conditional activation of Pax6 in the developing cortex of transgenic mice causes progenitor apoptosis. Development. 2007;134:1311*

[336] *Kallur T. et al. Pax6 promotes neurogenesis in human neural stem cells. Mol Cell Neurosci. 2008;38:616*

[337] *Iversen L. Cannabis and the brain. Brain. 2003;126:1252*

[338] *Marsicano G. et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. Science. 2003;302:84*

[339] *Gilbert GL. et al. Δ9-Tetrahydrocannabinol protects hippocampal neurons from excitotoxicity. Brain Res. 2007;1128:61*

[340] *Sarafian TA. et al. Δ9-Tetrahydrocannabinol disrupts mitochondrial function and cell energetics. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2003;284:L298*

[341] *Tomiyama K. et al. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB1 receptors and apoptotic cell death. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;274:17*

[342] *Ma L. et al. Mitochondrial CB1 receptor is involved in ACEA-induced protective effects on neurons and mitochondrial functions. Sci Rep. 2015;5:12440*

[343] *Heimann AS. et al. Hemopressin is an inverse agonist of CB 1 cannabinoid receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:20588*

[344] *Bisogno T., Di Marzo V. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: role in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders. CNS Neurol Disord: Drug Targets. 2010;9:564*

[345] *Manoharan S. et al. The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease: a mini review. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016*

[346] *Del-Bel E. et al. A journey through cannabidiol in Parkinson's disease. Int Rev Neurobiol. 2024;177:65*

[347] *Marques BL, Campos AC. Cannabidiol and Alzheimer's disease. Int Rev Neurobiol. 2024;177:121*

[348] *Kaszyńska AA. Cannabinoids: Potential for Modulation and Enhancement When Combined with Vitamin B12 in Case of Neurodegenerative Disorders. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(6):813*

[349] *Raïch I. et al. Potential of CBD Acting on Cannabinoid Receptors CB1 and CB2 in Ischemic Stroke. Int J Mol Sci. 2024;25(12):6708*

[350] *Zeppa L. et al. In Vitro and In Vivo Effects of Melatonin-Containing Combinations in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. J Pineal Res. 2024;76(5):e12997*

[351] *Wang L. et al. Effectiveness and mechanisms of combined use of antioxidant nutrients in protecting against oxidative stress-induced neuronal loss and related neurological deficits. CNS Neurosci Ther. 2024;30(7):e14886*

[352] *Chen T. et al. Metabolic phenotyping reveals an emerging role of ammonia abnormality in Alzheimer's disease. Nat Commun. 2024;15(1):3796*

[353] *Pratt MR, Vocadlo DJ. Understanding and exploiting the roles of O-GlcNAc in neurodegenerative diseases. J Biol Chem. 2023;299(12):105411*

[354] *Jackson A. et al. Diet in Parkinson's Disease: Critical Role for the Microbiome. Front Neurol. 2019;10:1245*

[355] *Nicolas S, Nolan YM. Intermittent fasting to slow down Alzheimer's disease. Nature Aging. 2022;2: 982*

[356] *Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). Nutrients. 2019;11(1):169*

[357] *Giudici KV. Nutrition-Based Approaches in Clinical Trials Targeting Cognitive Function: Highlights of the CTAD 2020. J Prev Alzheimers Dis. 2021;8(2):118*

[358] *Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. Nutrients. 2019;11(4):923*

[359] *Milošević M, Arsić A, Cvetković Z, Vučić V. Memorable Food: Fighting Age-Related Neurodegeneration by Precision Nutrition. Front Nutr. 2021;8:688086*

[360] *Herrmann C. et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. Digestion. 1995;56(2):117-26*

[361] *Su Y. et al. Cholecystokinin and glucagon-like peptide-1 analogues regulate intestinal tight junction, inflammation, dopaminergic neurons and α-synuclein accumulation in the colon of two Parkinson's disease mouse models. Eur J Pharmacol. 2022;926:175029*

[362] *Salkovic-Petrisic M. et al. Long-term oral galactose treatment prevents cognitive deficits in male Wistar rats treated intracerebroventricularly with streptozotocin. Neuropharmacology. 2014;77:68-80*

[363] *Knezovic A. et al. Glucagon-like peptide-1 mediates effects of oral galactose in streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 2018;135:48-62*

[364] *Babic Perhoc A. Cognitive, behavioral and metabolic effects of oral galactose treatment in the transgenic Tg2576 mice. Neuropharmacology. 2019;148:50-67.*

[365] *Zhu T. D-galactose protects the intestine from ionizing radiation-induced injury by altering the gut microbiome. J Radiat Res. 2022;63(6):805-816*

[366] *Homolak J. et al. D-galactose might protect against ionizing radiation by stimulating oxidative metabolism and modulating redox homeostasis. J Radiat Res. 2023;64(4):743-745*

[367] *Homolak J. et al. Is Galactose a Hormetic Sugar? An Exploratory Study of the Rat Hippocampal Redox Regulatory Network. Mol Nutr Food Res. 2021;65(21):e2100400*

[368] *Li S. et al. D-ribose: Potential clinical applications in congestive heart failure and diabetes, and its complications (Review). Exp Ther Med. 2021;21(5):496*

[369] *Krueger KJ. Et al. Mitochondrial bioenergetics and D-ribose in HFpEF: a brief narrative review. Ann Transl Med. 2021 Oct;9(19):1504*

[370] *Ojetola AA. et al. Dietary Supplementation with D-Ribose-L-Cysteine Prevents Hepatic Stress and Pro-Inflammatory Responses in Male Wistar Rats Fed a High-Fructose High-Fat Diet. Pathophysiology. 2022 Oct 31;29(4):631*

[371] *Rhine K. et al. Regulation of Biomolecular Condensates by Poly(ADP-ribose). Chem Rev. 2023 Jul 26;123(14):9065*

[372] *Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. J Evid Based Integr Med. 2020;25:2515690X20957225*

[373] *Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, Chen F, Ling Z. Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. Front Immunol. 2022;13:937555*

[374] *Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. Biomed Res Int. 2018;2018:8063647*

[375] *Givler D. et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. Neurology International. 2023;15(1):518-533*

[376] *Kopeć K. et al. Glymphatic System and Mitochondrial Dysfunction as Two Crucial Players in Pathophysiology of Neurodegenerative Disorders. Int J Mol Sci. 2023;24(12):10366*

[377] *Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. Digestion. 1995;56(2):117–26*

Das Potential von Melatonin, Berberin und voll ozonisiertem Olivenöl in der Zahnheilkunde

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. dent. Sarah Schomberg

Parodontitis/Periimplantitis – Pathogenese

Die Parodontitis ist eine Entzündung des Zahnhalteapparates. Über das sogenannte „Parodontium" sind die Zähne im Kieferknochen fest und dennoch beweglich verankert. Es besteht aus vier Komponenten: dem umgebenen Zahnfleisch, dem Wurzelzement, der darauf verankerten Wurzelhaut und dem knöchernen Zahnfach. Eine Parodontitis wird durch verschiedene Faktoren begünstigt, die das Immunsystem sowohl im Mund, als auch systemisch unterhalten. Oberflächliche und zum Teil tief liegende Zahnbeläge (Plaque und Zahnstein) durch unsachgemäße Mundhygiene und hochfrequente Zufuhr kurzkettiger Kohlehydrate (Zucker, Weißmehlprodukte, Süßes, Obst etc.) sind Hauptauslöser dieser Problematik auf der einen Seite. Ebenfalls spielt ein geschwächtes Immunsystem (auch im Rahmen einer „silent inflammation") hierbei eine wichtige Rolle, da es der bakteriell und entzündlich bedingten Zerstörung des Zahnhalteapparates und dessen Folgen keine ausreichende Abwehr entgegensetzen kann. Das ökologische Gleichgewicht im Mund wird durch die übermäßige Vermehrung oder den Verlust bestimmter Bakterien oder Pilze gestört (Abb. 1). Die Produktion von Exopolysacchariden (EPS) durch Mikroorganismen wie z. B. Streptococcus mutans, die Bildung von H_2O_2 durch Streptococcus gordonii oder durch Actinomyces naeslundii sezernierte alkalische Substanzen, können das ökonomische Milieu in der Mundhöhle negativ beeinflussen. Die Folge ist eine Anreicherung verschiedener pathogener Bakterien auf der Zahnoberfläche. Kommunikationssysteme zwischen den Bakterien ermöglichen es diesen, Informationen über ihre Umgebung, ihren Stoffwechsel und andere Überlebensinformationen zu verbreiten, was eine Reihe von Reaktionen auch systemisch im Körper auslösen kann. Bei gram-positiven Bakterien wird das sogenannte Quorum Sensing (QS) durch Peptidpheromone koordiniert, die als extrazelluläre Signalmoleküle Veränderungen in der Genexpression induzieren und letztlich so eine koordinierte Reaktion der Population auslösen *[1,2]*. Dieses QS-System spielt eine Schlüsselrolle bei der Anpassung an die teils ungemütlichen Umweltbedingungen der Bakterien. Anpassungsmechanismen umfassen u.a. die orale Biofilmbildung, epigenetische Regulation, die Säureproduktion, die bakterielle Virulenzaktivität und die EPS-Produktion *[3–5]*. Zwei Peptid-Pheromone, der „Auto-Inducer-2" (AI-2) *[6]* und das „Competence-Stimulating Peptide" (CSP) *[7]*, werden von den meisten oralen Bakterien zur Kommunikation für die Biofilmproduktion verwendet und spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung derselbigen. Das QS-System und die AI-Sekretion hängen von der bakteriellen Zelldichte ab. Bei einer geringen Zelldichte und in der planktonischen Phase werden die „AIs" nicht besonders stark exprimiert und diffundieren einfach weg. Bei hoher Zelldichte (beispielsweise begünstigt durch schlechte Mundhygiene) kann die AI-Konzentration jedoch den Schwellenwert überschreiten und eine Veränderung der Gentranskription bewirken. Das QS von S. mutans, S. sobrinus und S. sanguis führt zu einer pH-Wert Erniedrigung, einer erhöhten EPS-Produktion und der Bildung von Dextran, welches sich an der Zahnoberfläche festsetzt. Dextran ist eine klebrige Substanz (Polysaccharid), welche die Plaquebildung erleichtert, die Plaqueentfernung erschwert und den Bakterien die Säureproduktion durch Fermentation von Zucker direkt an der Zahnoberfläche erlaubt. Auch das LuxS/AI-2-QS-System im Quorum Sensing tragen zur Plaquebildung und Zahnschädigung bei *[8]*. Frias et al. zeigten, dass drei Gattungen von Parodontalisolaten, Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia und Porphyromonas gingivalis eine AI-2-Aktivität aufweisen *[9]*. Mit dem Verzehr von fermentierten Zuckern steigt die Säurebildung im Mund, die EPS nehmen zu, und in der sauren und EPS-angereicherten Umgebung bildet sich ein Biofilm auf der Zahnoberfläche. Das führt dann zum Auslösen von Mineralien aus der Zahnsubstanz und damit zur Karies. Dadurch kommt es unter anderem zu einer Veränderung der protektiven bakteriellen Mundflora. Die schädlichen Bakterien können sich im Biofilm der Zahnfleischtaschen vermehren und nützliche Bakterien in Ihrem Wachstum hemmen. Der Zahnhalteapparat wird zunehmend aufgelöst *[10]*. Das gesunde Bakteriengleichgewicht des Mikrobioms (Eubiose) der Mundhöhle wird somit zerstört (Dysbiose). Hierbei spielen weitere Kommensalen, wie Pilze (Candida albicans und glabrata), einzellige Mikroorganismen (Archaea) und Viren in der Pathogenese eine wichtige Rolle *[11–13]* (Abb.1).

Auch ein schwaches Immunsystem, Wohlstandserkrankungen wie das metabolische Syndrom mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Umweltgifte und Rauchen/Alkohol fördern die Parodontitis, ebenso wie chronische Entzündungsprozesse im Körper („silent inflammation"). Solche Prozesse „rauben" dem Immun-

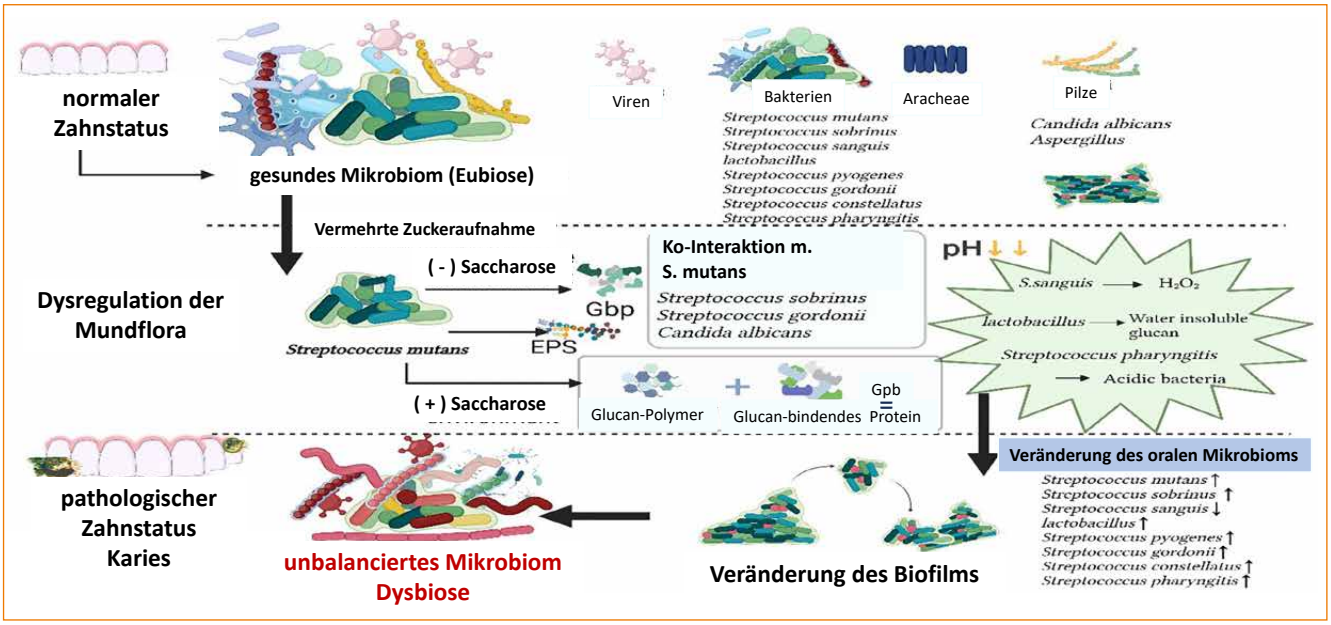


Abb. 1 *Das orale Mikrobiom – Eubiose und Dysbiose und die Zuckeraufnahme: Die normale Homöostase der oralen Mikroökologie ist durch eine Vielzahl von Mikroorganismen, wie Viren, Bakterien, Archaeen und Pilze, gekennzeichnet. Nach einem hohen Zuckerkonsum sezerniert Streptococcus mutans über Saccharose- und Nicht-Saccharose-Wege Virulenzfaktoren, die mit der anderen oralen Kommensalflora zusammenwirken. Der pH-Wert im oralen Milieu sinkt aufgrund von Veränderungen in der dominanten Flora, die orale mikrobielle Gemeinschaft (Symbiose) wird verändert und dysbiotisch. Dies fördert die Biofilmbildung und letztlich die Entwicklung von Karies (modif. nach Zhu et al. [129]).*

system die Aufmerksamkeit, an der Barriere des Zahnhalteapparates, Eindringlinge abzuwehren. So wie eine geschädigte Darmbarriere bietet der geschädigte Zahnhalteapparat Pathogenen (wie Schadstoffe, Bakterien, Viren, etc.) einen leichten Übertritt ins Körpersystem, wo sie wieder für „silent inflammation" sorgen. Zudem neigen Menschen mit mentalen oder körperlichen Gebrechen, Menschen mit neurodegenerativen/dementielen Erkrankungen, gebrechliche Ältere und Menschen mit Gelenkerkrankungen wie Polyarthose/-itis, zu einer verminderten Mundhygiene. Umgekehrt können auch chronisch entzündliche Erkrankungen wie Arteriosklerose *[14]*, Diabetes mellitus *[15, 16]*, Erkrankungen des zentralen Nervensystems *[17, 18]*, rheumatoide Arthritis *[19, 20]*, Kollagenosen wie SLE und Sjögren Syndrom *[21, 22]* und sogar auch Krebserkrankungen *[23, 24]* im Körper durch eine langanhaltende und schwelende Entzündung in der Mundhöhle (z.B. tote wurzelkanalbehandelte Zähne, Parodontitis, FDOKs) getriggert werden und die Sterblichkeit erhöhen *[25]* (Abb. 2). Hierbei spielt, wie so häufig, die Störung der mitochondrialen Funktion (Mitohormesis) ebenfalls eine wesentliche Rolle *[26]*.

Hochverarbeitete Lebensmittel, Massentierhaltung und ausgelaugte Böden bieten uns heutzutage nicht die Menge an Mikronährstoffen, die der Organismus für eine gesunde Immunabwehr braucht. Selbst eine ausgewogene biologische Ernährung liefert heutzutage nicht mehr die Mineralien und Vitamine wie vor 100 Jahren. Das überforderte Immunsystem und der Mikronährstoffmangel führen zu einer fortschreitenden Entzündung mit Zerstörung des Zahnhalteapparates und der umliegenden Knochensubstanz, die am Ende den Zahnverlust mit sich bringt. Ebenso wie das Zahnbett, kann auch das Implantatbett von solch einer knochenabbauenden Entzündung (via Toll-like Rezeptoren, Il-17, IL-6 und RANK und RANKL, sowie Osteoprotegrin-OPG) betroffen sein (Periimplantitis) *[27, 28]*.

Eine gesunde Ernährung nach dem Glykoplan, mit wenig raffiniertem Zucker und Fruchtzucker, viel Gemüse, Samen und Nüssen, guten Fetten (Omega-3-Fettsäuren), sowie eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D3/ K2, guten Proteinen, eine adäquate Mundhygiene (u.a. Öl ziehen, Nutzen von fluoridfreien Zahnpflegeprodukten mit natürlichen Inhaltstoffen), regelmäßige professionelle Zahnreinigung, viel Bewegung und eine ausreichende Zufuhr von Mikronährstoffen und Spurenelementen sind wesentliche Bestandteile, um einer Parodontitis oder Periimplantitis vorzubeugen. Hier gilt es insbesondere zu erwähnen, dass die Ingestion von D-Galaktose *[29, 30]* und D-Ribose *[31]* in der Lage sind, die Biofilmbildung über eine Hemmung von AI-2 zu unterdrücken. Dies gilt ebenso für kurzkettige Fettsäuren (SFCA) *[32]*.

Stellenwert von Melatonin in der Therapie der Parodontitis/Periimplantitis

Über die Wirkung von Melatonin als körpereigenes Hormon soll hier, insbesondere unter Berücksichtigung der vorangegangenen Abhandlungen in der OM & Ernährung 186, 187, 188 *[33–35]* und der dort ausführlichen Darlegung seiner Multipotenz in

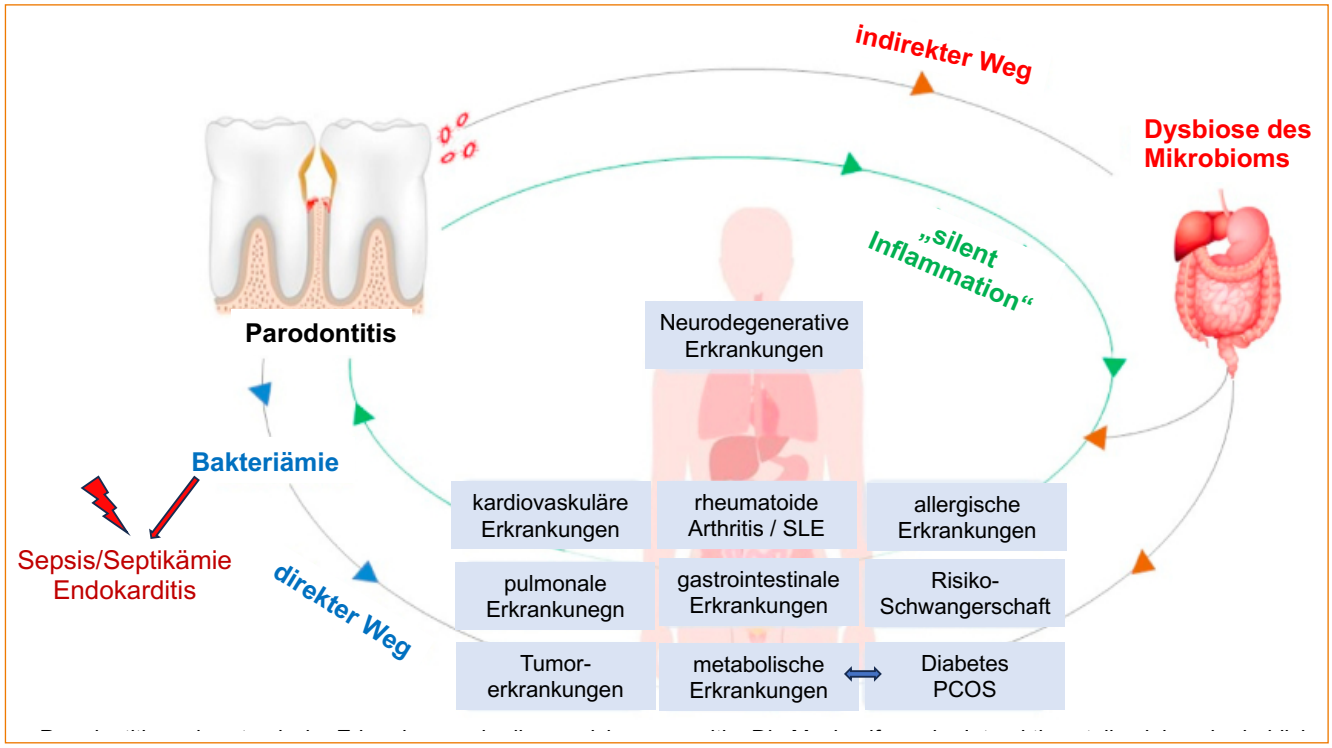


Abb. 2 *Die möglichen Zusammenhänge zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen: Parodontitis und systemische Erkrankungen bedingen sich gegenseitig. Die Maximalform der Interaktion stellen lebensbedrohliche Zustände wie eine bakterielle Sepsis oder die Endokarditis dar. Aber auch Tumorerkrankungen können auf Grund einer Wurzeltascheninfektionen getriggert und unterhalten werden. Ebenso wie rheumatische Erkrankungen und Kollagenosen wie der systemische Lupus erythematodes (SLE). Besonders auch neurodegenerative Erkrankungen sind Ursache und Folge von Parodontitis. Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) (modif. nach Deandra et al. [130]).*

der Heilkunde aus Gründen der Redundanz nicht mehr im Detail eingegangen werden. Lediglich die wesentlichen Wirkmechanismen im Hinblick auf die Zahnheilkunde sollen im Folgenden hervorgehoben werden. Melatonin besitzt die Fähigkeit, sehr effektiv die für uns bei gestörter Redoxbilanz so schädlichen Sauerstoffradikale abzufangen. Diese werden andauernd in der Mundhöhle, und insbesondere im Rahmen der Parodontitis/Periimplantitis, gebildet. Melatonin gilt bekanntermaßen als eines der stärksten Antioxidantien der Natur. In den Mitochondrien wirkt Melatonin jedoch nicht nur als Radikalfänger. Melatonin beschleunigt nämlich darüber hinaus den Elektronenfluss in der Atmungskette (ECT) und reduziert den Elektronenverlust, wodurch auch die Bildung von ROS vermieden wird *[36]*. Dieser Effekt erfolgt über sogenannte uncoupling proteins – UCPs. Ein Uncoupling Protein (‚Entkopplungsprotein') ist ein mitochondriales Membranprotein, das Protonen ohne chemiosmotische Kopplung durch die mitochondriale Membran lässt und somit die Atmungskette entkoppelt. Dies wurde von Hardeland *[37]* erstmalig für Melatonin beschrieben und senkt in gesunden Zellen die ATP-Produktion zum Schutz vor ROS-Schäden. Schon seit Millionen von Jahren scheint dies die Aufgabe von Melatonin zu sein. Prokaryonten in der Urzeit gingen wahrscheinlich eine Endosymbiose mit Melatonin produzierende Proteobakterien ein, aus denen sich dann endosymbiotisch die Mitochondrien entwickelten *[38]*. Und Prokaryonten schliefen ja nicht, somit konnte die Aufgabe nicht in der Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus gelegen haben. Zudem konnte in vielen wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt werden, dass Melatonin eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung hat, dies besonders auch bei schweren Erkrankungen wie Sepsis und Endokarditis im Mausmodell (Abb. 3). Es reguliert entzündungsfördernde Signale herunter (NF-κB, NLRP3-Inflammasom, Metalloproteinasen (MMPs), Zytokine, Chemokine, Interleukine, Prostaglandine) und fördert entzündungshemmende Signale (Histon-Deacetylasen, Nerf2, Polarisierung zu M2-Makrophagen) *[33]*. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass es in der Lage ist, das Wachstum von Krebszellen zu hemmen und auch der Entwicklung und dem Fortschreiten von Krebsvorstufen entgegenzuwirken *[34]*. Auf Grund seiner besonderen und ausgeprägten entzündungshemmenden Eigenschaften beugt es auch Erkrankungen des zentralen Nervensystems (wie Morbus Alzheimer, Demenz und M. Parkinson) vor *[35]*. Zudem kann es den Stoffwechsel regulieren und wirkt Gefäßverkalkungen entgegen. Ein herausstechendes Merkmal von Melatonin ist die schützende Wirkung der Mitochondrien vor oxidativem Stress. Melatonin regene-

riert diese und reguliert, wie bereits zuvor erwähnt, die Energiegewinnung über Ionenkanäle und die ETC, und so die Mitohormesis.

Erhöhte Serumspiegel von Zytokinen und Mediatoren wie IL-1, IL-6, IL-12, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), Prostaglandin E2 (PGE2) und C-reaktives Protein (CRP) wurden bei Patienten mit schwerer Parodontitis gefunden *[39]*. Diese Entzündungsmediatoren können einerseits das parodontale Gewebe direkt schädigen und zu einem irreversiblen Verlust des parodontalen Attachments führen *[39]*. Andererseits wirken Zytokine als wichtige Modulatoren zellulärer Reaktionen, indem sie intrazelluläre Signale induzieren und die Genexpression während der parodontalen Entzündung verändern. IL-1, TNF-α sowie IL-17 beispielsweise erhöhen als proinflammatorische Zytokine das immuninflammatorische Niveau und verstärken die Expression vieler weiterer entzündlicher Komponenten, einschließlich der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und des Rezeptor-Aktivators des Nuklearfaktor-Kappa-B-Liganden (RANKL), welcher wiederum die Osteoklastendifferenzierung aktiviert *[40]*. MMPs sind eine Gruppe extrazellulärer Proteinasen, die bei verschiedenen physiologischen Vorgängen, wie der Immunreaktion und der Gewebereparatur, vielfältige Funktionen ausüben. MMPs haben die Fähigkeit, extrazelluläre Matrixproteine abzubauen, und somit auch die Kollagenfasern des Zahnhalteapparat. Daher wird ihre Aktivierung streng reguliert, z. B. durch Gewebsinhibitoren von Metalloproteinasen (TIMPs) *[41]* und durch extrazelluläre Matrix-Metalloproteinase-Induktoren (EMMPRIN) *[42]*. Wenn eine unkontrollierte Entzündung wie die Parodontitis auftritt, führen MMP-Proteolysekaskaden zu einer weitreichenden Zerstörung des parodontalen Gewebes *[43]*. In den letzten Jahren haben sich auch die Hinweise auf die Rolle von ROS bei der Pathogenese der Parodontitis verdichtet. Im Speichel, der Gingivalspaltenflüssigkeit (GCF) und dem Plasma von Parodontitis-Patienten wurden erhöhte Konzentrationen oxidativer Stressmarker und ein verminderter antioxidativer Gesamtstatus (TAS) festgestellt, die mit schlechteren klinischen Parodontalparametern und höheren Konzentrationen oxidativ bedingter DNA-Schäden, im Vergleich zu parodontal gesunden Kontrollen, einhergehen *[44–46]*. Darüber hinaus könnten systemische Erkrankungen, die in engem Zusammenhang mit Parodontitis stehen (z. B. Typ-2-Diabetes, Adipositas und rheumatoide Arthritis)

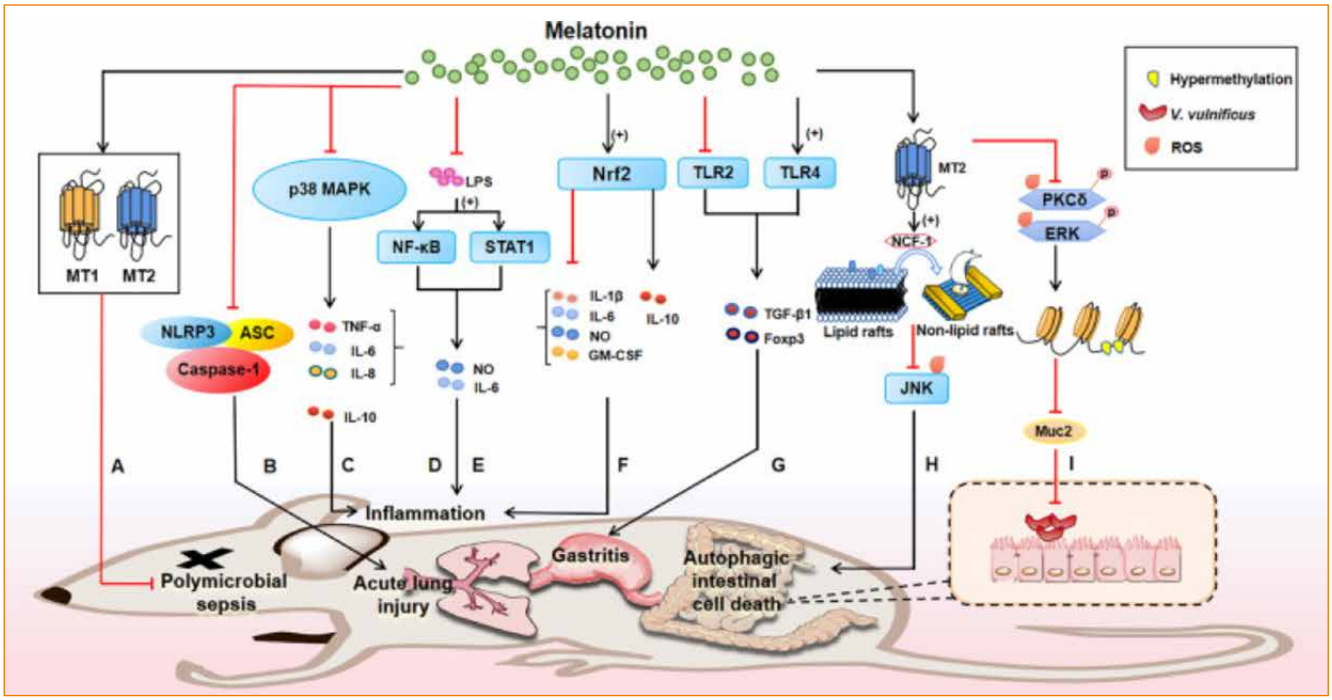


Abb. 3 *Die antiinflammatorischen Mechanismen von Melatonin am Beispiel der bakteriellen Sepsis: Melatonin reduziert die polymikrobielle Sepsis durch seine Rezeptoren MT1 und MT2. Melatonin übt in vivo eine bakteriostatische Wirkung aus. Diese ist eng mit den Immunreaktionen verbunden: Hemmung des NLRP3-Inflammasom (B); Reduktion pro-inflammatorische Zytokine, Erhöhung entzündungshemmender Zytokine, Hemmung des p38/MAPK-Signalwegs (C); Blockierung der LPS-induzierten Aktivierung von NF-κB (D) und STAT1 (E) → Hemmung proinflammatorischer Entzündungsmediatoren. Melatonin aktiviert Nrf2 → Verringerung pro-inflammatorischer Mediatoren (z. B. IL-1β, IL-6, NO und GM-CSF), Erhöhung entzündungshemmender Zytokine (z. B. IL-10) (F). Melatonin moduliert Toll-like Rezeptoren (TLR) → Regulation von TGF-β1- und Foxp3 (G). Melatonin fördert aufgrund seiner antioxidativen Funktion über MT2 die Rekrutierung von NCF-1 aus Lipid Rafts in Nicht-Lipid Rafts, um den ROS-vermittelten JNK-Signalweg zu blockieren und so den autophagischen Zelltod im Darm zu verhindern (H). Melatonin hemmt die ROS-vermittelte Phosphorylierung von PKC und ERK → reduziert Hypermethylierung im Muc2-Promotor und bekämpft so eine Infektion mit V. vulnificus (I).*
Hinweis: (+) Zunahme, rote Linie = Hemmung, schwarzer Pfeil = Aktivierung (modif. nach [63])

und eine ungesunde Lebensweise die Produktion von ROS erhöhen, wodurch sich der parodontale Zustand weiter verschlechtert *[47]*. ROS-induzierter oxidativer Stress kann Lipide, Nukleinsäuren und Proteine direkt schädigen, was zu Lipidperoxidation, Chromosomenstörung und Proteindenaturierung führt. Darüber hinaus ist ROS als Signalmolekül in der Lage, verschiedene Entzündungsprozesse zu regulieren, wie z. B. die Aktivierung von NF-κB *[48]*, die Induktion des NLRP3-Inflammasoms *[49]* und die RANKL-stimulierte Osteoklastogenese *[50]*, die jeweils zu Zytokin-induzierten Gewebeschäden, Pyroptose und Knochenresorption führen. Darüber hinaus ist ROS in der Lage, die wichtigsten MMPs in parodontalen Geweben durch direkte Enzymoxidation zu aktivieren *[51]*. Die aktivierten MMPs bauen dann extrazelluläre Matrixproteine ab, wie zuvor bereits ausgeführt.

In der Zahnheilkunde konnte überzeugend gezeigt werden, dass durch die Gabe von Melatonin die oben genannten Entzündungsprozesse, welche im Rahmen der Parodontitis oder auch Periimplantitis (Entzündung des Implantatlagers) auftreten, außerordentlich schnell, effektiv und auf vielfältige Art und Weise gehemmt werden *[52–58]* (Abb. 4). Zudem hat Melatonin eine antimykotische *[59, 60]*, antivirale *[61]*, antibakterielle *[62]* oder bakteriostatische Wirkung in der Mundhöhle *[63]*. Das heißt, es hemmt das Wachstum der schädlichen Bakterien und ist sogar in der Lage diese abzutöten. Gleichzeitig fördert es das Wachstum der guten Bakterien und führt somit zu einer Wiederherstellung der Eubiose. Somit wird auch die Biofilmbildung vermindert. Auch bei der Einheilung und Langlebigkeit von Implantaten sowie bei Fortschreiten eines Knochenabbaus nach Extraktionen oder durch Parodontitis kommt uns Melatonin zugute *[63–66]*. Es ist in der Lage, Knochen abbauende Prozesse durch Osteoklasten zu unterbinden, und gleichzeitig den Knochenaufbau durch Osteoblasten zu fördern *[67–69]* (Abb. 5). Somit kann es die Knochendichte bei fortgeschrittener Zerstörung wieder aufbauen *[70]*, oder zumindest einem weiteren Fortschreiten entgegenwirken. Diese Eigenschaften sind besonders wichtig in der Implantologie. Soll ein Implantat gesetzt werden, ist die Knochensubstanz des Implantatlagers meistens durch vorangegangene Extraktionen oder auch große Entzündungsprozesse wurzeltoter Zähne nicht optimal und geschädigt. Die Verwendung von Melatonin in der Implantologie erhöht nachweislich die Knochenneubildung und die BIC-Werte um die Zahnimplantate, was zu einer stabileren Knochenumgebung im Implantatlager führt *[71–73]*. Sprechen wir über chronische Entzündungen im Mundraum, steht auch die Tumorentstehung als Damoklesschwert über uns. Hier spielen oftmals dysregulierte, epigenetische Veränderungen eine große Rolle. Durch die Veränderung der Genexpressionsmuster, ohne die DNA-Sequenz selbst zu verändern, trägt Melatonin wesentlich zur Regulierung epigenetischer Prozesse bei Oropharynxtumoren bei. Darunter die Produktion von microRNA, die Histonmodifikation und die DNA-Methylierung *[74, 75]*. Melatonin wirkt auch effizient im Rahmen einer Bestrahlungstherapie: Es lindert die Strahlen induzierte Mukositis *[76, 77]*. Eine Lokaltherapie mit z. B. lipolyophilisierten Schmelztabletten kann die wirksame Substanz schnell an den Ort des Geschehens bringen und weitaus effizientere Wirkspiegel erreichen als eine Kapsel, welche geschluckt wird. Zudem kann eine lokale Therapie mit Melatonin oro-faciale Schmerzen reduzieren *[78–80]*. Die Wirksamkeit von Melatonin bei chronischer Parodontitis kann durch eine Vitamin-C-Therapie oder Propolis verstärkt werden *[81]*.

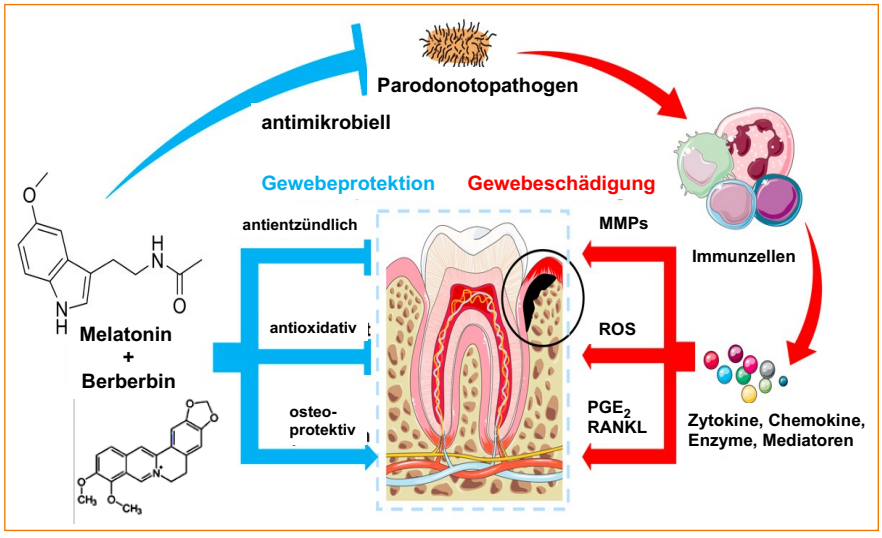


Abb. 4 *Synergistischer Einfluss von Melatonin und Berberin auf die Parodontitis/Periimplantitis: Melatonin und Berberin üben vielfältige biologische Funktionen zum Schutz des parodontalen Gewebes aus. Wenn sie von Parodontopathogenen herausgefordert werden, schütten Immunzellen eine Reihe von (pro-)entzündlichen Zytokinen, Chemokinen, Enzymen und Mediatoren aus, die über verschiedene Mechanismen Gewebeschäden verursacht. Melatonin und Berberin schützen das parodontale Gewebe durch ihre antimikrobielle, entzündungshemmende, antioxidative und knochenschützende Wirkung vor Zerstörung (modif. nach [57])*

Stellenwert von Berberin (BBR) in der Therapie der Parodontitis/Periimplantitis

Berberin (BBR) zählt als Isochinolinalkaloid zu den sekundären Pflanzenstoffen und wurde bereits 1830 aus der Wurzelrinde der Berberitze (Berberis vulgaris) gewonnen. In den Früchten dieser Pflanze ist Berberin nur in kleinsten Mengen enthalten. Berberin ist darüber hinaus auch Bestandteil verschiedener Vertreter anderer Pflanzenfamilien wie der Hahnenfußgewächse (Ranunculaceae) und der Mohngewächse (Papaveraceae). So findet es sich z. B. auch im Schöllkraut (Chelidonium majus), in der Orangenwurzel (Hydrastis canadensis) und im chinesischen Goldfaden (Coptis chinensis). Letzterer ist eine bedeutsame Heilpflanze in der traditionellen chinesischen Medizin

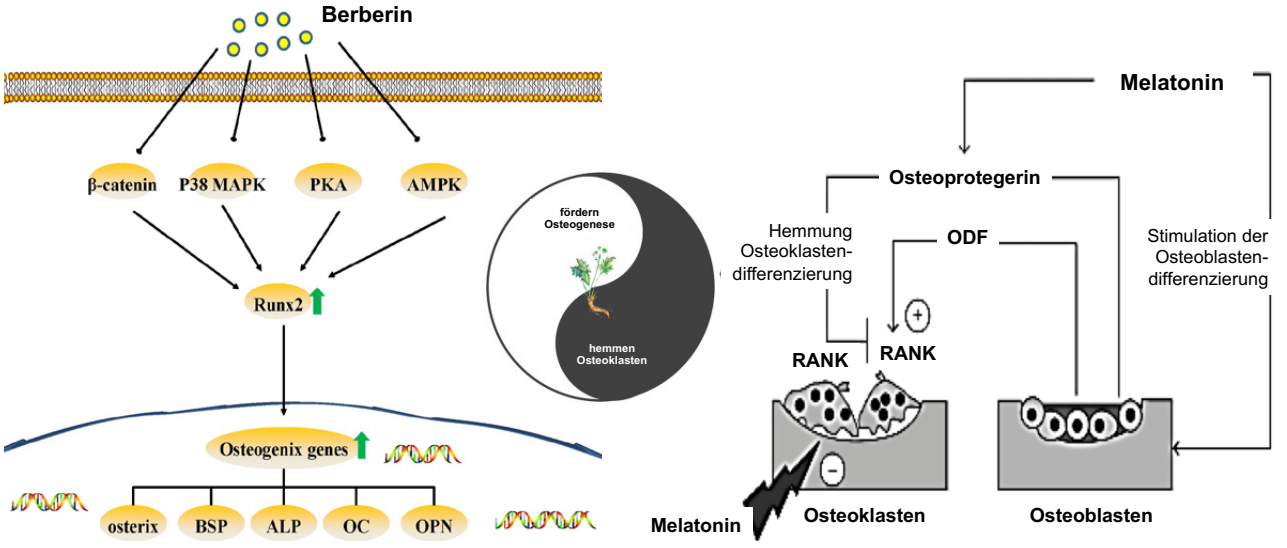


Abb. 5 *Übersicht über den Einfluss von Berberin und Melatonin auf den Knochenstoffwechsel*

(TCM). Auf Grund seiner gelben Farbe wurde BBR früher zum Färben verwendet.

Es ist schon sehr lange bekannt, dass Berberin antibakteriell, antiviral und stark entzündungshemmend wirkt *[82, 83]*. Berberin ist wie Melatonin ein starkes Antioxidans, blockiert wie dieses viele entzündungsfördernde Signale und aktiviert entzündungshemmende Wege im Körper. Außerdem konnte, analog dem Melatonin, auch für Berberin in Zellversuchen und im Tiermodell eine tumorzerstörende Aktivität nachgewiesen werden. BBR hemmt die Zellproliferation, indem es den Zellzyklus und die Autophagie der Zellen reguliert und die Apoptose der Zellen fördert. Zudem hemmt es die Zellinvasion und Metastasierung, von Tumorzellen, indem es die endotheliale zur mesenchymalen Transformation (EMT) derselbigen unterdrückt und die Expression von metastasierungsrelevanten Proteinen und Signalwegen herunterreguliert. Darüber hinaus hemmt BBR die Zellproliferation durch Interaktion mit microRNAs und die Unterdrückung der Telomerase-Aktivität. Durch seine antiinflammatorische und antioxidative Wirkung reguliert es auch die Mikroumgebung des Tumors *[84, 85]*. Berberin wurde in den letzten Jahren insbesondere wegen seiner Einflüsse auf den Stoffwechsel bekannt. Hervorzuheben sind hier die Blutzucker senkende Wirkung (gleichsam als GLP-1 Agonist und DDP-4 Antagonist), die Senkung der Triglyzerid- und Cholesterinspiegel und eine Reduktion des Körpergewichts *[86, 87]*. Auch beim polyzystischen Ovarsyndrom (PCO) kann Berberin erfolgreich eingesetzt werden *[88, 89]*. In der traditionellen chinesischen Medizin ist es ein fester Bestandteil zahlreicher Therapien.

In der Zahnheilkunde können wir uns Berberin auf Grund seiner antibakteriellen, entzündungshemmenden und immunstimulierenden Wirkung zu Nutze machen *[90]*. Dies deckt sich im Wesentlichen mit den funktionellen Eigenschaften von Melatonin (Abb. 4). Es ist so in der Lage, Entzündungsprozesse auf dem Boden einer gestörten Bakterienflora (Dysbiose) und die daraus resultierende Übersäuerung im Bereich der Mundhöhle zu blockieren *[91, 92]*. In Studien konnte ferner gezeigt werden, dass Berberin aktiv die Biofilmbildung durch Biofilm bildende Bakterien hemmt und die Wirkung einer antibiotischen Behandlung im Rahmen einer Parodontitis oder Periimplantitis verstärken kann *[93–95]*. Wie auch Melatonin ist Berberin in der Lage, den Knochenstoffwechsel positiv im Sinne einer Osteoblastenaktivierung zu beeinflussen. Runx2 ist der wichtigste osteogene Transkriptionsfaktor der Knochenregeneration. Berberin erhöht die Bindung von Runx2 an die Promotorregion von Osteopontin (OPN) – bindet Hydroxylapatit und stellt die Grundstruktur (Matrix) für Knochen – und fördert die Rekrutierung von Co-Faktoren wie p300 und HDAC1 an die Promotorregionen von OPN und Osteocalcin (OCN) *[96]*. Berberin kann die Expression osteogener Gene von Knochenmarksstammzellen (BMSCs) wie Osterix (OSX), Kollagen I (COL I), alkalische Phosphatase (ALP), OCN und OPN im Parodontitis-Experiment signifikant erhöhen *[97–99]* (Abb. 5). Es wurde in diesem Zusammenhang auch nachgewiesen, dass Berberin die durch eine Porphyromonas gingivalis-Infektion induzierte Herunterregulierung der mit der Osteogenese verbundenen Genexpression in BMSCs wiederherstellte, da Berberin sowohl osteogene als

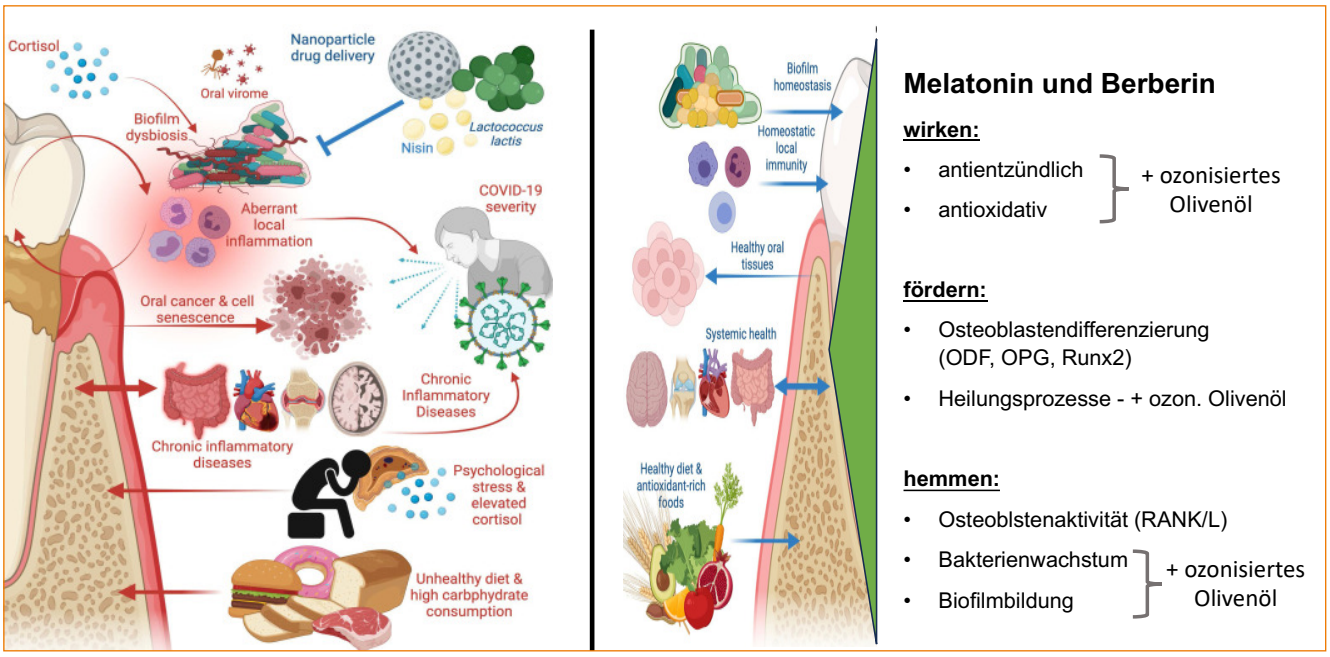


Abb. 6 *Übersicht – Pathogenese Parodontitis/Periimplantitis und Einfluss von Melatonin + Berberin (modif. nach Seghi et al. [133])*

auch antibakterielle Fähigkeiten besitzt *[98]*. Berberin vermittelt des Weiteren den Wurzelumbau in einem unreifen Zahn mit apikaler Parodontitis durch Regulation der Differenzierung von Stammzellen der apikalen Papille *[100]*. Insbesondere bei Diabetikern schwächen fortgeschrittene Glykationsendprodukte (AGEs) die Differenzierung von Stammzellen der Adipozyten *[101]* wie auch die osteogene Differenzierungsfähigkeit von humanen peridontalen ligamentären Stamzellen (hPDLSCs) ab, zum Teil durch Aktivierung des kanonischen Wnt/β-Catenin-Wegs. BBR hemmt diese Wnt/β-Catenin vermittelte Heilungsstörung. Diese Ergebnisse deuten auf eine Rolle von BBR bei der parodontalen Regeneration durch hPDLSCs auch bei Patienten mit Diabetes mellitus über den Wnt/β-Catenin-Signalweg hin *[101–103]*. Unterstützend wirkt hier auch Vitamin D3, respektive hochnormale Serumspiegel des Hormons *[104]*. BBR kann auch an den epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) auf der Zellmembran von hPDLSC binden, so dass die intrazellulären ERK-Signalwege aktiviert werden und sich die mit dem Zellkern verbundenen Gene von FOS verändern, was ebenfalls die Knochenneubildung über hPDLSC bewirkt *[105]*. Neben den hervorzuhebenden knochenaufbauenden Eigenschaften hemmt BBR aber auch den Knochenabbau. Diese positiven Eigenschaften von Berberin werden durch seine Fähigkeit vermittelt, auf mehrere Signalwege einzuwirken, darunter PKA, p38 MAPK, AMPK, PI3K/Akt, NFAT, NF-κB, Hedgehog und oxidativer Stress *[106]*. Hierbei spielen insbesondere auch seine antiinflammatorischen Wirkungen sowie die direkte Inhibition von RANK/RANKL und die Aktivierung von Osteoprotegerin (OPG) eine wesentliche Rolle. Osteoprotegerin ist ein löslicher Rezeptor der TNF-Rezeptor-Familie, der an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt ist. Dies konnte in multiplen Studien detailliert gezeigt werden und spiegelt sich in der Funktion von Melatonin auf den Knochenstoffwechsel *[107–110]*. BBR induziert die Makrophagen-Polarisierung hin zu M2-Makrophagen. M1-Makrophagen verschlimmern den alveolären Knochenverlust, während M2-Makrophagen diesen Prozess umkehren, dies ebenfalls analog zu Melatonin *[111]*. Wie bereits angedeutet, unterdrückt BBR den Knochenverlust und die Entzündung bei Ligatur-induzierter Parodontitis und auch beim Colitismodell von Mäusen durch eine Förderung des G-Protein-gekoppelten Östrogenrezeptor-vermittelten Inaktivierung des p38MAPK/NF-κB-Signalweges, was insbesondere bei postmenopausalen Frauen von großer Bedeutung ist *[112, 113]*. Dies ist im Übrigen auch bei ossären Metastasen im Rahmen eines Mammakarzinoms der Fall *[114]*. Darüber hinaus ist Berberin in der Lage, sogenannte Knochenstammzellen im Kieferknochen (und auch im Zahnschmelz) zu aktivieren. Durch diesen Support im Sinne der Knochenneubildung kann es das Einwachsen von Implantaten beschleunigen.

Trotz seines immensen Potentials in der Heilkunde, sollten einige wissenswerte Fakten in der klinischen Anwendung von Berberin angesprochen werden! Die Einnahme von Berberin sollte während der Schwangerschaft oder Stillzeit und bei Kindern wegen fehlender Sicherheitsdaten unterbleiben. Zudem wird Berberin in der Leber verstoffwechselt (CYP450, insbesondere auch CYP2D6 und CYP3A4) und kann somit die Wirksamkeit einiger Medikamente beeinflussen (z. B. Cyclosporin) *[115]*. Auch sollte zu Beginn

bei Diabetes-Patienten unter der Therapie eine Blutzuckerspiegelkontrolle auf Grund seiner Blutzucker senkenden Eigenschaften engmaschiger erfolgen.

Voll ozonisiertes Olivenöl in der Behandlung der Parodontitis/Periimplantitis

Das voll ozonisierte Olivenöl ist ein mit Ozon gesättigtes Olivenöl und wird in einem mehrstufigen Prozess mit medizinischem Ozon versetzt. Aufgrund seiner Reinheit kann es auf allen Schleimhäuten angewandt werden. Ozon ist ein Aktivsauerstoff und hat starke antivirale (auch gegen COVID-19) *[116, 117]*, antimikrobielle *[118]* und antimykotische *[119, 120]* Eigenschaften. Neben seinen antimikrobiellen Eigenschaften scheint Ozon eine entzündungshemmende Wirkung zu haben, aktiviert den intrazellulären Stoffwechsel der Mundschleimhaut (auch im Bereich oraler Wunden), fördert die lokale Durchblutung, aktiviert Regenerationsfunktionen und zeigt hämostatische Wirkung bei Kapillarblutungen *[121]*. In vivo Untersuchungen am Menschen zeigten, dass eine Lokaltherapie eine antibakterielle Wirkung gegenüber Granulicatella adiacens bei Periimplantitis nach Titanimplantaten aufwies, nicht jedoch gegenüber Streptococcus mutans *[122]*. In einer weiteren Studie zeigte sich hingegen ex vivo eine Wirkung von ozonisiertem Olivenöl gegenüber sowohl S. mutans wie auch Lactobacillus *[123]*. Auch eine kleine Fallserie zeigte, dass unter Einsatz einer Kombinationstherapie mit ozonisiertem Olivenöl und Laseraktivierung apikale Läsionen als Folge einer Wurzelkanalinfektionen, auch ohne die traditionelle Behandlung mittels chirurgischer Intervention (Wurzelspitzenresektion), zu einer Heilung führen kann *[124]*. Ozonisiertes Olivenölgel zeigte sich in einer weiteren randomisierten Studie mit n= 50 Patienten mit Periimplant-Mukositis (25 pro Gruppe) gleich effektiv wie Chlorhexidin *[125]*. Die Gleichwertigkeit der Wirkung von ozonisiertem Olivenöl und Chlorhexidin konnte in einer weiteren Studie belegt werden *[126]*. Die Gruppe um Satapathy et al. konnte in einer randomisierten prospektiven Studie an 200 Patienten nach Zahnextraktion zeigen, dass ozonisiertes Olivenöl gleichwertige Ergebnisse bei der Therapie post-interventioneller oralchirurgischer Infektionen wie eine Antibiotika-Therapie aufwies. Zudem zeigte sich in dieser Studie, dass ozonisiertes Olivenöl ebenbürtig zu konventionellen Analgetika in der Schmerztherapie war *[127]*. Auch können die Ergebnisse einer Kariesprophylaxe mittels Zahnsteinentfernung und Wurzelglättung durch den zusätzlichen Einsatz von ozonisiertem Olivenöl deutlich gebessert werden *[128]*.

Zusammenfassung

Melatonin, Berberin und ozonisiertes Olivenöl stellen eine wirksame Prophylaxe sowie Therapie der Parodontitis, Periimplantitis und jeglicher oralen Infektionen dar (Abb. 6). Zudem fördern sie die Einheilung von Implantaten und die Regeneration von Schleimhaut und Knochen nach oralchirurgischen Eingriffen. Insbesondere die Kombination aller drei Substanzen kann auf Grund Ihrer synergistischen und ergänzenden Wirkweisen mit Blick auf ihre antiinflammatorischen, antioxidativen und antimikrobiellen Eigenschaften eine intensive Wirkung zeigen. Vor Allem die durch Melatonin und Berberin vermittelte osteoprotektive und osteogene Wirkung kann die langfristige Osseointegration von Implantaten unterstützen, wenn auch hier noch weitere prospektive Studien von Nöten sind. Es gilt zudem noch eine geeignete Therapiedauer für verschiedene Einsatzgebiete zu evaluierenden. Die Möglichkeit der Behandlung mit lipolyophilisierten Schmelztabletten bringt, neben der systemischen Wirkung, den immensen Vorteil einer lokalen Therapieoption mit hohen Konzentrationen der bioaktiven Substanzen vor Ort mit sich, respektive am Ort des pathologischen Geschehens. Insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Bioverfügbarkeit von Berberin und Melatonin nach oraler Einnahme in Kapselform, bietet die Darreichungsform einer lipolyophilisierten Schmelztablette, welche sich im Bereich der Gingiva auflöst, die beste Formulierung und therapeutische Option.

Dr. med. Matthias Kraft
76829 Landau/Pfalz | Deutschland
kraftmatthias@web.de

Dr. med. dent. Sarah Schomberg
Grabenstraße 2
69502 Hemsbach | Deutschland

Literatur beim Verfasser

Melatonin, das Mikrobiom und die Ernährung – eine „Star Alliance“?

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. Kurt Mosetter

Einleitung

Wesentliche Aspekte von Melatonin hinsichtlich seiner pleiotropen Funktionen als Antioxidans, Entzündungshemmer, Immunregulator, bei neurodegenerativen Erkrankungen und Tumoren sowie in der Zahnmedizin wurden bereits ausführlich in den zuvor erschienenen Artikeln in der OM & Ernährung 186, 187, 188 und SH35 (Kraft, Mosetter und Pfeifer) durch uns herausgearbeitet. Aus Gründen der Redundanz möchten wir für weitere Hintergrundinformationen zu den jeweiligen Erkrankungen auf die Artikel rund um das spannende Thema Melatonin in diesen Heften verweisen. Im zunächst letzten Artikel dieser Reihe sollen die Interaktionen des Mikrobioms mit unserem Körper und der Nahrung für unsere Körpergesundheit erörtert werden. Dies mit besonderem Fokus auf die Rolle von Melatonin, die diesem Hormon in diesem Zusammenhang beigemessen werden kann – mit einem Blick über den Tellerrand hinaus, wo angebracht.

Einführung und Hintergründe – der holistische Blick mit Fokus auf das Mikrobiom

Das Mikrobiom stellt die Gesamtheit aller Gene und deren Funktion dar, die in einem Lebensraum vorkommen. Unter Mikrobiota hingegen versteht man alle Mikroorganismen im Körper oder in einem bestimmten Lebensraum (Vagina, Haut, Mundhöhle und Darm, Lungen etc.). Hierzu zählen neben Bakterien auch Viren, Pilze, Archaea und einzellige Eukaryonten. Nimmt man all diese zusammen, so übersteigt deren Anzahl die unseres Organismus um mehr als das Hundertfache *[1]*. Man könnte somit von einem eigenen Organismus im menschlichen Organismus sprechen. Die Darmbakterien leben zumeist im Einklang mit uns, im Sinne einer Symbiose mit dem Ziel – „better not harm“. Es könnte somit durchaus die Frage gestellt werden, wer nun der „Wirt“ ist, also „das Sagen“ hat. Dies mit Verweis auf das sehr lesenswerte Buch „Das egoistische Gen“ von Richard Dawkins sowie die Aussage von Louis Pasteur: „Meine Damen und Herren, es sind die Mikroben, die das letzte Wort haben werden“. Wie auch immer. Wir sollten deshalb großen Wert darauflegen, unsere kleinen Mitbewohner zu pflegen und zu hegen, um die Entstehung anarchistischer Zustände im Darm (Dysbiose), mit mitunter deletären Folgen hinsichtlich unserer körperlichen Unversehrtheit, zu verhindern. Da der Magen-Darm-Trakt und dessen Bewohner unweigerlich mit der Umwelt in Verbindung stehen, spielt hierbei natürlich unsere Ernährung und deren Nahrungsbestandteile eine wesentliche Rolle. Dies erkannten neben Hippokrates, Paracelsus, Ann Wigmore und F. X. Mayr auch Dennis Pearson Burkitt mit seiner „Ballaststoff-Hypothese“ *[2]*. Vieles davon behält auch in Zeiten neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse seine Gültigkeit. Auf Grund unseres inzwischen enormen Wissenszuwachses müssen diese Erkenntnisse aber hier und da neu adjustiert werden (deshalb der Glykoplan nach dem Dr. Mosetter Prinzip).

Bisher wurden mehr als 2.000 Arten von Darmbakterien identifiziert, die 12 verschiedenen Phyla (Stämmen) angehören. Firmicutes machen 65 %, Bacteroidetes 23 % und Actinobacteria 5 % der gesamten Darmbakterien aus. Die viert Größte Phyla ist die der Proteobacteria *[3]*. In der menschlichen Mundhöhle kommen mindestens 700 verschiedene Bakterienarten vor *[4]*. Mehr als 94 % davon entfallen hier auf sechs Phyla: Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria und Spirochaetes. Die Verteilung der Bakterien wird in der Mundhöhle durch den Speichel und die Oberflächen des weichen und harten Gewebes verändert. Vor allem die harte Oberfläche der Zähne ermöglicht die Bildung von Biofilmen, die ein stabiles Umfeld für das Bakterienwachstum schaffen *[5, Kraft/Schomberg OM & Ernährung SH 35]*. Die Bakterienflora der Mundhöhle spielt für die Genese und den Verlauf von z. B. Tumorerkrankungen nicht nur lokal, sondern auch systemisch (Colon-, Mamma-, Pankreas-, Oropharynx-Ca etc.), eine wesentliche Rolle. Hier sind insbesondere die beiden Parodontitis Erreger Fusobacterium nucleatum und Porphyromonas gingivalis zu nennen, welche in diesem Zusammenhang konsistent als treibende Kräfte unter den Unruhestiftern nachweisbar sind *[6–8]*. In der Speiseröhre ist die am häufigsten vorkommende Gattung Streptococcus *[9]*. Auch hier kann die intratumorale Mikrobiota und deren Metabolite das Fortschreiten des Ösophaguskarzinoms und die Behandlungsergebnisse beeinflussen *[10]*. Es wird angenommen, dass die gesunde Mikrobiota des Magens hauptsächlich von Prevotella, Veillonella, Streptococcus, Haemophilus und Rothia gebildet wird. Seltenere Vertreter sind Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Actinobacteria und Proteobacteria *[11]*. Hier spielt das mikroaerophile Stäbchenbakterium Helicobacter pylori, welches zufällig durch die Nobelpreisträger R. Warren und B. Marshall entdeckt wurde, bei der Entstehung von Neoplasien (Adenokarzinom, MALT-Lymphom)

eine maßgebliche Rolle. H. pylori ist als einziges Bakterium als Kanzerogen von der „WHO" anerkannt. Das Vorhandensein von H. pylori hat jedoch erstaunlicherweise keinen Einfluss auf die mikrobielle Vielfalt des Magens *[12]*. Die Mikrobiota des Dünndarms (Duodenum, Jejunum, terminales Ileum) ist weniger vielfältig und zahlreich als im Dickdarm. Die biologischen Masse beträgt 10^3–10^7 mikrobiellen Zellen pro Gramm Darmgewebe. Mutmaßlich vor allem wegen des gegenüber dem Dickdarm niedrigeren pH-Werts, der dort vorhandenen Pankreasenzyme, der Gallensäuren und der kürzeren Transitzeit. Es wird angenommen, dass die häufigsten Phyla Proteobakterien und Firmicutes sind, die diesen unwirtlichen Umgebungsfaktoren standhalten können *[13]*. Andere häufig vorkommende Bakterien sind Veillonella und Streptococcus *[14]*. Die anaeroben Bedingungen des Dickdarms, die längere Transitzeit und der höhere pH-Wert an diesem Ort bieten ein gutes Umfeld für das Wachstum anaerober Mikroorganismen *[15]*. Die hier am stärksten vertretenen Bakterienstämme sind Bacteroidetes und Firmicutes, die zusammen 90 % der gesamten Population des Dickdarms ausmachen *[16]*. Im Laufe des Lebens variiert das Verhältnis zwischen Bacteroidetes und Firmicutes (s.u.). Dies kann Auswirkungen auf die Gesundheit eines Individuums haben und hängt vielleicht ja auch mit dem Abfall des Melatonin-Spiegesl im Alter zusammen. Die dominierenden Bakteriengattungen sind hier Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, Propionibacterium, Peptostreptococcus und Ruminococcus 10^9–10^{13} Bakterienzellen pro Gramm Dickdarmgewebe *[17]*. Im Dickdarm finden sich natürliche auch pathogene Bakterien, nämlich Unruhestifter wie Escherichia coli, Vibrio cholerae, Bacteroides fragilis, Salmonella enterica und Campylobacter jejuni. Unter physiologischen Bedingungen beträgt deren Anteil zum Glück jedoch nur etwa 0,1 % der gesamten Bakterienpopulation aus *[18]*. Das „Quorum sensing" beschreibt die chemische Kommunikation der Darmbakterien untereinander und spielt eine entscheidende Rolle bei der Biofilmbildung und der Unterdrückung des Wachstums „anarchistischer", und somit pathogener Bakterien. Die moderne PCR-basierte Mikrobiomanalyse liefert uns wesentliche Kenngrößen bezüglich der Zusammensetzung der Darmbakterien. Dies sind die α-Diversität (Artenvielfalt), die β-Diversität (Phyla eines Individuums in einem Lebensraum im Vgl. zu einer Referenzpopulation), der Dysbiose Index, die 3 Enterotypen (1 – Bacteroides-Dominanz, 2 – Prevotella-Dominanz, 3 – Firmicutes/Ruminococcus-Dominanz), das Verhältnis Firmicutes/Bacteroidetes, das Verhältnis Prevotella/Bacteroides und der pH-Wert. Hieraus ergeben sich an Hand epidemiologisch und empirisch generierter Daten interindividuell Missverhältnisse, welche wissenschaftlich mit bestimmten Krankheiten und Stoffwechselstörungen assoziiert werden können. Der Enterotyp zum Beispiel hat großen Einfluss auf die Effizienz der Nährstoffverarbeitung und die Vitaminproduktion. Diese Kenngrößen sagen jedoch noch reichlich wenig über die funktionelle Interaktion der Darmbakterien mit den zugeführten Mikro- und Makronährstoffen, ihrem Habitanten und deren Auswirkungen auf die Körpergesundheit/Homöostase aus. Neben den Mikroben spielen hierbei nämlich viele weitere „Confounder" wie Lebensstilfaktoren, die Genetik, die Epigenetik, die Ernährung, Umweltgifte, die Chronobiologie, die Psyche, das Ausmaß von Bewegung und Sport, bestehende Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten (u.a. Antibiotika, PPI, Opioide) *[s.a. Kraft, OM & Ernährung SH22]* und Nahrungsergänzungsmittel eine wesentliche Rolle. Zudem stellt die Diagnostik, bei sich unter bestimmten Umständen auch schnell wandelndem Mikrobiom (Anm.: nahrungsabhängig, chronobiologisch – Melatonin), immer nur eine Momentaufnahme dar. Sie ist also zunächst rein deskriptiv. Darüber hinaus sollte uns bewusst sein, dass sich die fäkale, also intraluminal befindliche Bakterienzusammensetzung mit Nichten signifikant von der in der Schleimhaut-/Mucinschicht des Darmepithels unterscheidet. Zum Beispiel scheint die Anzahl der Bacteroidetes in fäkalen Proben höher zu sein als in der Schleimhaut selbst, wohingegen sich Akkermansia mucinophila maßgeblich in der Mucinschicht aufhält. Zudem ist eine Gensequenzierung immer nur so gut wie Ihre künstlich hergestellten Primer und ist somit durchaus fehleranfällig *[19, 20]*. Die Qualität des ausgewählten Labors spielt somit eine nicht unerhebliche Rolle bei der Generierung solcher Labordaten. Dies sollte bei der Interpretation der gewonnenen Befunde Berücksichtigung finden und eine eher funktionelle und holistisch orientierte Betrachtungsweise angestrebt werden. Funktionelle Untersuchungsmethoden, wie z. B. die Messung von bakteriellen Stoffwechselmetaboliten im Urin können uns hierbei weiterhelfen. Integrieren wir dann noch weitere Kenngrößen wie Genomics, Epigenomics, Metabolomics, Nutriomics, Proteomics, Mikrobiomics, Multi-Omics, Schwermetallbelastung, energetische Diagnostik, Stressniveau (BHI, 24/48 h HRV-Testung), Metabolisierung (COMT, MAO), sind wir einen großen Schritt näher an einen individuellen „Fingerprint" des Untersuchten gekommen. Der apparative Fundus an Diagnostik ist schier unerschöpflich, aber auch finanziell nur von wenigen Patienten zu stemmen. Manchmal sind die Ergebnisse verwirrend und können nur so gut sein, wie der Kenntnisstand und die Erfahrung des Untersuchers. Deshalb sollten wir uns immer die Aussage von Francis Weld Peabody (1881–1927) als Leitbild nehmen: "What is spoken of as a clinical picture, is not just a photograph of a man sick in bed; it is

an impressionistic painting of the patient surrounded by his home, his work, his relations, his joys, his sorrows, hopes and fears….". Es zählt also vor allem auch die Fremd- und Eigenanamnese und der körperliche Untersuchungsbefund, die gelebte Wirklichkeit also, im Einklang mit unserer Diagnostik. Nur durch die Integration aller Informationen in ein holistisch geprägtes Bild können wir uns dem Ansatz nähern, eine mehr und mehr individualisierte Therapie zum Wohle der „Ratsuchenden" zu gestalten. Hierbei soll bewusst das Wort Patient ausgeklammert werden, da z. B. im Rahmen einer präventiven Interventionsstrategie mit Nichten erst wir es sind, die in Folge unserer Befundinterpretation einen gesunden Mitmenschen zu einem kranken Patienten werden lassen – mit allen Auswirkungen auf dessen psychisches und metaphysisches Befinden.

Mikrobiom, kurzkettige Fettsäuren, neurodegenerative Erkrankungen und das metabolische Syndrom – und ein bisschen Epigenetik

Die Aufrechterhaltung einer Eubiose stellt ohne Frage sicherlich einer der wesentlichen Faktoren für unsere Salutogenese dar (Abb. 1). Die Darmmikrobiota spielt nicht zuletzt eine entscheidende Rolle bei der Fermentation von wasserunlöslichen und -löslichen Ballaststoffen, wie z. B. Fructo-Oligo- und Polysaccharide, Pektin, Lignin und resistenter Stärke. Sie bildet hieraus u.a. kurzkettige Fettsäuren (SCFAs), allen voran Acetat, Butyrat und Propionat. Die meisten SCFAs werden im Dickdarm von Bifidobacterieae, Lactobacilleae, Lachnospiraceae, Blautia, Coprococcus, Roseburia, Faecalibacterium, Clostridium und Eubacterium produziert *[21, 22]*. Die wichtigsten an der SCFA-Produktion beteiligten Bakteriengruppen sind somit die Phyla Firmicutes und Bacteroidetes *[23, 24]*. SCFAs werden im Gastrointestinaltrakt (GIT) absorbiert und stellen eine wertvolle Energiequelle für die Wirtszellen dar *[25]*. SCFAs haben indes noch eine Vielzahl weiterer Wirkungen: sie regulieren die Genexpression, führen zu epigenetischen Reparaturmechanismen, induzieren Apoptose, beeinflussen die Chemotaxis, aktivieren die Gluconeogenese, regulieren den Appetit und das Essverhalten via gastrointestinale Peptide (GIP) (GLP-1, PYY, Cholezystokinin, Ghrelin, Glucagon, etc...) und fördern die Integrität des Schleimhautepithels *[26–28]*. Von allen SCFAs ist Butyrat am besten untersucht (Abb. 2). Es deckt ca. 70 % des Energiebedarfs des Kolonepithels *[29]*, spielt eine entscheidende Rolle bei der Expression der Tight-Junction-Proteine ZO-1, ZO-2, Occludin und des Verbindungsadhäsionsmoleküls A *[30]*. Butyrat hat auch direkte entzündungshemmende Wirkungen: es hemmt die Aktivierung des Nukleären Kernfaktors kappa-B (NF-κB). Butyrat stimuliert auch die Differenzierung der regulatorischen T-Zellen des Dickdarms *[31]*. Neuere Daten zeigen ferner, dass z. B. Acetat die Produktion von löslichem IgA (sIgA) durch intestinale Becherzellen fördert. Das sIgA spielt eine entscheidende Rolle bei der Tolerierung von kommensalen Darmbakterien, aber auch bei der Bekämpfung pathogener Keime *[55]*.

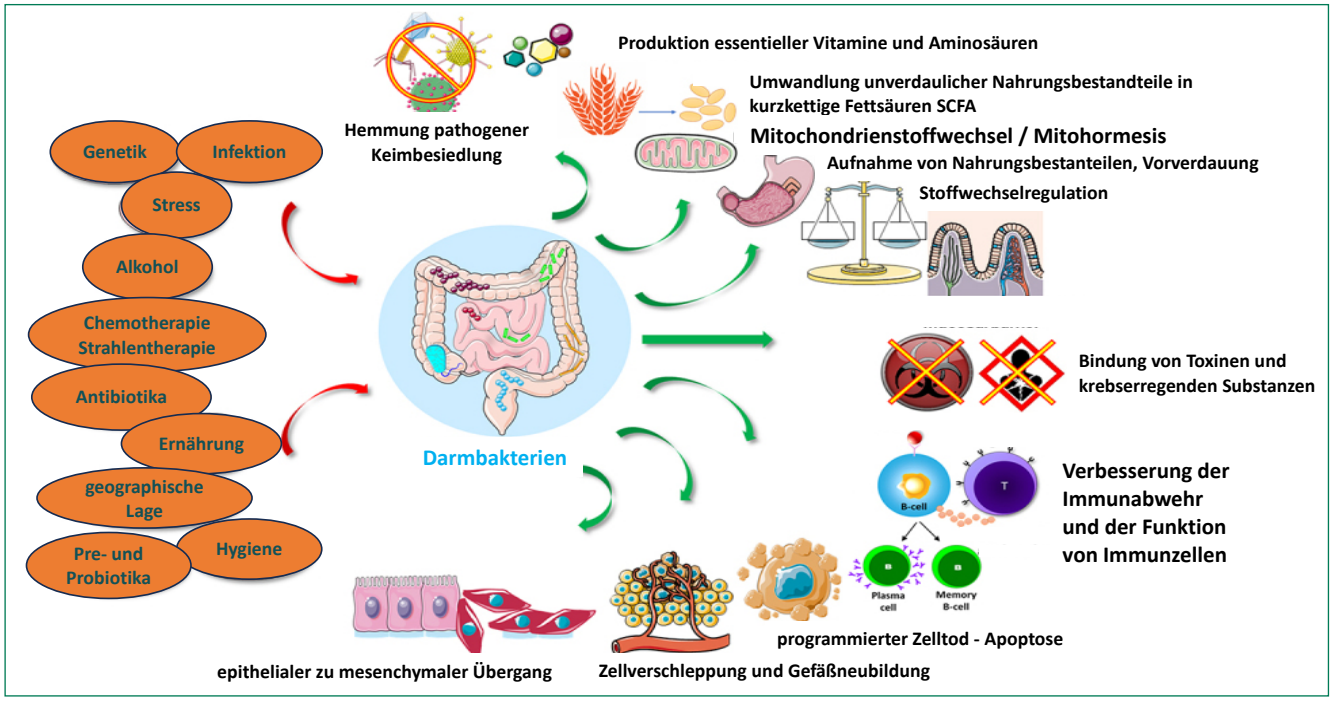


Abb. 1 *Umwelt – Darmmikrobiom – Körpergesundheit: Die Interaktion zwischen unserer Umwelt, den Darmbakterien und unserer Körpergesundheit/ Hormesis ist äußerst komplex. Insbesondere die Mitohormesis scheint hier eine besondere Rolle zu spielen. Aber nicht nur. [modif. nach Nandi D, Parida S, Sharma D. Gut-Microbes 2023; 15(1):2221452]*

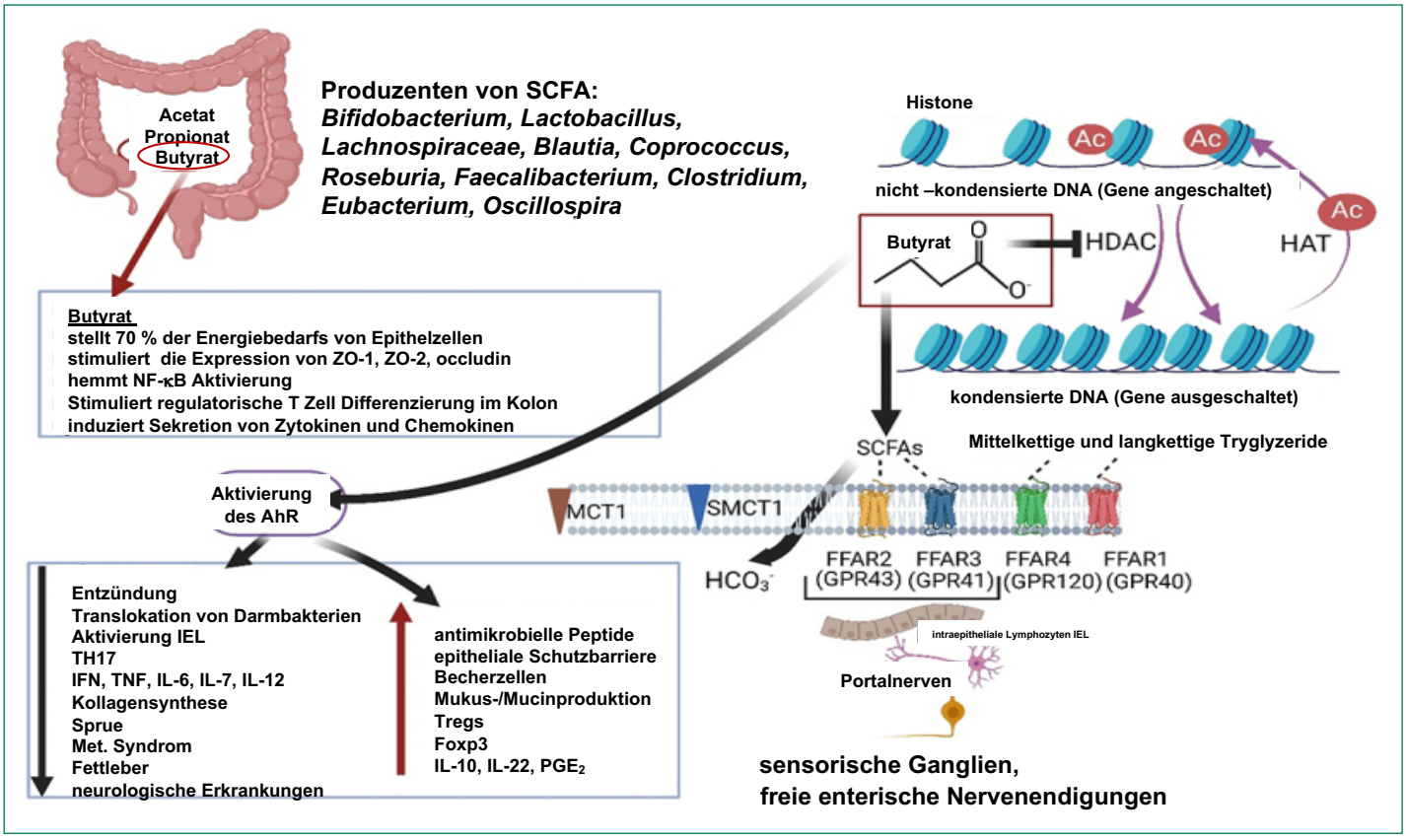


Abb. 2 *Die Rolle von kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs), insbesondere Butyrat, bei Entzündungen, Genexpressionen, Darmwandintegrität und Krankheiten: Insbesondere sei auf die Funktion des enterischen Nervensystem im Kontext mit dem ZNS und dem Vagusnerv hingewiesen. FFAR = Fettsäurerezeptor, HDAC = Histon-Deacetylase, AC = Acetylrest [modif. nach Dicks LMT. How important are fatty acids in human health and can they be used in treating diseases? Gut Microbes. 2024;16(1):2420765]*

SFCAs und (Epi-)Genetik

SCFAs beeinflussen mindestens zwei molekulare Signalsysteme, die weitreichende Gen-regulatorische Auswirkungen haben: die Deacetylierung von Histon-Deacetylasen (HDAC) und die Bindung an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs), auch freie Fettsäurerezeptoren (FFARs) genannt. Die Acetylierung und Deacetylierung wie auch die Methylierung von Histonen ist ein grundlegender Prozess bei der DNA-Wicklung und der Regulierung der Genexpression. Butyrat wirkt als HDAC-Inhibitor und verhindert so die Deacetylierung von Histonen. Durch die Hemmung der HDAC wird Chromatin für die Kopplung der Arylkohlenwasserstoffrezeptor (AhR)-Ligandenkomplexe in der Promotorregion von AhR-Zielgenen freigelegt (s.u. und Abb. 1) *[32]*. Butyrat moduliert somit die AhR-Aktivierung *[33]*. Dieser Prozess ist entscheidend für die Aktivierung extrinsischer und intrinsischer apoptotischer Wege, Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und den Zellzyklusstillstand in Krebszellen *[34–36]*. Die Hemmung der HDAC wirkt sich auch auf verschiedene andere Krankheiten aus, wie z. B. Hirntrauma, Demenz und Autoimmun-Enzephalitis *[37, 38]*. Patienten, die an neurologischen Störungen wie Depressionen, Parkinson und Schizophrenie leiden, weisen höhere HDAC-Spiegel auf als Gesunde. Dabei spielen die Darmbakterien durchaus eine Rolle. Die Parkinson-Krankheit geht mit einer erhöhten Zahl von Enterobakterien und potenziell schädlichen, entzündungsfördernden Proteobakterien, insbesondere Ralstonia, und einem Rückgang von Prevotella und Butyrat produzierenden Blautia, Coprococcus und Roseburia einher.

Darm-Gehirn-Achse „meets“ Fettsäurerezeptoren

In schweren Fällen von Parkinson wurden Veränderungen der Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS), der ZNS-Funktion und der Mikroglia-Reifung beobachtet *[39–42]*. Der G-Protein-Rezeptor 43 (GPR43/FFAR2) und der GPR41 (FFAR3) befinden sich auf der Oberfläche von Darmepithelzellen, auf Neuronen des enterischen Nervensystems (ENS), der Portalnerven und sensorischer Ganglien *[43, 44]*. GPR43, das hauptsächlich im subkutanen Fett, im viszeralen Fett und im Knochenmark exprimiert wird, reguliert den Energieverbrauch in der Skelettmuskulatur und in der Leber *[45]*. GPR 41, welcher durch Propionsäure aktiviert wird, leitet Signale direkt an das zentrale Nervensystem (ZNS) weiter und induziert das nukleäre

Phosphoprotein Fos im dorsalen vagalen Komplex des Hirnstamms, im Hypothalamus und im Rückenmark *[46–48]*. FFAR4 (GPR 120) wird auf Adipozyten, Endothelzellen und Makrophagen exprimiert und ist an der Regulierung der Adipogenese, der Insulinempfindlichkeit und der Entzündung beteiligt. Eine Funktionsstörung von FFAR4 wird mit Insulinresistenz, Fettleibigkeit und dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht *[49]*. Acetat überwindet die BHS und reichert sich im Hypothalamus an. Dies stimuliert die Produktion von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im Gehirn. GABA ist der am häufigsten vorkommende Neurotransmitter im ZNS von Säugetieren und wird gemeinsam mit Acetylcholin (Ach) übertragen *[50]*. Ein Anstieg von Ach erhöht die Spiegel des neurotrophen Faktor des Gehirns (BDNF), im frontalen Kortex und im Hippocampus *[51]*. Dieser wiederum stimuliert die Gehirnentwicklung *[52, 53]*. Niedrige BDNF-Werte werden mit Depressionen und Angstzuständen in Verbindung gebracht. Neurologische Störungen können also verhindert werden, indem SCFAs und HDAC auf einem optimalen Niveau gehalten werden, am besten durch ein gesundes Mikrobiom *[54]*.

Mikrobiom, SCFAs und das metabolische Syndrom

Niedrige SCFA-Spiegel wurden mit Bluthochdruck (Hypertonie), Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfällen, Fettleibigkeit und Diabetes mellitus in Verbindung gebracht *[56]*. Bei Ratten konnte die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie durch die Wiederherstellung des Acetatspiegels im Blinddarm verhindert werden *[57]*. Propionat, das Patienten mit Fettleibigkeit verabreicht wurde, verbesserte die Ausschüttung von gastrointestinalen Peptiden (GIP) und reduzierte gleichzeitig die Adipositas und die Gewichtszunahme *[58]*. Propionsäure hemmt auch NF-κB und kann die Insulinsensitivität verbessern. Dies erfolgt durch eine Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma (PPAR-γ) *[59]*. Eine Ernährung nach dem Glykoplan (Dr. Mosetter Prinzip – „natural eating") fördert die günstigen Einflüsse der SFCAs maximal und wirkt präventiv und therapeutisch, vor allem in Verbindung mit der Einnahme von D-Galaktose, D-Ribose und Akazienfasern *[Mosetter/Kraft, OM & Ernährung 188]*.

Bei der Verstoffwechselung von Lecithin, Cholin und L-Carnitin durch Darmbakterien wird aber auch Trimethylamin (TMA) gebildet. TMA wird dann in der Leber oxidiert, und in Trimethylamin-N-oxid (TMAO) umgewandelt, einem Molekül mit pro-atherogenen Wirkungen *[35]*. TMA wird hauptsächlich von Proteobacteriacae, Actinobacteriacae und Firmicutes produziert *[59, 60]*.

Darüber hinaus synthetisieren Darmbakterien lebenswichtige Vitamine, darunter Vitamin K und mehrere Vitamine der B-Gruppe, wie z. B. Folat. Folat wird hauptsächlich von Bifidobakterien synthetisiert *[61, 62]*. Die Darmmikrobiota ist auch an der Biotransformation und Aktivierung von Nahrungsbestandteilen, insbesondere Polyphenolen, beteiligt. Nach der Biotransformation werden die Polyphenole im enterohepatischen Kreislauf absorbiert und in der Leber verstoffwechselt *[63]*. Diese spannenden Interaktionen sind sehr komplex und würden den Rahmen dieser eh schon umfangreichen Monographie sprengen.

Darmbakterien und die Gallensäuren

Darmbakterien können primäre Gallensäuren abbauen und in sekundäre Gallensäuren umwandeln, die auch wieder resorbiert werden können *[64]*. Gallensäuren (BA) werden bekannterweise aus Cholesterin in der Leber synthetisiert, anschließend über die Gallenblase in den Darm transportiert und vom Darmmikrobiom in sekundäre BAs umgewandelt. Es ist bekannt, dass BAs sogenannte Kernrezeptoren (FXR) aktivieren und eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Stoffwechsels und der Immunfunktion im Körper spielen. Kernrezeptoren sind intrazelluläre Proteine, die als Liganden für Transkriptionsfaktoren fungieren und die Ablesung von normalerweise unterdrückten, inaktiven Genabschnitten aktivieren. Die Kernrezeptoren sind im Zytosol oder dem Zellkern beheimatet. Die Ligandenbindung führt zu einer Konformationsänderung, welche es Ihnen dann erlaubt, an DNA-Abschnitte zu binden, die der Transkriptionskontrolle dienen. Bekannte Vertreter sind zum Beispiel der bereits zuvor erwähnte Arylkohlenwasserstoffrezeptor (AhR), die Schilddrüsenhormonrezeptoren (TRs), der Vitamin A- (RAR) und D- (VDR) Rezeptor, der Östrogen- (ER) und Testosteronrezeptor (AR), die Peroxysom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren für Fettsäuren und Prostaglandine (PPARs α, β, γ), der bereits erwähnte Farnesoid-Rezeptor für Gallensäuren (FXR), der Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und die Glukokortiokoid-, Progesteron- und Mineralokortikoid-Rezeptoren *[65]*. Folglich werden BAs mit der Entstehung verschiedener Krankheiten in Verbindung gebracht, darunter Diabetes, Fettleibigkeit, Atherosklerose, entzündliche Darmerkrankungen (CED), Darmkrebs, Leberkrebs und Brustkrebs – um nur einige zu nennen. BAs spielen aber auch eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Wachstums und der Zusammensetzung der Darmmikrobiota. BAs hemmen nicht nur das Wachstum von pathogenen Bakterien wie Clostridium difficile, Cholera und Entamoeba histolytica, sondern modulieren auch die Antibiotikaresistenz von Darmbakterien. Darüber hinaus fördern BAs die Reifung der Darmmikrobiota von Neugeborenen *[66]*. Daher hat die Rolle der BAs über die Gestaltung der Darmmikrobiota wichtige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit, da sie zur Aufrechterhaltung der

epithelialen Homöostase beiträgen. Sie fördern die Zellregeneration, die Wundheilung, modulieren die Eigenschaften von Mucin und beeinflussen letztlich auch den Wettbewerbsvorteil bestimmter kommensaler Arten im Darm. Sie spielen eine entscheidende Rolle beim Schutz gegen die Besiedlung mit Krankheitserregern, indem sie um Anheftungsstellen konkurrieren und den „Wirt" zur Produktion verschiedener antimikrobieller Peptide, wie zum Beispiel der humanen ß-Defensine (hBDs) anregen *[67]*.

Darmbakterien und Krebsrisiko

Darmbakterien sind auch wesentlich an der Regulation des Hormonstoffwechsels beteiligt, direkt und indirekt. Das sogenannte Östrobolom besteht aus Darmbakterien, welche das Enzym β-Glukuronidase aufweisen. Zu den bekanntesten Vertretern zählen Edwardsiella, Alistipes, Bacteroides, Bifidobacterium, Citrobacter, Clostrium, Escherichia, Faecalbacterium, Propionibacterium und Roseburia. Östrogene werden in der Leber konjugiert und so für die Ausscheidung über Niere und Stuhl präpariert. β-Glucuronidase aufweisende Bakterien sind in der Lage, das in der Leber konjugierte Östrogen im Darm wieder zu dekonjugieren. Dies führt zu einer verminderten Ausscheidung der konjugierten Östrogene über den Stuhl und die Nieren. Die dekonjugierten Östrogen können somit wieder über den Darm resorbiert werden und im Körper rezirkulieren *[68]*. Dies hat durchaus klinische Relevanz. In einer amerikanischen Studie wurden z. B. 10 prämenopausale Frauen, die eine „westliche Diät" mit hohem Fettanteil (40 % der Kalorien) und wenig Ballaststoffen zu sich nahmen, mit 10 gleichaltrigen Vegetarierinnen verglichen, die sich ballaststoffreich und mäßig fettreich (30 %) ernährten; die Vegetarierinnen hatten die dreifache Menge an Östrogenen im Stuhl und 15 bis 20 % niedrigere Serum-Östrogenwerte. Die bakterielle β-Glucuronidase-Aktivität im Stuhl war bei den Vegetariern statistisch signifikant niedriger als bei den Omnivoren ($P < .05$) *[69]*. Auch Immigrantinnen aus Asien, die sich fettarm ernährten (20–25 % der Kalorien), hatten um 30 % niedrigere systemische Östrogenspiegel als amerikanische Frauen, die sich fettreich ernährten *[70]*. Menschliche Probanden, die Lactobacillus acidophilus oral zu sich nahmen, zeigten eine Verringerung der Aktivität fäkaler bakterieller Enzyme, einschließlich der β-Glucuronidase. In mehreren epidemiologischen Studien wurde der Verzehr von fermentierten Milchprodukten mit einem verringerten Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht, möglicherweise durch Veränderungen in der intestinalen Mikrobiota, die den enterohepatischen Kreislauf von Östrogenverbindungen verändern *[71–75]*. Das bakterielle „Östrobolom" des Darmes kann das Risiko von Frauen, nach den Wechseljahren an Östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs zu erkranken, somit erhöhen. Die Ernährungsweise spielt hierbei eine wesentliche Rolle. Demgegenüber hat sich gezeigt, dass ein Anstieg von Desulvovibrio Bakterien im Darm das Brustkrebswachstum fördert *[76]*. Fettreiche Ernährung (Western Diet) fördert das Wachstum dieser Leucin-bildenden Bakterien. Leucin wiederum triggert das Wachstum von Knochenmarksstammzellen (MDSC) in der Tumormikroumgebung. Hier stimulieren MDSC bekannterweise das Tumorwachstum. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch klinisch, da adipöse Frauen häufiger Brustkrebs entwickeln. In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, das Melatonin als starker selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM wie bspw. Tamoxifen) sowie ein Aromatasehemmer (SEEM wie bspw. Letrozol) fungiert *[77]* und sollte aus diesem Grunde bei der Behandlung von Brustkrebs, ebenso wie Indol-3-Carbinol *[s. a. Onkologie heute, 5/2023, Kraft/Pfeifer]* nie fehlen. Der weit verbreitete Magen-Darm-Bewohner Akkermansia muciniphila ernährt sich von Mucin und fordert so die Becherzellen im Darm dazu auf, die Mucinbildung zu erhöhen. Fettreiche Ernährung führt zu einer Reduktion der Anzahl dieser Bakterien im Darm. Akkermansia muciniphila nimmt mehr und mehr die Rolle eines „block busters" für unsere Körpergesundheit ein *[78]* und wird immer wieder als potentielles zukünftiges Probiotikum gehandelt *[79]*. Bei Prostatakarzinompatienten ist dieses Bakterium häufig – auch aus eigenen klinischen Beobachtungen – vermindert, was vielleicht mit einem vermehrten Fleischkonsum in Verbindung gebracht werden kann, welcher sich als Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms bereits etabliert hat *[s. a. Kraft/Pfeifer, Onkologie heute, 08/2023]*. Nunmehr konnte jedoch auch gezeigt werden, dass Inosin, ein Stoffwechselmetabolit von Akkermansia muciniphila, zu einer verbesserten Prognose von Patienten mit kastrationsresistentem metastasiertem Prostata-Ca führt *[80]*. Akkermansia muciniphila verbessert auch die Wirkung einer Therapie mit den Immun-Checkpoint Inhibitoren gegen PD-1 *[81]*. Diese Liste der Bedeutung der Darmbakterien in der Pathogenese und Therapie von nicht-übertragbaren Krankheiten ließe sich unendlich fortführen.

Sojaprodukte und Brustkrebs – ein Ausflug

Betrachten wir die Ernährung, insbesondere die Zufuhr von sekundären Pflanzenstoffen, und deren Interkation mit Darmbakterien näher. In diesem Kontext wird die Zufuhr von Sojaprodukten, mit den in Ihnen enthaltenen Phytoöstrogenen, immer wieder kontrovers diskutiert. Es ist unumstritten, das Isoflavone per se gesundheitsfördernd wirken, insbesondere mit Blick auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dem metabolischen Syndrom, den neurodegenerativen Erkrankungen, der Hautgesundheit und auch der Osteoporose. Sie haben generell auch tumor-

wachstumshemmende Eigenschaften. In diesem Zusammenhang wird hier bewusst das Thema der möglichen Belastung von Sojaprodukten mit Umweltgiften, gentechnische Modifikationen und ihre Lektin-Wirkung ausgeklammert – sollte aber im Hinterkopf behalten werden. Thema soll hingegen sein, dass Sojaisoflavone wie die Glykoside Genistin und Daidzin durch menschliche und bakterielle β-Glukosidasen im Darm zu den Aglukonen Genistein und Daidzein hydrolisiert werden können. In weiteren enzymatischen Schritten entsteht Equol, welches eine Affinität zu Östrogenrezeptoren hat. Deshalb werden diese Glykoside auch als Phytoöstrogene bezeichnet – welche bitte nicht verwechselt werden dürfen mit bioidentischen Hormonen! Equolbildner sind unter anderem Lactobacillae, Bifidobacteroides, Clostridiales, Enterococcae, Adlercreutzia equolifaciens und viele mehr. Allgemeinhin stehen Sojaprodukte im Verdacht, das Brustkrebsrisiko bei postmenopausalen Frauen zu erhöhen. Aktuelle Metanalysen zeigen jedoch, dass Soja-Isoflavone, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, als wahrscheinlich sicher gelten. Entgegen der populären Meinung scheinen sie das Brustkrebsrisiko, die Rezidivhäufigkeit und die Mortalität sogar eher senken zu können. Einzig die Daten zu den aus Lignanen entstehenden Enterolactonen sind bislang noch nicht konklusiv und divergent. Eventuell ist die vermehrte Zufuhr von Lignanen auf Grund der Enterolactonbildung durch Darmbakterien bei prämenstruellen Frauen ohne vorherige Brustkrebserkrankung eher nicht von Vorteil *[82, 83]*. Hier fehlen jedoch wichtige Interventionsstudien.

Melatonin und die Darmbakterien – mit einem besonderen Fokus auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Ein kurzer Rückblick

Wir verweisen auch auf die bisher erschienen Artikeln in der OM & Ernährung 186–188 und SH35 zum Einstieg (Abb. 3). Melatonin (MT) wird normalerweise in der Zirbeldrüse enzymatisch aus L-Tryptophan synthetisiert. Seine bekannteste Funktion ist die eines Taktgebers für unseren zirkadianen Rhythmus, gemeinsam mit den unzähligen peripheren Uhren. Das Muster seiner Sekretion beeinflusst eine Vielzahl von Körperfunktionen, darunter Temperatur, Schlaf-/Wachzyklus, Cortisolausschüttung, Blutdruck, Zellproliferation und die Aktivität des Immunsystems *[84]*. MT wurde erstmals 1958 von Lerner aus einem Zirbeldrüsenextrakt von Rindern isoliert *[85]*. Seitdem wird dem Hormon in der Literatur übereinstimmend eine Vielzahl von Funktionen zugeschrieben. Exogen zugeführtes MT wurde als potenzielles Mittel zur Behandlung einer Reihe medizinischer und chirurgischer Erkrankungen erforscht, mit übereinstimmend positiven Ergebnissen *[86–88]*. Die bislang vorliegenden Studien haben keine ernsthaften unerwünschten Wirkungen von MT erkennen lassen, was dieses Indolamin zu einer sicheren und wirksamen therapeutischen Strategie werden lässt *[89]*. Es soll aber betont werden, dass Melatonin kein Allheilmittel ist und mit Bedacht und nicht unkritisch eingesetzt werden sollte, insbesondere mit Blick auf seine schlaffördernde Wirkung! Hier kann es auch zu paradoxen Reaktionen kommen, insbesondere bei höherer Dosierung (bei Tumorerkrankungen durch-

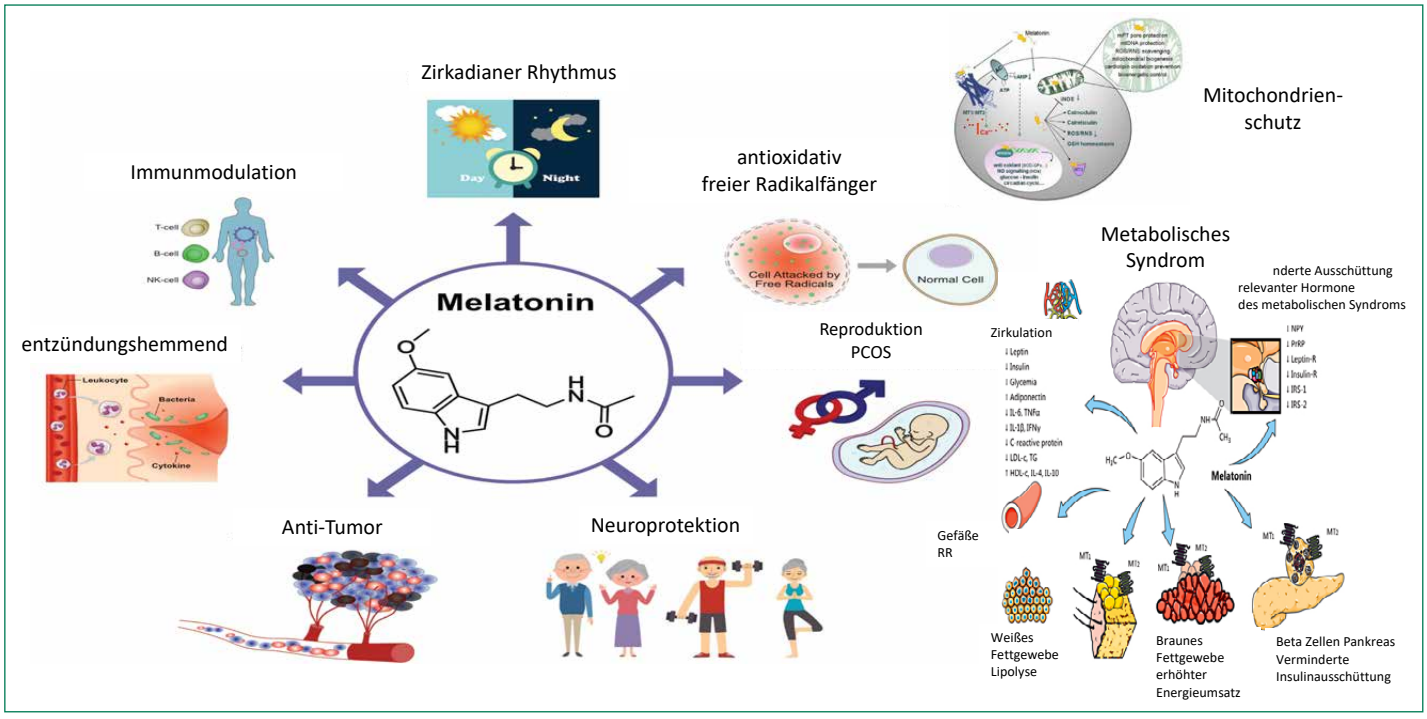


Abb. 3 *Einige wichtige Wirkungen von Melatonin auf unsere Körpergesundheit*

aus auch > 20 bis 30 mg zur Nacht), deshalb immer einschleichen. MT agiert rezeptorvermittelt, wie auch direkt als Modulator des Redoxsystems *[90]*. Aufgrund seiner hohen Lipophilie kann es direkt über die Zellmembran in die Zellen eindringen und dort u.a. als Radikalfänger bei oxidativem Stress wirken, insbesondere auch in den Mitochondrien. Über die MT-Rezeptoren vermittelt es darüber hinaus seine Funktionen in fast allen Organen *[91]*. MT-synthetisierende Enzyme wurde in extrapinealen Geweben u.a. der Haut, der Leber, den Zellen des Immunsystems, der Plazenta, den Fortpflanzungsorganen und den Endothelzellen nachgewiesen *[92, 93]*. In den Mitochondrien findet sich die höchste Konzentration an MT *[94]*. Warum ist das so? Die Endosymbiontentheorie besagt, dass im Laufe der Evolution Eukaryoten aus der Symbiose von Melatonin produzierenden Prokaryoten entstanden sind, und sich so höhere Lebewesen entwickeln konnten. Aus den Prokaryoten entwickelten sich Mitochondrien, in den Pflanzen die Chloroplasten. Deshalb produzieren auch diese, wie die Chloroplasten der Pflanzen, Melatonin.

Melatonin und der Darm

Wenn man bedenkt, dass Melatonin in verschiedenen und entfernten Taxa von einzelligen Organismen, einschließlich Bakterien identifiziert wurde, ist es nicht verwunderlich, dass die Darmmikrobiota auch eine Quelle für Melatonin ist und Melatoninrezeptoren aufweist. Neuere Studien belegen das Vorhandensein von MT in allen Kompartimenten des Gastrointestinaltraktes (GIT) (Lumen, Mukosa und Muskularis) *[95–99]*. Die Funktionen von MT im Darm sind noch nicht vollständig geklärt, aber die verfügbaren Daten belegen seine Rolle bei der Immunität, der gastrointestinalen Sekretion und der Darmmotilität *[99]*. Studien an Nagetieren zufolge hat die Pinealektomie keinen Einfluss auf die MT-Konzentrationen im Darm *[100]*. Im Darm ist mindestens 400 x mehr MT vorhanden als in der Zirbeldrüse *[101]*. Bei pinealektomierten Ratten erhöhte die Verabreichung von L-Tryptophan (Trp) die Serumspiegel von MT, was die MT-Synthese innerhalb des GITs belegt *[102]*. Im Gegensatz zu dem bekannten, zirkadianen Muster der Sekretion in der Zirbeldrüse wurde im Darm keine photoperiodische, zyklische Sekretion von MT beobachtet *[103]*. Es fand sich jedoch eine Korrelation mit der Periodizität der MT-Spiegel bezüglich der Nahrungsaufnahme und der Zusammensetzung der Nahrungsbestandteile. Es wurden bedeutende Interaktionen zwischen der Darmmikrobiota und Melatonin festgestellt, wobei die Mikrobiota zur Biotransformation und zum Metabolismus von Trp zu Serotonin und schließlich zu Melatonin beitragen. Melatonin hat nachweislich eine positive Wirkung auf die Funktion der Darmbarriere und das Mikrobiom *[104, 105]*. Die zunehmende Häufigkeit von Dysbiose-assoziierten Erkrankungen erhöht den Bedarf an neuen, sicheren und wirksamen therapeutischen Strategien *[106]*. In diesem Zusammenhang könnte die Beziehung zwischen Melatonin und dem Mikrobiom genutzt werden, wie im Weiteren ausgeführt wird. Der GIT ist die größte Quelle von Enzymen für die MT-Produktion. Einige seiner physiologischen Wirkungen werden auch hier durch die Aktivierung der spezifischer Membranrezeptoren MT1, MT2 und MT3 vermittelt. MT1- und MT2-Rezeptoren aktivieren völlig unterschiedliche intrazelluläre Signalwege *[107]*. Die G-Proteine, die die Hemmung der Adenylatcyclase und die Aktivierung der Phospholipase C beta (PLC-ß) vermitteln, sind mit dem MT1-Rezeptor verbunden. Der Rezeptor MT2 interagiert mit der Synthese von Phosphoinositol, der Hemmung der Adenylatzyklase und der löslichen Guanylatcyclase *[108–110]*. MT3 ist ein Enzym namens Chinon-Reduktase 2, das für die schützende Wirkung von Melatonin gegen oxidativen Stress verantwortlich sein könnte *[111]*. Neben diesen Membranrezeptoren kann MT auch im GIT an verschiedene Kernrezeptoren wie den Retinoid-Z-Rezeptor/Retinoid-Orphan-Rezeptor (RZR/ROR) binden und immunmodulatorische und krebshemmende Wirkungen entfalten *[112, 113]*. MT reguliert das mukosale Immunsystem, die GI-Sekretion, die Darmmotilität und die Freisetzung von Peptiden, die am Energiehaushalt beteiligt sind *[114]*. MT diffundiert aus dem Darm in den Blutkreislauf. Es erreicht hierbei zunächst auch die äußere Schicht der glatten Muskulatur und führt dort zu einer Muskelrelaxation. In dieser Weise fungiert es als Antagonist zu Serotonin *[102]*. Durch die Freisetzung von MT in das Darmlumen wird die postprandiale Sekretion von Pankreasenzymen stimuliert und beeinflusst somit auch die Verdauungsleistung *[115]*. MT steuert ferrner die mitotische Aktivität der Darmepithelien, den Wassergehalt im Darm und den transmembranösen Transfer von Ionen und Elektrolyten *[95]*. MT wird über neuronale Reize aus den enterochromaffinen Zellen (ECC) im duodenalen C in den Zwölffingerdarm sezerniert, bindet hier an MT2-Rezeptoren und führt so zur vermehrten Kalzium- und Bikarbonat-Sekretion. Es ist somit an der Neutralisation des Säuregehaltes des Magensaftes beteiligt *[116]*.

Melatonin und die Darmbakterien

Diese scheinen in einer komplizierten funktionellen Wechselbeziehung zu stehen. Wie weiter unten noch erörtert werden wird, können Mikroorganismen die MT-Synthese im GIT modulieren; umgekehrt ist MT an die richtige Zusammensetzung und Dynamik der Darmmikrobiota gebunden. Zusammen bilden sie ein komplexes System, das auf mehreren Ebenen wirkt um die Homöostase des Wirtsorganismus aufrechtzuerhalten. Verschiedene Bakterien beeinflussen die

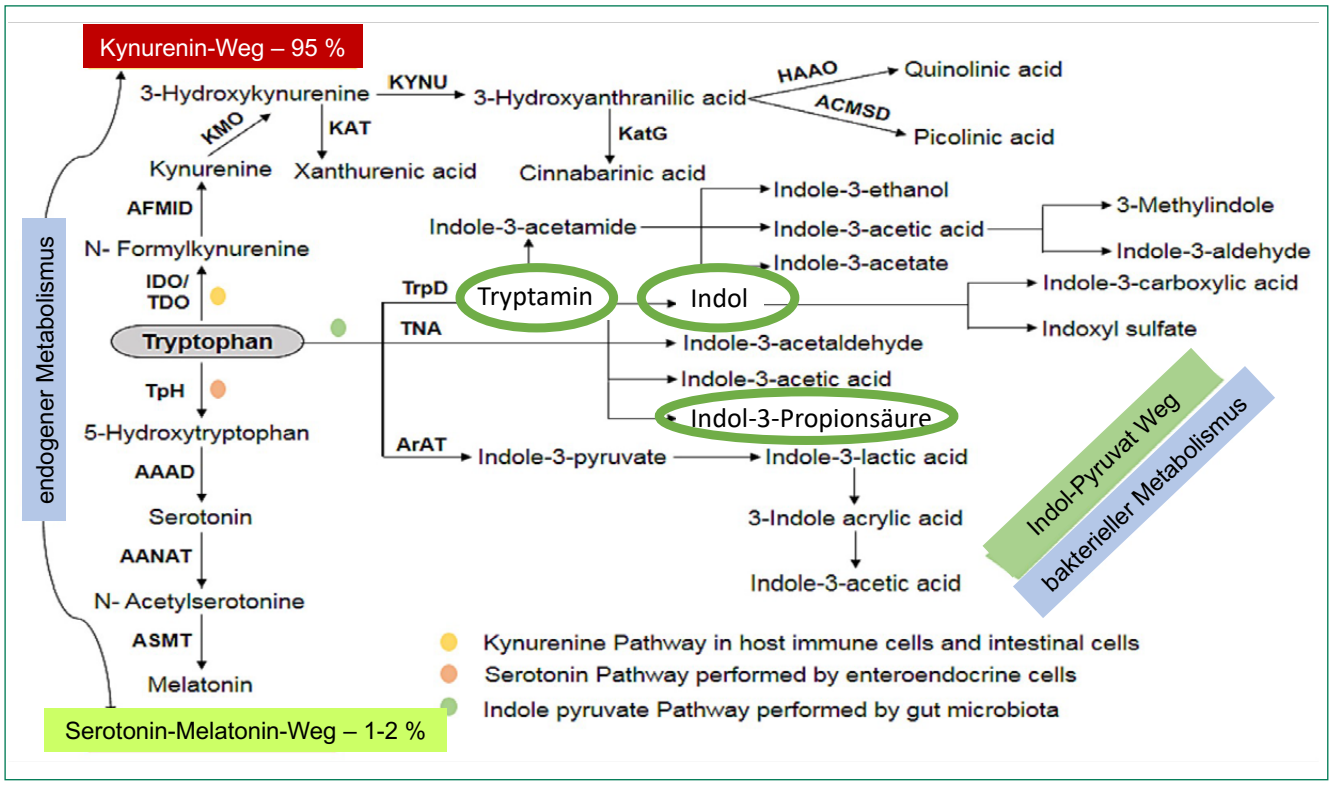


Abb. 4 *Schematische Darstellung der Tryptophan-Stoffwechselwege bei Primaten: TRP kann endogen über den Kynurenin- und Serotoninweg und durch die Darmmikrobiota über den Indol-Pyruvat Weg metabolisiert werden. Abkürzungen: IDO: Indolamin-2,3-Dioxygenase; TDO: Tryptophan-2,3-Dioxygenase; AFMID: Arylformamidase; KMO: Kynurenin-3-Monooxygenase; KAT: Kynurenin-Aminotransferase; KatG: Katalase-Peroxidase; KYNU: Kynureninase; HAAO: 3-Hydroxyanthranilat-3,4-Dioxygenase; ACMSD: Aminocarboxymuconat-Semialdehyd-Decarboxylase; TpH: Tryptophan-Hydroxylase; AAAD: Aromatische Aminosäure-Decarboxylase; AANAT: Aralkylamin-N-Acetyltransferase; ASMT: Acetylserotonin-O-Methyltransferase; TRPD: Tryptophan-Dehydrogenase; TNA: Tryptophanase; ArAT: Aromatische Aminosäure Transaminase.*

intestinale Synthese von MT. H. pylori reguliert zum Beispiel die Expression der an der Synthese von Melatonin beteiligten Enzyme herunter und verringert so die MT-Produktion im oberen GIT. Nach Eradikationstherapie kehrt die MT-Produktion auf ein normales Niveau zurück *[117]*. Ein weiteres Beispiel sind Probiotika. Sie sind bei verschiedenen Dysbiose-assoziierten Erkrankungen wirksam, obwohl die genauen Mechanismen bis ins letzte Detail noch nicht geklärt sind. Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom beispielsweise verbesserte die Verabreichung eines Probiotikums mit mehreren Stämmen (VSL#3) die Krankheitssymptome und zeigte eine positive Korrelation mit den morgendlichen systemischen MT-Spiegeln. Grundlage hierfür scheint die direkte Simulation der Melatonin Produktion durch das Probiotikum selbst zu sein *[118]*. Darüber hinaus kann die Verabreichung des Probiotikums Lactobacillus rhamnosus die Expression von MT-Rezeptorgenen in Zebrafischen erhöhen *[119]*. Somit scheinen Probiotika das Potenzial zu haben, die MT-Produktion zu beeinflussen und somit krankheitsassoziierte Symptome zu lindern. Umgekehrt führt eine Dysbiose zu einer Senkung der MT-Spiegel sowohl im Darm, als auch systemisch. *[120, 121]*.

Der komplexe Tryptophanstoffwechsel (Teil 1) (s.a. weiter im Verlauf)

Die Darmmikrobiota nimmt über Veränderungen der Konzentrationen von Trp und 5-Hydroxytryptamin Einfluss auf die Serotonin- und MT-Spiegel. Die Verfügbarkeit von Trp kann somit sowohl durch eine Ernährungsumstellung *[122]*, wie auch durch eine veränderte Zusammensetzung der Darmmikrobiota beeinflusst werden. Dies wurde bei keimfreien Mäusen beobachtet *[123]*. Außerdem können alle drei Wege des Trp-Stoffwechsels im Darm durch die dort befindliche Bakterienflora moduliert werden (Abb. 4). Was den Indol-Stoffwechselweg der Bakterien betrifft, so bestimmt die Zusammensetzung des Mikrobioms den Metabolismus von Indol und somit die Bildung verschiedener Indol-Derivate. Indol-Derivate haben ein breites Spektrum an Wirkungen (Abb. 5). Dies reicht von positiven Wirkungen auf die Darmschleimhaut und das Immunsystem bis hin zur Nephrotoxizität (Metaboliten aus der Leber). Ein Teil der Wirkungen wird auch hier über Kernrezeptoren wie den AhR vermittelt, der die angeborene Immunantwort verbessert und an der Aufrechterhaltung der Darmbarriere beteiligt ist *[124, 125]*. Entzündungsreize und, von den Darmbakterien freigesetzte, pathogen-assoziierte

Molekülmuster (PAMPs) aktivieren sogenannte Toll-like-Rezeptoren (TLR). Dies wiederum führt zu einer Stimulation des Kynurenin-Wegs *[126]*. Eine zentrale Rolle spielen in diesem Zusammenhang auch SCFAs, die die Freisetzung von Serotonin und somit Melatonin aus enterochromaffinen Zellen (ECCs) steigern *[102]*. Aber auch andere Liganden, insbesondere durch sporenbildende Bakterien produzierte Metabolite, können die ECCs aktivieren und die 5-HT-Biosynthese im Dickdarm fördern *[127]*. In einem keimfreien (GF) Mausmodell waren folgerichtig die 5-HT-Plasmaspiegel im Vergleich zu konventionell gehaltenen Mäusen reduziert. Obwohl die 5-HT-Synthese im Darm keine enzymatische bakterielle Aktivität erfordert, moduliert die Mikrobiota indirekt den 5-HT-Weg *[123]*. In Tiermodellen verstärkt eine durch Antibiotika hervorgerufene Dysbiose den Indolweg, hemmt den Kynureninweg und senkt somit den 5-HT-Spiegel im Kolon.

Melatonin, Mikrobiom und oxidativer Stress

Die antioxidative Wirkung von MT beruht auf verschiedenen Funktionen, die eine direkte Rolle bei der Neutralisierung freier Radikale spielen *[128–130, Kraft/Mosetter OM & Ernährung,186]*. Indirekt erfolgt dies durch die Erhöhung der Spiegel antioxidativer Enzymsysteme (Superoxid-Dismutase, Glutathion-Peroxidase und Katalase) *[131, 132]*, die Stimulierung der Glutathion-Produktion *[133]* und die Erhöhung der Aktivität anderer Antioxidantien *[134]*. Dies erfolgt meist über die Aktivierung des Kernrezeptors NERF2, welcher dann an das antioxidative Repsonse Element (ARE) bindet *[OM & Ernährung 186, Kraft/Mosetter]*. Andererseits hat eine gesunde Darmmikrobiota selbst auch ein erhebliches antioxidatives Potential. Es gibt eine direkte Beteiligung kommensaler Bakterien an der Metabolisierung von ROS. Insbesondere die Milchsäure produzierenden Bakterien (z. B. Lactobacillus spp.) sind mit Laktatoxidase, NADH-Oxidase, Superoxiddismutase und Pyruvatoxidase ausgestattet *[135]*. Reaktive Sauerstoffspezies haben jedoch nicht nur negative Auswirkungen auf unseren Körper. Wir benötigen sie auch für physiologische Funktionen, wenn sie in einem „moderaten" Bereich gehalten werden (z. B. zur Infektionsbekämpfung, für die Mitophagie oder bei der Muskelregeneration im Rahmen sportlicher Belastung). Gerät die Redox-Homöostase in Schieflage, sind sie jedoch potenziell toxisch und verursachen auf Dauer biomolekulare Schäden, wie die Oxidation von Proteinen, Lipiden und der DNA. Dies führt u.a. über die Aktivierung von NF-ϰB und dem NLRP3-Inflamma-

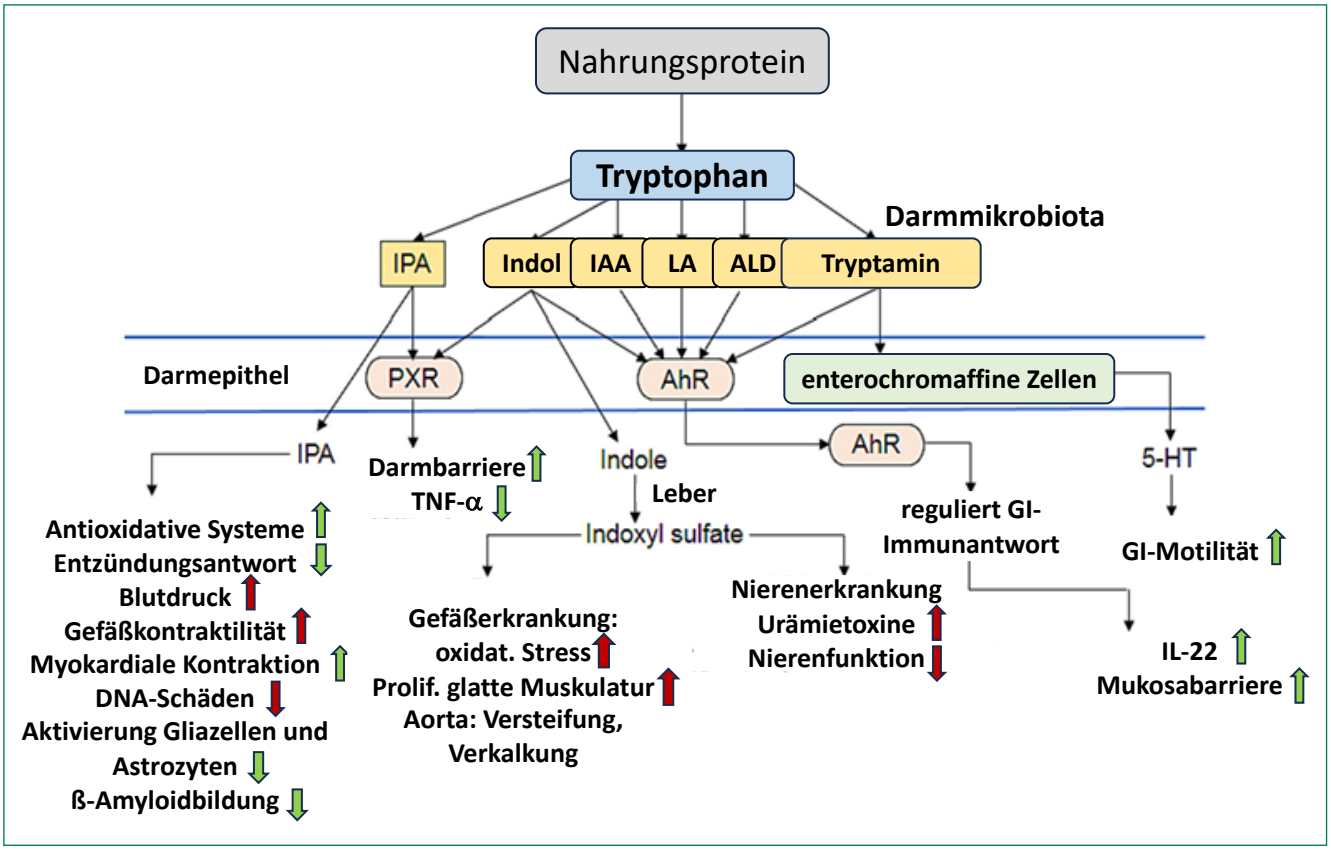


Abb. 5 *Auswirkungen des mikrobiellen Tryptophanstoffwechsels auf unsere Körpergesundheit: Die schematische Darstellung zeigt den Wirkmechanismus von mikrobiellen Tryptophans-Metaboliten auf unsere Gesundheit. Diese haben meist positive Auswirkungen. Die Bildung von Indoxyl-Sulfat in der Leber ist aber kritisch zu bewerten. Abkürzungen: IPA: Indol-3-Propionsäure; IAA: Indol-Essigsäure; ILA: Indol-3-Milchsäure; IAld: Indol-3-Aldehyd; PXR: Pregnan-X-Rezeptor; AhR: Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor; 5-HT: 5-Hydroxytryptamin; IL-22: Interleukin-22; TNF-α : Tumor-Nekrose-Faktor α*

som zu unphysiologischen oxidativem Stress, zu verschiedenen zellulären Funktionsstörungen, zur „silent Inflammation" und schlussendlich zum Zelltod *[136, 137]*. Das Redox-Ungleichgewicht, entweder zugunsten der ROS-Synthese oder des ROS-Defizits, steht somit in engem Zusammenhang mit der Pathophysiologie verschiedener Krankheiten, die von gastrointestinalen bis hin zu neurodegenerativen Störungen reichen *[135, 138–140, OM & Ernährung 188 Kraft/Mosetter]*. Die Gesundheit des Dickdarms wird maßgeblich von der Fähigkeit des Darms beeinflusst, eine übermäßige ROS-Produktion zu unterdrücken. Vor allem die Zusammensetzung der Darmmikrobiota ändert sich in Abhängigkeit vom Redox-Gleichgewicht. Oxidativer Stress führte im Darm von Mäusen zu einer Zunahme von Bacteroidetes und einer Abnahme von Firmicutes, Clostridiales, Ruminococcaceae und Oscillospira. In einem Alterungsmodell war die ROS-Produktion umso höher, je älter die Mäuse waren. Dies führte auch hier zu einer Abnahme der Clostridiales und zu einer Zunahme der Bacteroidetes *[141]*. Wenn eine Entzündung des Darms und eine Dysbiose vorliegen, kann die antioxidative Aktivität des GIT unterdrückt werden. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) beispielsweise geht eine verringerte Diversität von kommensalen Bakterien und Veränderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota mit einer erhöhten ROS-Produktion und einem beeinträchtigten Abwehrsystem der Darmschleimhaut einher *[142]*. In diesen Situationen kann MT seine antioxidative Wirkung voll entfalten und das Redox-Gleichgewicht wiederherstellen, wodurch gleichzeitig die Zusammensetzung der Darmmikrobiota verbessert wird . MT aktiviert mehrere, auf Stress reagierende Gene (z. B. AMPK, HIF-1α, Sirtuin-1), was wiederum zu einer Aktivierung antioxidativer Enzymsysteme führt *[Kraft/Mosetter OM & Ernährung 186/187]*. MT kann somit über eine Verringerung des oxidativen Stresses, die Modulation der Darmmikrobiota und seine entzündungshemmende Wirkung die Homöostase der Mikroumgebung des Darms positive beeinflussen und den Weg zur Wiedererlangung einer Eubiose ebnen.

Melatonin, Mikrobiom und das Immunsystem

Neben seiner antioxidativen und den zirkadianen Rhythmus regulierenden Wirkung spielt MT eine komplexe und vielschichtige Rolle als Modulator des Immunsystems. Melatonin gilt als „Immunpuffer", welcher die Immunantwort bei Immunsuppression und unter physiologischen Bedingungen stimulieren und bei Entzündungen herunterregulieren kann *[143]*. Auch diese Wirkungen werden durch die membran- und kernständigen MT-Rezeptoren vermittelt. Die Schlüsselfunktion von MT bei der Aufrechterhaltung des körpereigenen Abwehrsystems wird durch die Tatsache unterstrichen, dass Mäuse, denen MT entweder durch kontinuierliche Lichtexposition oder durch pharmakologische Hemmung mit Propranolol entzogen wurde, eine mangelhafte humorale und zelluläre Immunantwort aufweisen *[144]*. Darüber hinaus kann MT in gesunden oder immunsupprimierten Organismen natürliche Killerzellen (NK), Monozyten *[145, 151]*, die neutrophile chemotaktische Reaktion *[146]*, die B-Zell-Aktivität und die Sekretion von T-Helfer 1 (Th1)-Zytokinen hochregulieren, und die Th2-Reaktion herunterregulieren *[147]*. Andererseits hemmt MT bei Entzündungen die Infiltration von Neutrophilen *[148]*, reduziert die Konzentration an proinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-1, IL-6, TNF-α) *[149]* und stimuliert die Bildung entzündungshemmender Botenstoffe (z. B. IL-10, IFN-γ) *[150]*. Dies erfolgt, wie bereits ausgeführt, maßgeblich durch die Hemmung von NF-ϰB sowie die Hemmung der Aktivierung des Inflammasoms NLRP3 *[151]*, bei gleichzeitiger Aktivierung von NERF2, HIF-1α und der SIRTUINe *[OM & Ernährung 186, Kraft/Mosetter]*. Diese Doppelrolle von MT bezüglich der Modulation der Immunantwort könnte eine der Mechanismen sein, die seinen erheblichen Einfluss auf die Darmmikrobiota erklären. Es scheint so, als ob MT über die Aktivierung der Immunantwort eine entscheidende Rolle bei der Abwehr von Krankheitserregern im Darm spielen kann. Erwähnenswert ist in diesem Kontext, das MT in einem Modell der polymikrobiellen Sepsis die Bildung von sogenannten neutrophilen extrazellulären Fallen (NETs) förderte und somit den Schweregrad der Sepsis senkte *[152]*. Für weitere Information bezüglich dieses spannenden Themas um NET und NETose möchten wir an dieser Stelle auf einen wunderschönen Übersichtsartikel von Wu und Shen verweisen *[153]*. Wie in-vitro-Studien gezeigt haben, besitzt MT interessanterweise auch eine direkte antimikrobielle Wirkung auf verschiedene Krankheitserreger. Der Pathomechanismus beruht mutmaßlich auf einer Depletion der intrazellulären Verfügbarkeit von Substraten sowie auf einer verminderten Expression wichtiger Wachstums Gene und Enzymsysteme *[154]*. MT scheint daher eine direkte bakteriostatische Wirkung auf pathogene Bakterien zu haben und das Wachstum von guten, kommensalen Bakterien zu begünstigen.

Melatonin, CED und das Mikrobiom

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen führen zu einer tiefgreifenden Dysbiose *[155, 156]*. Somit liegt der Schluss nahe, dass MT durch die Linderung der Entzündung bei gleichzeitiger Förderung einer Eubiose in der Lage ist, die Homöostase der Darmbarriere im Verbund mit der Mikrobiota, wiederherzustellen. MT erhöhte folgerichtig in Tiermodellen von CED den bakteriellen Reichtum und die Vielfalt im Darm *[156–158]*. Die konsequentesten Veränderungen im Rahmen

einer CED sind der Rückgang der biologischen Vielfalt und die Zunahme der Häufigkeit von entzündungsfördernden Bakterien wie Enterobacteriaceae, Fusobacteriaceae und Clostridium difficile. Unter Therapie mit Biologika korreliert der Rückgang dieser Bakterien mit dem Therapieansprechen *[159]*. Die Gabe von MT führte konsistent zu einem Anstieg des Verhältnisses von Firmicutes zu Bacteroidetes *[155–158]*. Diese Variable wird als kritischer Index für die intestinale Homöostase angesehen, und ihre Verringerung wird insbesondere mit CED in Verbindung gebracht *[159]*. Andere spezifische Veränderungen hängen mit der Zunahme der nützlichen, und der Abnahme der schädlichen Bakterienstämme zusammen. So erhöhte MT beispielsweise den Gehalt an Ruminococcaceae *[156]* und Coprococcus *[155]*. Beide bilden SCFA und sind dafür bekannt, dass sie bei CED-Patienten vermindert sind *[158]*. MT erhöht auch den Gehalt an Bifidobacterium *[160]* und Lactobacillus *[161]*, welche beide auch als Probiotika mit klinischem Erfolg bei CED eingesetzt werden. Umgekehrt zeigte sich im Mikrobiom von CED-Patienten nach der Verabreichung von MT eine signifikante Abnahme von Proteobakterien, speziell Salmonellen, E. Coli und Campylobacter concisus *[156]*, einem Phylum, das eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von CED spielt *[162]*. Ein Anstieg an Streptococcus spp. im Darm von CED Patienten korreliert mit einer vermehrten Krankheitsaktivität *[163]*. Dieses Bakterium wird durch MT herunterreguliert *[130]*. In einer anderen Studie zeigte sich ein Rückgang von Desulfovibrio, Peptococcaceae und Lachnospiraceae *[156]*. Desulfovibrio korreliert eindeutig mit der Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa (UC) *[162]*. Peptococcaceae wurden zwar bei CED weniger untersucht, aber in einigen Studien mit einer entzündlichen Aktivität des Darmes in Verbindung gebracht *[163]*. Die genaue Rolle der Lachnospiraceae bei Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts ist noch nicht geklärt *[164]*. Es wurde aber ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit dieser Bakterienfamilie und stressbedingten Veränderungen der Mikrobiota festgestellt, die sich möglicherweise auf die Äthiopathogenese von CED auswirken *[165]*. Die Wiederherstellung einer Eubiose, auch durch MT, geht mit einer sichtbaren klinischen Verbesserung der Krankheitsaktivität einher. Dies wurde durch zahlreiche histologische Methoden und die Bewertung der klinischen Symptomatik bestätigt und könnte darauf hindeuten, dass die Wirkung von MT, zumindest bis zu einem gewissen Grad, über eine Modulation der Mikrobiota vermittelt wird. Diese Hypothese wird durch folgende Beobachtung gestützt: ein Transfer der fäkalen Mikrobiota (FMT) von Tieren, welche mit MT behandelt wurden in eine unbehandelte Gruppe mit Kolitis führt zu einer Besserung des Entzündungsgrades der Kolitis in der Gruppe ohne Melatonin-Behandlung *[166]*. Dies gelingt auch beim Menschen und ist Gegenstand aktueller Forschungsvorhaben *[167]*. Der Mechanismus, der dieser Beobachtung zu Grunde liegt, scheint mal wieder über die Aktivierung des Toll-like Rezeptors 4 (TLR4) zu laufen, der zur ersten Linie der Infektionsabwehr gehört und bekannterweise eine zytoprotektive Rolle bei Kolitis hat *[156, 168, 169]*. MT verbesserte die klinischen und histopathologischen Merkmale der Kolitis bei Wildtyp-Mäusen mit TLR4 (WT), nicht aber bei genetisch veränderten Mäusen ohne den Rezeptor (Knock-Outs/KO) *[170]*. Die Melatonin-Behandlung erhöhte zudem die Expression des MT1-Rezeptors bei WT-Mäusen, nicht jedoch bei Mäusen ohne TLR4, was den Zusammenhang zwischen TLR4 und der MT-Wirkung unterstreicht. Mit MT behandelte WT-Mäuse wiesen auch spezifische Veränderungen in der Mikrobiota auf, die sich vermutlich positiv auf die Kolitis auswirken. Außerdem erhöhte sich die Anzahl von Becherzellen und der von diesen produzierten antimikrobiellen Peptiden (AMPs). Mucin-produzierende Becherzellen verhindern den Kontakt zwischen dem Darmepithel und Krankheitserregern und wirken so antientzündlich *[170]*. Eine Dysbiose hingegen vermindert die Anzahl der Mucin produzierenden Becherzellen im Darm *[171]*. Es sei darauf hingewiesen, dass Mucin auch eine wichtige Nahrungsquelle für einige Bakterien ist, insbesondere Akkermansia mucinophila *[172]*. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MT die erste Verteidigungslinie gegen Krankheitserreger verbessert und möglicherweise die Verfügbarkeit von bakteriellen Nährstoffen über einen TLR4-abhängigen Signalweg moduliert. Was die Darmmikrobiota selbst anbetrifft, so kann MT nicht nur die Zusammensetzung der Bakterienarten verändern, sondern auch die endotheliale Translokation von Darmbakterien verringern *[173]*. In einem Colitis-Modell induzierte MT die Hochregulierung der Tight-Junction-Proteine Zonula Occludens-1 (ZO-1) und Occludin *[174]*, die eine Schlüsselkomponenten bei der Aufrechterhaltung der Darmbarriere einnehmen *[175]*. Die Translokation von Bakterien kann zu einer Einschwemmung von Endotoxinen in die Blutbahn führen, die positiv mit der Krankheitsaktivität bei CED korreliert *[176 182]*. Die Wirksamkeit von MT als therapeutische Option bei CED wird durch immer mehr klinische Belege gestützt *[177,178]*. Ein klarer Nutzen von MT bei UC-Patienten wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von Chojnacki et al. nachgewiesen *[179]*. In dieser Studie blieben die Patienten, die zusätzlich zu Mesalazin (5-Aminosalicylsäure-Derivat) Melatonin erhielten, 12 Monate lang in klinischer Remission und wiesen normale CRP- und Hämoglobinwerte auf. Dies im Gegensatz zu den Patienten, die nur Mesalazin und Placebo erhielten. Außerdem war in der Placebo Gruppe der Mayo Clinic Disease Activity Index über den gesamten Studienzeitraum signifikant höher als

bei der mit Melatonin behandelten Gruppe. In einer anderen RCT war die Verabreichung von MT über 3 Monate wirksam bei der Verringerung der Krankheitsaktivität und der Verbesserung der Komponenten Rolle, Emotionen, Energie und allgemeiner Gesundheitszustand auf dem 36-Elemente-Kurzfragebogen zur Lebensqualität (SF-36). Außerdem verringerte es das fäkale Calprotectin als unspezifischer Marker für ein Darmentzündungen *[180]*. Obwohl MT bei Morbus Crohn (CD) weniger gut untersucht wurde, zeigte eine Studie, dass eine 30-tägige Behandlung mit MT als adjuvante Therapie die histologischen und ultrastrukturellen Anomalien und die Entzündung im Vergleich zu einer alleinigen konventionellen Therapie bei beiden Erkrankungen deutlich verbesserte. Angesichts dieser Ergebnisse könnten die Proliferation von Melatonin produzierenden enterochromaffinen (EC-) Zellen und der Anstieg der an der MT-Synthese beteiligten Enzyme im Kolon von CED-Patienten einen wichtigen Anpassungsmechanismus darstellen. Darüber hinaus wurde eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der MT-Konzentration im Dickdarm festgestellt, die sich auch in der Urinausscheidung von 6-Sulfatoxymelatonin (einem Metaboliten von MT) ausdrückt. Diese korreliert direkt mit der Anzahl der EC-Zellen und war in dieser Studie vermindert *[181]*.

Die Mikrobiom-Darm-Hirnachse, ein bisschen Melatonin – und der Tryptophanstoffwechsel, der Stoff aus dem die Träume sind?

Der Tryptophanstoffwechsel (Teil 2)

Das Mikrobiom moduliert den metabolischen Phänotyp und beeinflusst das Immunsystem des Wirts *[182]*. Die Wechselwirkungen zwischen der Darmmikrobiota und dem Immunsystem des Wirts beginnen bereits bei der Geburt: Die Mikrobiota beeinflusst die Entwicklung des Immunsystems, und das Immunsystem wiederum prägt die Zusammensetzung der Darmmikrobiota *[183]*. Im späteren Leben beeinflusst die Darmmikrobiota auch die Rekrutierung von Immunzellen und löst Entzündungen aus. Die Wechselwirkungen zwischen der Darmmikrobiota und den Enterozyten formen die Darmumgebung und beeinflussen die Immunhomöostase des Darms nachhaltig – was ein Leben lang anhält *[184]*. Dysbiose und „Leaky Gut" werden weithin als relevant für die Pathogenese verschiedener Krankheiten, einschließlich Autoimmun- und neurodegenerativer Störungen, angesehen *[185]*. Die Interaktion zwischen Mikroben und dem Wirtsimmunsystem wird durch eine Reihe von Molekülen und Signalprozessen gesteuert, die sich auf den Darm, die Leber, das Gehirn und andere Organe auswirken *[186]*. Komplexe Wirts-Mikroben-Stoffwechselachsen haben einen nachhaltigen Einfluss auf Stoffwechselreaktionen, das Wirtsimmunsystem und langfristig auf die Gesundheit. Andererseits spielt das Immunsystem des Darms eine entscheidende Rolle bei der Interaktion von Bakterien mit dem Wirt *[187–189]*. Darüber hinaus steuert das Immunsystem die Zusammensetzung der Darmmikrobiota, und gleichzeitig liefern die dort ansässigen Mikroben Signale, die die normale Entwicklung des Immunsystems fördern und die darauffolgenden Immunreaktionen regulieren. Eine Störung dieser dynamischen Interaktionen kann weitreichende Auswirkungen auf die Gesundheit des Wirtes haben *[190]*. Hierbei spielt die Aminosäure Tryptophan (Trp) eine entscheidende Rolle. Die Aufnahme von Trp im Darm wird hauptsächlich durch den neutralen AS-Transporter SLC6A19 vermittelt. Trp dient nicht nur als Substrat für die Proteinsynthese, sondern wird in erster Linie über zwei Stoffwechselwege verstoffwechselt: den Kynurenin-Weg (KP) und den Serotonin-Weg (Abb. 4). 95 % des aufgenommenen Trp werden über den KP zu Kynurenin, Kynurensäure (KA), Chinolinsäure, Picolinsäure und Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) abgebaut. Der KP wird durch zwei Enzyme mit begrenzter Rate gesteuert: die Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) in der Leber und die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) in extrahepatischen Geweben *[191]*. Nur etwa 1–2 % des aufgenommenen Trp werden über den Serotoninweg in Serotonin (5-HT) und Melatonin umgewandelt. Etwa 90 % des gesamten Serotonins beim Menschen befindet sich in enterochromaffinen Zellen (ECL) des GIT, wo es die Darmperistaltik fördern kann *[192]*. Das MT wird aus 5-HydroxyTryptamin (5-HT) über zweistufige enzymatische Umwandlungsreaktionen (Acetylierung und Methylierung) synthetisiert *[193]*. Obwohl endogene Trp-Stoffwechselprodukte eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Immunhomöostase im Darm von Säugetieren spielen, sollte der Einfluss von Trp-Metaboliten aus der ansässigen Mikrobiota auf die Körperfunktionen und das intestinale Immunsystem nicht unterbewertet werden. Unser Wissen über die Wechselwirkungen zwischen dem Trp-Stoffwechsel, der Darmmikrobiota und der Immunität des Wirtes hat sich in den letzten Jahren stark erweitert. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass Trp und seine endogenen Metabolite im Wirt (Kynurenine, Serotonin und Melatonin), wie auch seine Mikrobiom-modulierten Metaboliten (Indol, Indolsäure, Skatol und Tryptamin), tiefgreifende Auswirkungen auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms, die mikrobiellen Funktionen, die Schnittstelle zwischen Wirt und Mikrobiom sowie die Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem des Wirts und der Darmmikrobiota haben. Dementsprechend beeinflusst die Darmmikrobiota die Trp-Absorption und dessen Metabolismus im Wirtsorganismus und reguliert direkt oder indirekt die nachfolgenden physiologischen Stoffwechselpro-

zesse und Immunreaktionen. Die Auswirkungen von Faktoren wie Alterung, Stress, Probiotikaeinnahme und verschiedene Krankheiten auf die Immunität des Wirts werden teilweise mit den Wechselwirkungen zwischen Trp, Melatonin und dem Mikrobiom sowie der daraus resultierenden Immunitätslage in Verbindung gebracht. Therapien, die auf die Trp-Absorption, Trp-Metabolite, die Darmmikrobiota oder die Wechselwirkungen zwischen Trp, dem Mikrobiom und der Immunität abzielen, stellen unter Umständen vielversprechende Ansätze zur Behandlung von Entzündungen im, oder außerhalb des Darmes dar. Der Einfluss der Darmmikrobiota auf den Trp- und somit indirekt auch den Melatonin-Stoffwechsel, sollte bei einer Nahrungsergänzung mit Trp unbedingt im Blick behalten werden und nicht unkritisch erfolgen. Insbesondere bei Tumorerkrankungen ist die exogene Tryptophan Zufuhr bei aktivierter Indolamin-2,3-Dioxygenase (s.u.) nicht Ziel führend. Sie kann mit Blick auf den Tumorstoffwechsel und die Tumormikroumgebung sogar deletäre Folgen haben. Somit hier Vorsicht!

… aber nun zum ZNS

Dysbiose wird mit der Entstehung und/oder dem Verlauf einer Reihe von Krankheiten des ZNS in Verbindung gebracht: Multiple Sklerose, Parkinson, Demenz, Schizophrenie, bipolare Störungen, das autistische Spektrum und vor allem auch Depressionen *[194–200]*. Depressionen finden sich bei allen neurodegenerativen Erkrankungen überproportional häufig und sind meistens schon vor Aggravation der neurodegenerativen Erkrankung klinisch evident. Dies legt den Schluss nahe, dass sich Veränderungen der Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse für die überhöhte Depressionsrate mit verantwortlich zeigen. Pathomechanistisch läuft dies wahrscheinlich indirekt über die Aktivierung bereits angesprochener pro-inflammatorischer Entzündungskaskaden (TLR/PRR-NF-κB-NLRP3) oder durch Signale über bakterielle Stoffwechselmetabolite. In diesem Setting spielt, neben SFCAs, der Tryptophan-Stoffwechsel eine bedeutende Rolle. Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure und wird hauptsächlich von Bakterien, Pilzen und Pflanzen produziert. Tiere können Tryptophan auf Grund eines Enzymmangels nicht selbst synthetisieren *[201]*. Wichtige Nahrungsquellen für Tryptophan sind eiweißreiche Nahrungsmittel. Hierzu zählen unter Berücksichtigung des Glykoplans Haferprodukte, Hülsenfrüchte, Kürbis- und Sesamsamen, getrocknete Datteln, Schafs- und Ziegenmilchprodukte, fermentierte Lebensmittel wie Tempeh/Kimchi/Sauerkraut sowie Nüsse. Auch Schokolade, Milchprodukte, Fisch und Fleisch enthalten Tryptophan, welche aber im Sinne des von uns propagierten Glykoplans/natural eating nicht auf dem Speiseplan stehen sollten. Die Aminosäure Tryptophan stellt, wie bereits mehrfach erwähnt, die Vorstufe von Serotonin und Melatonin dar. Bei einem Mangel an Pyridoxalphosphat (Vitamin B6), wie auch beim erblichen Kynureninase-Mangel (Xanthurenacidurie), stauen sich L-Kynurenin und 3-Hydroxy-L-Kynurenin an. Diese werden dann vermehrt in Kynurenat und Xanthurenat umgewandelt und über den Urin ausgeschieden. Das Enzym Kynureninaminotransferase arbeitet zwar auch B6-abhängig, kommt aber im Ggs. zur Kynureninase nicht nur im Zytosol, sondern auch im Mitochondrium vor und soll daher weniger von einem B6-Mangel tangiert werden. Da Niacin aus Tryptophan gebildet werden kann, treten Niacin-Mangelerkrankungen wie die Pellagra i.d.R. nur bei kombiniertem Protein (Tryptophan)- und Vitaminmangel (Niacin, B6) auf, wie z.B. bei überwiegender Maisernährung in Entwicklungsländern oder bei ausgeprägtem chronischem Alkoholismus.

Die erhöhten Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine, welche im Rahmen einer Dysbiose auftreten, induzieren das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO 1/2), welches Trp dem Serotonin- und Melatoninweg entzieht. Die IDO führt Tryptophan dem Kynureninweg zu und erhöht damit die Synthese von Tryptophan-Abbauprodukten (TRYCATs) *[202]*. Hierzu zählen immun- und neuroregulatorische TRYCATs wie die exzitotoxische Chinolinsäure und die Kynurensäure. Bei chronischem Stress und damit einhergehenden Depressionen, aber auch im Rahmen eines Tumorleidens, wird über eine IDO1/2-Aktivierung verstärkt der Kynurenin-Pathway (KW) beschritten. Kynurenin passiert die Blut-Hirn-Schranke, wird in Astrozyten zu Kynurensäure abgebaut und wirkt auf die Signalübertragung im synaptischen Spalt glutamaterger Synapsen. Es fungiert im ZNS als NMDA-Rezeptor-Antagonisten und verringert damit den Glutamatspiegel im ZNS, was die Situation des Dopaminmangels im Rahmen einer Depression noch weiter vorantreibt. Der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor ist ein Glutamatrezeptor und der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im menschlichen Gehirn. Er spielt eine wesentliche Rolle bei der synaptischen Plastizität, einem neuronalen Mechanismus, von dem angenommen wird, dass er die Grundlage der Gedächtnisbildung ist. NMDA-Rezeptoren scheinen auch bei der Exzitotoxizität beteiligt zu sein *[203]*. Die Exzitotoxizität spielt möglicherweise eine Rolle in der Pathophysiologie einer Reihe von Krankheiten des ZNS, wie Epilepsie oder Alzheimer-Krankheit *[204]*. Eine Erhöhung der peripheren TRYCAT-Spiegel aggraviert auch das Beschwerdeniveau auf somatischer Ebene. Gleichzeitig wird die Verfügbarkeit von Kynurenin und Kynurensäure erhöht, was wiederum die zentrale Neuroregulation verändert *[205]*. Ein Anstieg der IDO, sowie die durch das Stresshormon Cortisol induzierbare Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) in der Leber, erhöhen nicht nur die peripheren und zentralen TRYCAT Spie-

gel, sondern führen auch zu einer Verarmung an Serotonin und lähmen somit die Aktivität des melatonergen Signalwegs, der ja Serotonin als Vorläufer benötigt *[206]*. Veränderungen der Darmpermeabilität z. B. im Rahmen eines „Leaky Gut", regulieren also nicht nur lokal entzündliche Reaktionen, sondern haben auch zentrale Auswirkungen über die neuroregulatorischen TRYCATs und die Hemmung der serotonergen und melatonergen Signalwege. Auch Darmbakterien können Tryptophan verstoffwechseln und somit der Bildung von Serotonin und Melatonin entziehen (Abb. 5). Zu diesen zählen vor allem Indol-Metabolite, Tryptamin und Indolpropionsäure (IPA). Erfreulicherweise haben diese bakteriellen Stoffwechselmetabolite, im Gegensatz zu den Metaboliten aus dem endogenen Kynureninweg, vorwiegend günstige Auswirkungen auf unsere Gesundheit. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Modulation des Immunsystems, des Stoffwechsels und der neuronalen Integrität. Sie schützen aber auch lokal die Integrität des Darmepithels. Darüber hinaus zeigen diese Metabolite starke antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen. Insbesondere IPA hat eine zentrale Rolle bei der Prävention und Therapie kardiometabolischer und neurodegenerativer Erkrankungen und im Rahmen der metabolischen Fettlebererkrankung *[207]*. Die Konzentrationen der aus der Mikrobiota stammenden Trp-Metabolite sind natürlich eng mit der Zusammensetzung des Mikrobioms assoziiert, welche wie Melatonin altersbedingten Veränderungen unterliegen und somit im Alter abnehmen. Indole werden vornehmlich durch die Tryptophan-metabolisierenden Darmmikroben Lactobacillen, E.coli, Bacteroides spp. und Clostridien spp.) gebildet. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass diese Indole die Neurogenese im Hippocampus von Erwachsenen regulieren. Vermittelt wird dies mal wieder durch den mit dem Stoffwechsel und dem Immunsystem verbundenen Arylkohlenwasserstoffrezeptor (AhR). Auch das endogen gebildete böse Kynurenin ist ein AhR-Ligand, konnte in Versuchen die Neurogenese jedoch nicht anregen. Der Indol-AhR-Signalweg erhöht Transkriptionsfaktoren und Signalproteine, die die adulte Neurogenese fördern, sowie Schlüsselmarker der synaptischen Reifung. Diese Daten belegen eine symbiotische Darm-Hirn-Co-Regulationsachse, die den Stoffwechselstatus der Darmmikroben mit der Steuerung der Neurogenese im adulten Hippocampus verbindet *[208]*. Hierbei spielen auch efferente neuronale Netzwerke in der Darmwand und aus dem Darm sowie der N. vagus eine zentrale Rolle. Erhöhte Konzentrationen reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und reaktiver Stickstoffspezies (RNS) stehen in engem Zusammenhang mit akuten und chronischen Entzündungsreaktionen, wobei ROS und RNS dazu beitragen, die notwendigen Veränderungen der Plastizität als Reaktion auf eine Entzündung zu bewirken. Anhaltend erhöhte ROS- und RNS-Spiegel führen jedoch bei Fehlen ausreichender oder erschöpfter endogener Antioxidantien zu einem Anstieg des oxidativen und nitrosativen Stress (ROS/RNS), einschließlich der durch Lipidperoxidation vermittelten Schädigung der Membranen und der oxidativen Schädigung der DNA. DNA-Schäden induzieren das DNA-Reparatursystem, einschließlich der Poly-(ADPribose)-Polymerase-1 (PARP), die durch den Abbau von Nikotinamid den Sirtuinspiegel senkt, was sich wiederum auf die Funktion der Mitochondrien auswirkt *[209]*. Sirtuine sind eine wichtige Familie von Histondeacetylasen (HDAC), die für die Genomstabilität, die zelluläre Reaktion auf Stress und die Wahrnehmung von Nährstoffen und Hormonen von Bedeutung sind. Sie werden durch Kalorienrestriktion (CR) und durch das Coenzym Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD+) aktiviert. Sirtuine, insbesondere das nukleäre SIRT1 und das mitochondriale SIRT3, haben nachweislich eine vorwiegend neuroprotektive Rolle im ZNS, während das zytoplasmatische Sirtuin SIRT2 weitgehend mit Neurodegeneration in Verbindung gebracht wird *[210]*. Jüngste Arbeiten deuten darauf hin, dass Mitochondrien ein wichtiger Knotenpunkt für die Interaktionen zwischen TRYCATs, melatonergen Signalwegen, Alpha-7-Nikotinrezeptoren (a7nAChR), dem Dioxinrezeptor sowie dem Arylkohlenwasserstoffrezeptor sein könnten *[211]*. Es handelt sich hierbei um wichtige Effektorprozesse, die den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Darmmikrobiota und der Darmpermeabilität und pathophysiologischen Prozessen, die bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten, vermitteln können. Für die Synthese von Melatonin muss Tryptophan durch die Tryptophanhydroxylase in Serotonin umgewandelt werden, wobei Serotonin dann durch die Arylalkylamin-N-Acetyltransferase in N-Acetylserotonin (NAS) umgewandelt wird. Die Hydroxyindol-O-Methyltransferase generiert dann enzymatisch Melatonin. NAS und die Metaboliten von Melatonin sind ebenfalls starke Antioxidantien, wobei NAS über seine Aktivierung des BDNF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Rezeptors-B wie der neurotrophe Faktors des Gehirns (BDNF) wirkt *[212]*. Sowohl Melatonin als auch NAS sind, wie bereits erwähnt, amphiphil und können somit frei durch den extrazellulären Raum und über Zellmembranen diffundieren, was ihnen rezeptorunabhängige Wirkungen ermöglicht *[Kraft/Mosetter OM & Ernährung 186]*. Melatonin wird nicht nur im Darm produziert, sondern fördert hier die Integrität der Darmbarriere, auch wenn diese durch Stress und Ernährungsfaktoren beeinträchtigt wird *[213]*. Ein Teil des Schutzes, den Melatonin bei der Aufrechterhaltung der Darmbarriere bietet, wird durch den bereits erwähnten a7nAChR *[213]* vermittelt, dessen Niveau und Aktivität durch Melatonin hochreguliert werden kann *[214]*.

Folglich kann eine Aktivierung des TRYCAT-Signalwegs, die den a7nAChR-Antagonisten Kynurensäure erhöht, auch die Wirkung von Melatonin auf die Darmbarriere aufheben. Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, dass der durch Stress und Tumore aktivierte Kynureninweg nicht immer Gutes im Sinn mit uns hat. Hierzu liegen viele weitere Studien und Abhandlungen vor, welche bei gesteigertem Interesse gerne studiert werden können *[215–228]*. Eine faszinierende Studie aus Finnland soll hier doch noch zitiert werden, da sie unglaublich spannende Ergebnisse lieferte. Sie weist darauf hin, dass unsere zentrale Uhr eng mit dem Magen-Darmtrakt zusammenarbeitet *[229]*. Soweit so gut und nichts neues. Eine Darmbakterienart jedoch, Enterobacter aerogenes, steigert sein Schwarmverhalten unter dem Einfluss von Melatonin erheblich. Dies deutet darauf hin, dass die hohe postprandiale Melatoninfreisetzung im Darm eng mit den Interaktionen zwischen dem Mikrobiom und dem Wirt verbunden ist. Der zirkadiane Rhythmus von Enterobacter aerogenes ist phylogenetisch eng mit der inneren Uhr von Cyanobakterien verwandt. Somit ist die Evolution der zirkadianen Organisation wahrscheinlich der Entstehung der sauerstofferzeugenden Photosynthese vor etwa 3,5 Milliarden Jahren vorausgegangen. Dies hat weitreichende Bedeutung für das Verständnis der biologischen Evolution auf der frühen Erde. Zweitens deuten die Daten darauf hin, dass die gesamte zirkadiane Organisation der Wirbeltiere eine Orchestrierung multipler peripherer Schrittmacher ist, die in einer hierarchischen Symphonie von Uhren organisiert sind. Lichtempfindliche zirkadiane Schrittmacher im Nucleus Suprachiasmaticus (SCN) synchronisieren periphere Oszillatoren im ganzen Körper. So verfügt der Magen-Darm-Trakt über eine eigene zirkadiane Uhr, die über sympathische Afferenzen des SCN auf den Hell-Dunkel-Zyklus und direkt auf den Zeitpunkt einer Mahlzeit abgestimmt ist. Die Uhr des Magen-Darm-Trakts synchronisiert wiederum mindestens eine zirkadiane Uhr innerhalb des Mikrobioms des Darms (Enterobacter aerogenes) über Melatonin, was wiederum andere Komponenten des Mikrobioms beeinflussen könnte. Die biologische und klinische Bedeutung dieser groß angelegten zirkadianen Koordination wird in naher Zukunft zu erforschen sein und ist äußerst spannend. Es muss in Zukunft untersucht werden, ob, und welche Darmbakterien Melatonin synthetisieren und welche Rolle dabei Ernährungsfaktoren des Wirts spielen. Es gibt Hinweise darauf, dass Bifidobakterien, wenn sie als Präbiotikum bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms eingesetzt werden, eine Rolle bei der Modulation von Melatonin spielen, was auf Wechselwirkungen zwischen Bifidobakterien und Melatonin schließen lässt *[230]*.

Zusammenfassung

In den letzten Heften und auch in diesem wurde das Thema Melatonin ausführlich, wenn auch nicht bis ins letzte Detail, besprochen. Wir hoffen, Ihnen einen Zugang zu diesem wundervollen Hormon ebnen konnten. Es soll explizit darauf hingewiesen werden, dass Melatonin nicht als Allheilmittel betrachtet und mit Sinn und Verstand eingesetzt werden sollte. Insbesondere ist es als „Schlafmittel" sicherlich nicht für jeden geeignet. Hier spielen andere Faktoren wie Stressabbau, künstliches Licht, Schlafhygiene und andere Hormone wie das Progesteron eine große Rolle. Die Wirkung von Melatonin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus ist sicherlich ein zentrales und spannendes Thema, wurde aber im Rahmen der Abfolge unserer Artikel bewusst nur gestreift, da dies jeweils den Umfang sprengen würde. Vielleicht widmen wir uns diesem Thema in Zukunft einmal in einem weiteren Artikel. Faszinierend ist zu sehen, wie Melatonin Brücken zwischen der Ernährung, dem Mikrobiom und unserem Organismus bildet, die sich wissenschaftlich sehr gut belegen lassen, deren Auswirkungen für den Stoffwechsel, unsere Psyche, und unserem Wohlgefühl schlägt aber in Gänze noch nicht wirklich verstanden werden. Generell sollte eine Ernährung nach dem Glykoplan – natural eating – Dr. Mosetter Prinzip eine zentrale Rolle in unserer Ernährung spielen, da sich hierdurch viele Erkrankungen durch Senkung der „Silent Inflammation" und durch Stärkung unsere Mikrobiota therapieren lassen. Dies auch mit Blick auf die Stärkung unserer Mitochondrien – in Kombination mit Melatonin, Galaktose und unseren Darmbakterien eine wirkliche „Star Alliance".

Dr. med. Matthias Kraft
76829 Landau/Pfalz | Deutschland
Swiss Medical Clinic AG
8802 Kilchberg/ZH | Schweiz
kraftmatthias@web.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de

Literatur bitte beim Verlag anfordern

Curcumin: altbekanntes Naturheilmittel in innovativer, neuer Darreichungsform

Dr. med. Matthias Kraft
Michael Ullrich
Dr. med. Olaf Katzler
Dr. med. Kurt Mosetter
Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer

Einleitung

Curcumin gehört zu den am besten untersuchten sekundären Pflanzenstoffen mit unendlichen biologischen Wirkungen. Hervorzuheben sind insbesondere seine antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften. Trotz unendlich vieler Publikationen hinsichtlich seiner Wirksamkeit in vitro und in vivo im Tiermodell zeigen die gelebten „Real World" Daten in der klinischen Anwendung immer wieder, dass seine Effektivität hinsichtlich seiner gesundheitsfördernden, präventiven und potentiell heilenden Eigenschaften nicht immer das zu leisten vermag, was wir aus diesen exzellenten wissenschaftlichen Daten erwarten könnten. Gründe hierfür mögen die vielfältigen Herausforderungen sein, vor die uns Curcumin in der klinischen Praxis bei der oralen Anwendung stellt: seine eingeschränkte Resorption, sein intermediärer Stoffwechsel durch das Mikrobiom, der hohe First-Pass Effekt im enterohepatischen Kreislauf und die geringe Passage über die Blut-Hirn-Schranke. Dies führt durchaus viele Kritiker aufs Feld, die die Anwendung von Curcumin anzweifeln. Die aktuellen Herausforderungen bei der Herstellung von Curcuma Präparaten fokussieren sich deshalb vornehmlich auf das Erzielen effektiver Wirkspiegel im Blut, um seine Wirksamkeit insbesondere in neoplastischen und entzündeten Geweben und dem zentralen Nervensystem zu gewährleisten. Ein wesentlicher Aspekt der therapeutischen Nutzung von Curcumin hängt somit sicherlich mit seinen effektiven Wirkspiegeln im Blut zusammen, weshalb es häufig nicht oral, sondern intravenös appliziert wird, um diese zu gewährleisten. Insbesondere die Passage der Blut-Hirn-Schranke kann somit leichter überwunden werden.

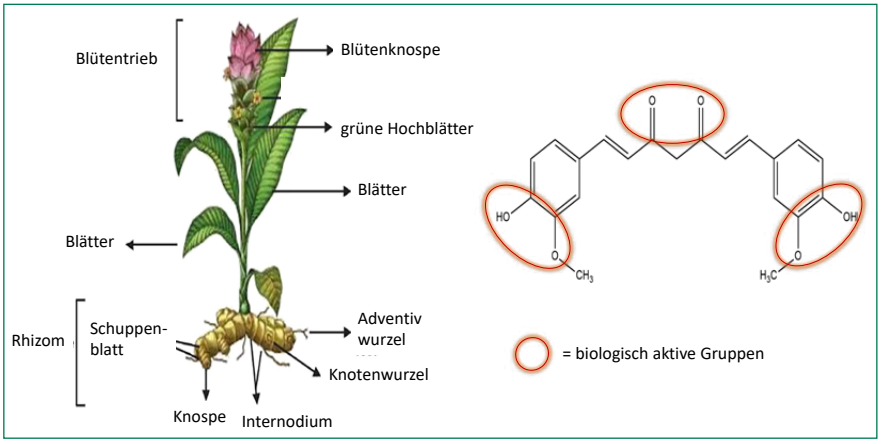


Abb. 1 *Aufbau der Kurkumapflanze und chemische Struktur von Curcumin mit biologisch aktiven Gruppen (modif. nach [79])*

Bioverfügbarkeit von Curcumin

Curcumin ist die wichtigste polyphenolische Verbindung, die aus dem Rhizom der Pflanze Curcuma longa L. (Kurkuma) gewonnen wird (Abb. 1). In verschiedenen Übersichtsartikeln wurde der Stoffwechsel von Curcumin bereits ausführlich zusammengefasst. Dies betrifft Prozesse wie Oxidation, Spaltung, Reduktion und Konjugation *[1–3]*. Studien an Nagetieren haben die Verteilung im Gewebe, den Stoffwechsel, die Ausscheidung und die Absorption von Curcumin gut untersucht *[4, 5]*. So konnte gezeigt werden, dass Curcumin vor allem im Darm und in der Leber metabolisiert wird, auch durch unsere Darmmikroben. Es ist wichtig zu wissen, dass die Metabolite von Curcumin, insbesondere die in der Leber konjugierten Formen zur Exkretion, eine geringere biologische Aktivität aufweisen als ihre Ausgangsverbindung (Abb. 2). Dies verringert die Bioverfügbarkeit weiter und kann die therapeutische Wirksamkeit von Curcumin in schlecht durchblutenden Geweben oder schwer zugänglichen Gewebekompartimenten drastisch vermindern. Formulierungen in Kapselform werden leider immer zunächst die Magen-Darm-Leber-Passage durchlaufen. Neben der schwierigen Resorption erfolgt bei oraler Applikation erst einmal eine Phase I oder II Metabolisierung in der Leber *[6–9]*. Somit ist das Erreichen therapeutischer Wirkspiegel im Blut stark limitiert *[10]*. Dies hängt an zahlreichen Faktoren, die zu seiner ungünstigen Pharmakokinetik beitragen. Darunter seine extrem schlechte Wasserlöslichkeit und somit Bioverfügbarkeit, welche auch bei optimalen Herstellungsmethoden weit unter 30 % liegen (ca. 11 ng/ml) *[11, 12]*. Die geringe Aufnahmekapazität über die Darmschleimhaut wird verstärkt durch einen raschen Stoffwechsel in der Leber, die begrenzte Verteilung im Gewebe sowie die rasche Ausscheidung über Galle und Niere *[6, 12, 13]*. Es hat sich zum Beispiel gezeigt, dass der Weg des Curcumins vom Plasma zum Gehirn stark von dem Verabreichungsweg beeinflusst wird. Eine intravenöse Gabe erreicht die höchsten Wirkspiegel im Gehirn und anderen Geweben und kann somit seine therapeutische Effektivität deutlich erhöhen. Aber natürlich muss das Mikrobiom des Darmes wie immer in unsere Betrachtungsweise mit einbezo-

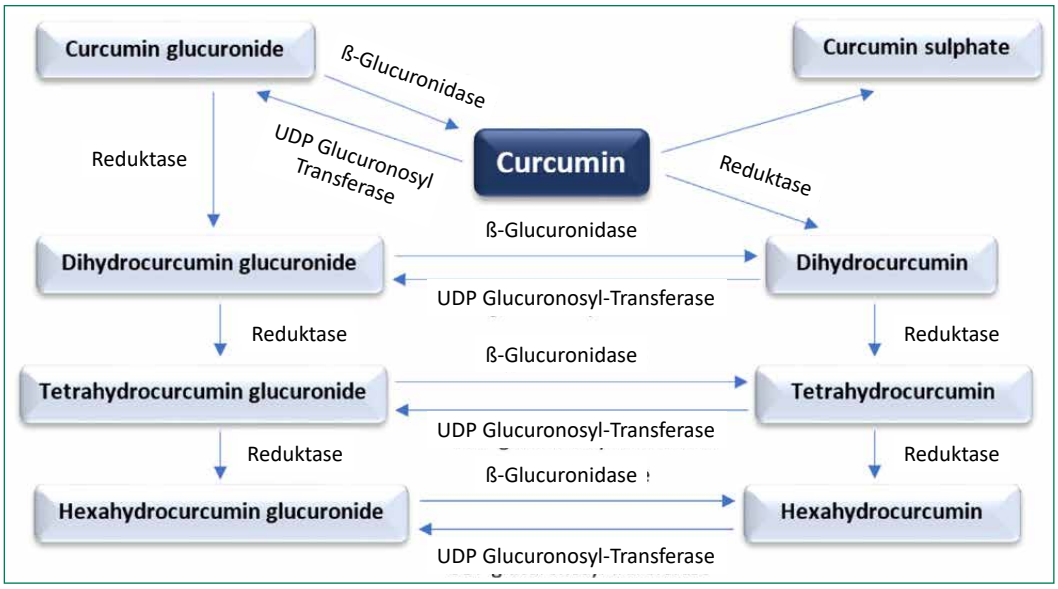


Abb. 2 *Intermediär-Stoffwechsel von Curcumin im Körper (modif. nach [79])*

gen werden. Nelson et al. *[14]* konnten zum Beispiel zeigen, dass Curcumin über nicht-systemische Wege, wie die Beeinflussung der Darmflora, durchaus ebenfalls ein Wirkspektrum entfaltet. Konklusive Daten zu diesem Thema sind derzeit leider sehr begrenzt und Gegenstand laufender Forschungen, aber sicherlich interessant.

Einige exemplarische Beispiele zum möglichen Einsatz von Curcuma in der Naturheilkunde

Neurodegenerative Erkrankungen und Curcuma

Der Anstieg der Lebenserwartung geht mit einem Anstieg der Prävalenz von altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen (ND) einher. Die Aufrechterhaltung der neuronalen Funktion und seiner kognitiven Fähigkeiten hängt von dem hohen Energiebedarf des Gehirns ab, da es eines der energetisch aktivsten Organe ist, obwohl es keine mechanische Arbeit verrichtet wie die Skelettmuskeln oder das Herz *[15–18]*. Normalerweise verbraucht das menschliche Gehirn etwa 3,5 ml Sauerstoff pro 100 g Hirngewebe pro Minute *[19–21]*. Dieser hohe Sauerstoffverbrauch macht die Neuronen anfällig für Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), nitrosativen Stress und nachfolgende Entzündungen *[22–30]*. Die Neuroinflammation ist gekennzeichnet durch die Aktivierung des angeborenen Immunsystems im Gehirn als Reaktion auf entzündliche Reize. Diese Reaktion umfasst die Aktivierung der Mikroglia und Astrozyten, die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, die Produktion von ROS, und manchmal auch das Eindringen von peripheren Leukozyten in das zentrale Nervensystem System. Während die Neuroinflammation zunächst als Schutzmechanismus wirkt, ist eine anhaltende Entzündung ein kritischer Faktor für das Fortschreiten verschiedener neurologischer Erkrankungen, einschließlich neurodegenerativer Erkrankungen (NDs), psychiatrischer Störungen, Schmerzsyndromen, Schlaganfall und traumatischen Hirnverletzungen *[18, 31–36]*. Dies wird insbesondere befeuert von Glykierungsprozessen, welche unter andauerndem Glukoseeinfluss oder Kohlenhydrat-lastiger Ernährung auftreten (Abb. 3). Neuroinflammation beinhaltet pathophysiologisch im Wesentlichen die Dysregulation verschiedener Signaltransduktionskaskaden, einschließlich des Nuklearfaktors kappa B (NF-ϰB), Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2), Nukleotid-bindende und Oligomerisierung Domain-Like Receptor Family Pyrin Domain-Containing 3 (NLRP3), und Janus Kinase (JAK)/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT), in unterschiedlichen Anteilen. In der Regel sind NF-ϰB, NLRP3 und JAK/STAT schädlich, während Nrf2, HO-1 und CREB antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen besitzen (Abb. 4) *[37–40]*. Es sollte uns ein Anliegen sein, diese Dysregulation frühzeitig zu vermeiden und zu bekämpfen, damit die chronische Neuroinflammation nicht erst stattfindet. Die Verringerung des Schweregrads der Erkrankung und die Verbesserung der Ergebnisse für die Patienten ist somit eine vielversprechende Strategie gegen neurodegenerative Prozesse. Aus molekularer Sicht gibt es mehrere konventionelle Zielmoleküle für Neuroinflammation, wie z. B. Enzyme, Rezeptoren und Ionenkanäle *[36, 41–45]*. Curcumin ist tatsächlich in der Lage, nahezu sämtliche molekulare Targets gleichzeitig zu beeinflussen. Dies konnte in vielfältigen in vitro und in vivo Studien nachgewiesen werden. Schlussendlich scheitert eine effiziente Therapie beim Menschen jedoch meist an der geringen Bioverfügbarkeit und somit den unzureichenden Serumplasmaspiegeln von Curcumin, insbe-

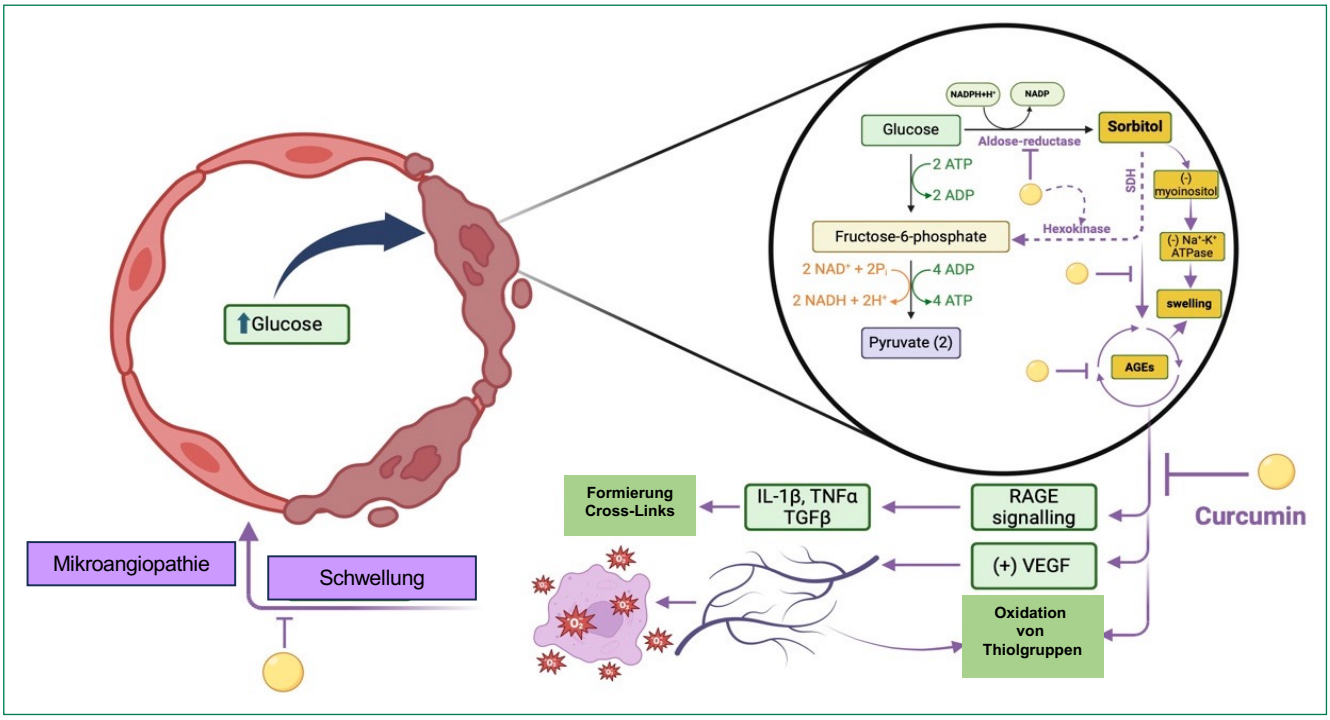


Abb. 3 *Curcumin verhindert die Blutzucker / AGE / RAGE induzierte zerebrale Angiopathie in Verbindung mit endothelialer Schwellung: Hohe Blutzuckerspiegel aktivieren die Sorbitsynthese durch die Aldose-Reduktase im ZNS. Sorbitol kann dann in Fructose-6-Phosphat umgewandelt werden, aber akkumuliert und führt zu einer Dysfunktion der Endothelien. Die Leistung der Blut-Hirn-Schranke wird beeinträchtigt, der Myoinositol-Spiegel sinkt und die Produktion von fortgeschrittenen Glykierungsendprodukten (AGEs) steigt. Diese glykierten Moleküle aktivieren Rezeptoren für fortgeschrittene Glykationsendprodukte (RAGE) und induzieren die Bildung von Zytokinen wie IL-1β, TNF-α und TGF-β. AGEs induzieren auch die VEGF mRNA- und Proteinexpression, die Oxidation der Thiolgruppen und oxidative Schäden an der Gefäßwand und des gefäßnahen Hirngewebes. Curcumin verhindert die Bildung von Sorbitol durch Hemmung der Aldose-Reduktase und senkt dadurch die AGE-Konzentration im Gehirn (modif. nach [80]).*

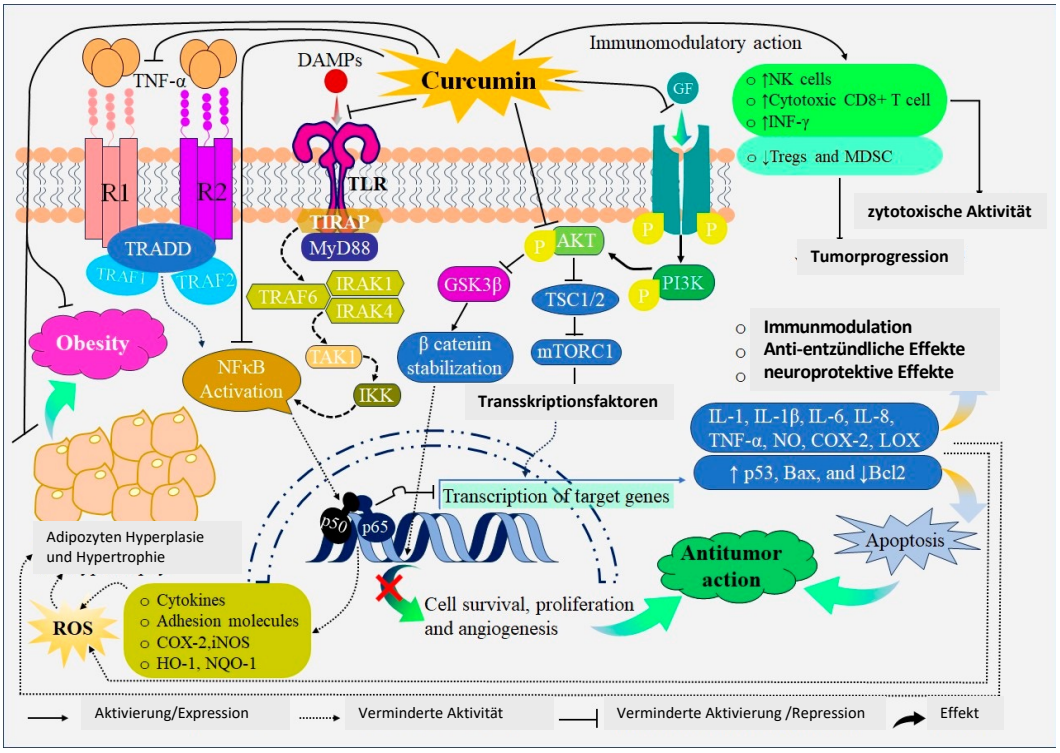


Abb. 4 *Curcumin beeinflusst viele, bei Erkrankungen dysregulierte zentrale Pathomechechanismen (modif. nach [81])*

sondere auch bezüglich der so schwierigen Passage der Blut-Hirnschranke.

Curcumin bei Tumorerkrankungen

Curcumin hemmt das Tumorwachstum über verschiedene Mechanismen (Abb. 4), darunter die Hemmung von Aktivatorprotein-1 (AP-1), PI3K/AKT/mTOR, PI3K/AKT/FOXO, IGF-1R/p-Akt, Wnt-TCF und die Behinderung von HIF-1α/VEGF/Rho-GTPasen über die Signalübertragung durch STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3). Darüber hinaus unterdrückt es die Hemmung der IGF-1R/pAkt-Signaltransduktion HER2-Integrin, c-erbB-2 und MMP-2/9 durch Hemmung der Proteinkinase C (PKC) und der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK) Signalübertragung. Außerdem hemmt es, wie zuvor bereits ausgeführt, die Aktivierung des Nuklearfaktors kappa B (NF-κB), arretiert den Zellzyklus von Tumorzellen in der G2-Phase und reduziert den oxidativen Stress. Curcumin kann aber auch dabei helfen, die Resistenz gegen Krebsmedikamente zu überwinden, indem es gleichzeitig auf mehrere Signalwege abzielt, im Gegensatz zu herkömmlichen Medikamenten, die nur über einen einzigen Mechanismus wirken (Abb. 5). Eine Übersicht über die vielen biochemischen Einflüsse von Curcumin bei unterschiedlichen Tumorentitäten mit Auswirkungen auf den Tumorstoffwechsel, die Tumormikroumgebung (TME), der epithelial-zu-mesenchymalen Transformation (EMT) = Metastasierungsrate, sowie der Regulation der Immunantwort (Abb. 6). Dies ohne Anspruch auf Vollständigkeit, da nahezu täglich neue Daten hierzu publiziert werden. Phytokonstituenten wie Curcumin modulieren zudem Medikamenten-Efflux-Pumpen, hemmen Überlebenssignalwege (PI3K/AKT/mTOR, STAT3) und stellen apoptotische Wege wieder her, wodurch resistente Krebszellen empfänglicher für die Behandlung mit Chemotherapeutika werden *[46–49]*. Dies gelingt jedoch meist nur durch ausreichend hohe Wirkspiegel im Blut und somit im Gewebe, welche außer durch eine intravenöse Gabe bisher selten oral erreicht werden.

Einsatz von Curcuma bei entzündlichen Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom

Osteoarthritis (OA)

ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die durch Gelenkabbau und Knorpelschäden gekennzeichnet ist. Wesentlich wird dies durch eine dysregulierte Produktion proinflammatorischer Botenstoffe wie IL-1 und TNF-alpha vermittelt. Curcumin erweist sich als vielversprechender Kandidat zur Modulierung der Krankheitsaktivität aufgrund seiner Fähigkeit, wichtige Entzündungs- und Abbauprozesse zu modulieren, die an der OA-Pathogenese beteiligt sind. Präklinische Studien zeigen, dass Curcumin die Expression von proinflammatorischen Zytokinen und Matrix-Metalloproteinasen reduziert, wodurch die Knorpelintegrität geschützt und das Fortschreiten der Krankheit gehemmt werden kann *[50–54]*. Mehrere Formulierungen, wie mit Curcumin beladene Nanopartikel, haben die Bioverfügbarkeit und therapeutische Wirksamkeit von Curcumin hierbei verbessert *[55]*. Darüber hinaus verringerten mit Curcumin beladene Nanopartikel den Typ-II Kollagenverlust, was zu einer Umkehrung der erhöhten Malondialdehydwerte bei der Mononatrium Jodacetat-induzierter Knie-OA bei Nagetieren führte *[56]*. In der klinischen Anwendung haben weitere Formulierungen signifikante Verbesserungen bei Schmerzen, Gelenkfunktion und Entzündungsmarkern von OA-Patienten gezeigt, während gleichzeitig der Bedarf an NSAIDs reduziert und somit deren Nebenwirkungen verringert wurden *[57–60]*. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Curcumin nicht nur Symptome lindern, sondern auch die zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen beeinflussen kann. Aber auch Bestandteile der Die Integration von Curcumin in die OA-Behandlung könnte ein vielseitiger Ansatz sein, der auf die Entzündung abzielt und den Schutz des Knorpels und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten *[61]*. Dies unter der Vorrausetzung einer ausreichenden therapeutischen Dosis im Gelenk, welches sicher maßgeblich von seinen Serumspiegeln abhängig ist. Curcumin jedoch ist nicht alles. Aus der Kurkumapflanze extrahierte Bestandteile (Calebin A) wurden erst kürzlich in einer exzellent durchgeführten Studie durch eine Arbeitsgruppe aus München um Herrn Prof. Shakibaei als sehr potente Substanz in der Inhibition der Osteoarthritis definiert *[85]*.

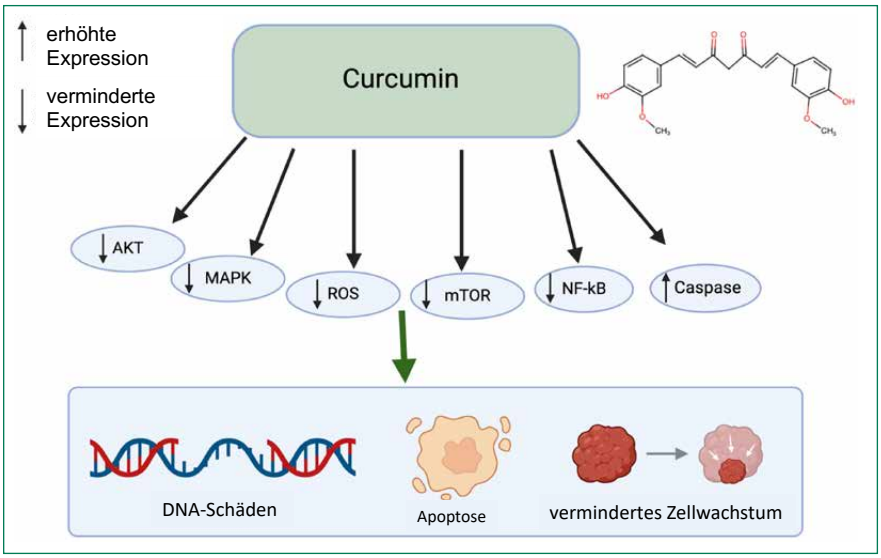


Abb. 5 *Auswirkungen von Curcumin auf Tumorzellen: Curcumin beeinflusst viele Signalwege, darunter die AKT-, MAPK-, ROS-, mTOR-, NF-κB- und Caspase-Signalwege (s. Text). Dies führt zu DNA-Schäden, Apoptose und verringertem Zellwachstum. Es kann somit als eine „Multitarget"-Agens in der Tumortherapie angesehen werden (modif. nach [82]).*

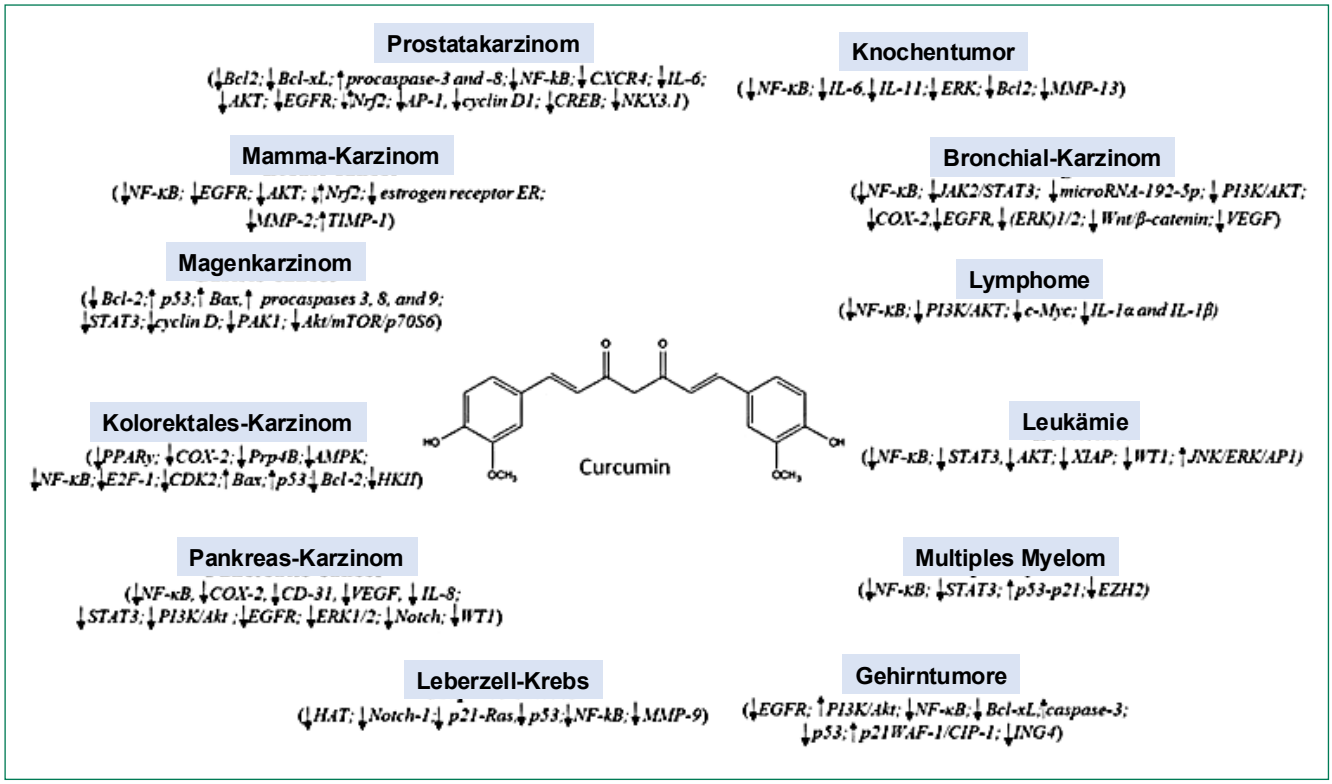


Abb. 6 *Signaltransduktionswege, Wachstumsfaktoren und Onkogene, welche in Tier- und Zellversuchen durch Curcuma beeinflusst werden, aufgegliedert nach Tumorentität (modif. nach [83]).*

Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus

Insbesondere Typ-2-Diabetes (T2DM) ist eine chronische Stoffwechselstörung die durch eine erhöhte Zucker- und Kohlenhydratbelastung zu einem gestörten Glukosestoffwechsel, einer Insulinresistenz, einer „silenten Entzündung" mit Glykosilierungsreaktionen (AGE/RAGE) und damit unbehandelt zu Komplikationen wie Neuropathie, Herz-Kreislauf- und Nierenschäden führen kann. Curcumin, mit seinen vielseitigen bioaktiven Eigenschaften, wurde ausgiebig auf sein Potenzial zur Behandlung von Diabetes und dessen Komplikationen durch Mechanismen wie Verbesserung des Fettstoffwechsels, reduzierte Entzündungen, antioxidative Wirkungen und die Verhinderung des Zelltods hin untersucht *[62–64]*. Die Verabreichung von Curcumin hat in klinischen Studien hier erhebliche Vorteile gezeigt. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie führte Nano-Curcumin (80 mg/Tag) über drei Monaten bei T2DM-Patienten zu einer bemerkenswerten Senkung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c), des Nüchternblutzuckers (FBG), der Triglyceride (TG) und des Body Mass Index (BMI) sowie eine Verbesserung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegels (LDL-C) *[65]*. Zusätzlich senkte eine Gabe von 300 mg/kg Curcumin über drei Monate bei fettleibigen Diabetikern den Nüchternblutzucker, die Insulinresistenz, den HbA1c, die Serumtriglyceride und die freien Fettsäuren (FFA) signifikant, während die Lipoproteinlipase-Aktivität erhöht wurde *[66]*. Die Kombination von Curcumin mit Piperin waren in der Lage, die glykämische Kontrolle und die hepatischen Parameter signifikant zu verbessern, obwohl die positiven Auswirkungen auf das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) aufgrund von Studieneinschränkungen nicht schlüssig waren *[67, 68]*.

Metabolische assoziierte Fettlebererkrankung und andere Lebererkrankungen

Eines der wichtigsten Organe in unserem Körper, insbesondere auch in Verbindung mit dem metabolischen Syndrom, ist die Leber, die mehrere physiologische Aufgaben erfüllt. Die Hauptaufgaben der Leber sind die Speicherung, die Sekretion und der Stoffwechsel. Eine weitere Rolle der Leber ist zur Entgiftung exogener Substanzen und endogener Abfallprodukte *[69]*. Jede Lebererkrankung kann die biochemischen und physiologischen Funktionen der Leber stören Funktionen stören *[70]*. Alkoholische Lebererkrankung (ALD), Hepatitis C, Hepatitis B, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom (HCC), nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und Leberversagen gehören zu diesen Erkrankungen *[71]*. Es wurde in einer in Pakistan durchgeführten Erhebung festgestellt, dass Männer häufiger von HCC betroffen sind als Frauen, und die Häufigkeit wurde mit 2,8/100.000 für Frauen und 7,6 für Männer *[72]*. Die erste Studie zur Bewertung des

hepatoprotektiven Potenzials von Curcumin wurden an Tuberkulose erkrankten Menschen durchgeführt, wobei der Schwerpunkt auf der Fähigkeit lag, eine Anti-Tuberkulose-Behandlung (ATT)-induzierte Hepatotoxizität zu verhindern. Eine bemerkenswerte Verringerung der Erythrozytensedimentationsrate und eine Gewichtszunahme wurden bei den behandelten Personen festgestellt *[73]*. Rahmani et al. *[74]* führten eine Studie durch, in der Menschen, die an NAFLD – heute MAFLD – litten, Curcumin supplementiert wurden. Es fand sich ein deutlicher Rückgang von Körpergewicht, ALT- und AST-Werten sowie des BMI bei gleichzeitiger Verbesserung des Lipidprofils. Kim et al. *[75]* führten ebenfalls eine Studie zur Überprüfung des hepatoprotektiven Potenzials von Curcumin durch, in der fermentiertes Kurkumapulver verwendet wurde. Zielparameter waren seine Auswirkungen auf die ALT-Werte. AST, Gesamtbilirubin (TB), Lipidprofile und Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) wurden bei dieser Untersuchung ebenfalls gemessen. Die ALT- und AST-Werte sowie die GGT sanken in der mit fermentiertem Kurkumapulver behandelten Gruppe nach 12 Wochen Behandlung konsistent. Die Lipidprofile, die alkalische Phosphatase (ALP) im Serum und das TB-zeigten sich unverändert. Diese und multiple weitere Daten konnten 2025 in einer schönen Übersichtsarbeit zusammengetragen werden, auf diese hier verwiesen werden soll. In dieser wurden neben der Wertigkeit von Curcumin auch andere phytoaktiven Substanzen auf das metabolische Syndrom, mit besonderem Fokus auf die metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) im Erwachsenenalter beleuchtet. Die Ergebnisse zeigt Abb. 7 *[76]*.

Soweit so gut – das große Problem bleibt

Aus dem bereits gesagten ergibt sich ein schier unerschöpfliches und vielfältiges Einsatzgebiet für Curcumin, auch bei kardiovaskulären, nephrologischen, pneumologischen Erkrankungen sowie in der antihypertensiven Therapie mit gleichzeitig hohem therapeutischem Potential, zumindest aus in vitro Daten und im Tierversuch. Leider ist bei vielen Tierversuchen, welche zumeist an Nagetieren durchgeführt werden, eine orale Gabe in Kapselform nur selten zu verzeichnen, da diese von den Nagetieren nicht toleriert werden. Selten erfolgt eine orale Gavage

TOTAL (n)	All (85)	Curcumin[1] (25)	Silymarin[2] (17)	Resveratrol[3] (10)	Coffee Bean[4] (7)	Green Tea[5] (5)	Berberine[6] (5)	Nigella sativa[7] (4)	Camelina sativa[8] (3)	Garlic[9] (3)	Cornus mas L.[10] (3)	Citrus bergamot[11] (3)
Prescribed:												
Diet	26	6	7	3	0	2	3	0	3	0	0	2
Exercise	15	6	3	2	0	1	3	0	0	0	0	0
Encouraged:												
Healthy Diet	15	7	3	1	2	0	0	2	0	0	0	0
Exercise	14	6	4	0	2	0	0	2	0	0	0	0
Hepatic Health[12]	75	22	16	9	7	4	5	3	2	3	1	3
Body Weight[13]	68	18	12	9	6	5	5	3	3	3	2	2
Adverse Events[14]	60	16	11	8	6	3	3	4	3	2	3	1
Glycemic Control[15]	54	14	14	6	4	4	5	1	2	2	-	2
Blood Lipids[16]	53	15	10	8	4	4	4	2	2	2	-	2
Body Composition[17]	45	13	7	8	3	4	4	2	1	1	1	1
I/OS Markers[18]	37	10	4	5	5	5	-	2	3	1	-	2
Dietary Intake[19]	30	10	-	6	6	1	-	2	2	-	3	-
Physical Activity[20]	21	9	1	5	1	-	-	2	-	-	3	-
Blood Pressure[21]	21	7	2	5	2	1	1	1	-	-	1	1
Renal[22]	13	3	2	3	1	1	1	-	-	-	-	2
Uric Acid[23]	6	1	-	-	-	1	-	-	2	-	-	2
CBC[24]	6	3	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1
Serum Fatty Acids[25]	5	1	2	1	-	-	-	-	-	-	1	-
Other CVD[26]	4	2	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-
Serum Vit/ Min[27]	2	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Heart Rate[28]	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Gastrointestinal[29]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Other[30]	19	6[A]	3[B]	-	1[C]	3[D]	2[E]	-	3[F]	-	-	1[G]

Heat map colors (as a percentage of total articles for each dietary intervention category): ≥75%, 50-74%, 25-49%, 1-24%, None

BMI=body mass index; CBC=complete blood count; CVD=cardiovascular disease; I/OS Markers=inflammatory and oxidative stress markers; MASLD=metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Min=Minerals; NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease; Vit=vitamins

Abb. 7 *Einfluss phytoaktiver Substanzen auf das metabolische Syndrom, mit besonderem Fokus auf die metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) und Curcumin (modif. nach [84]).*

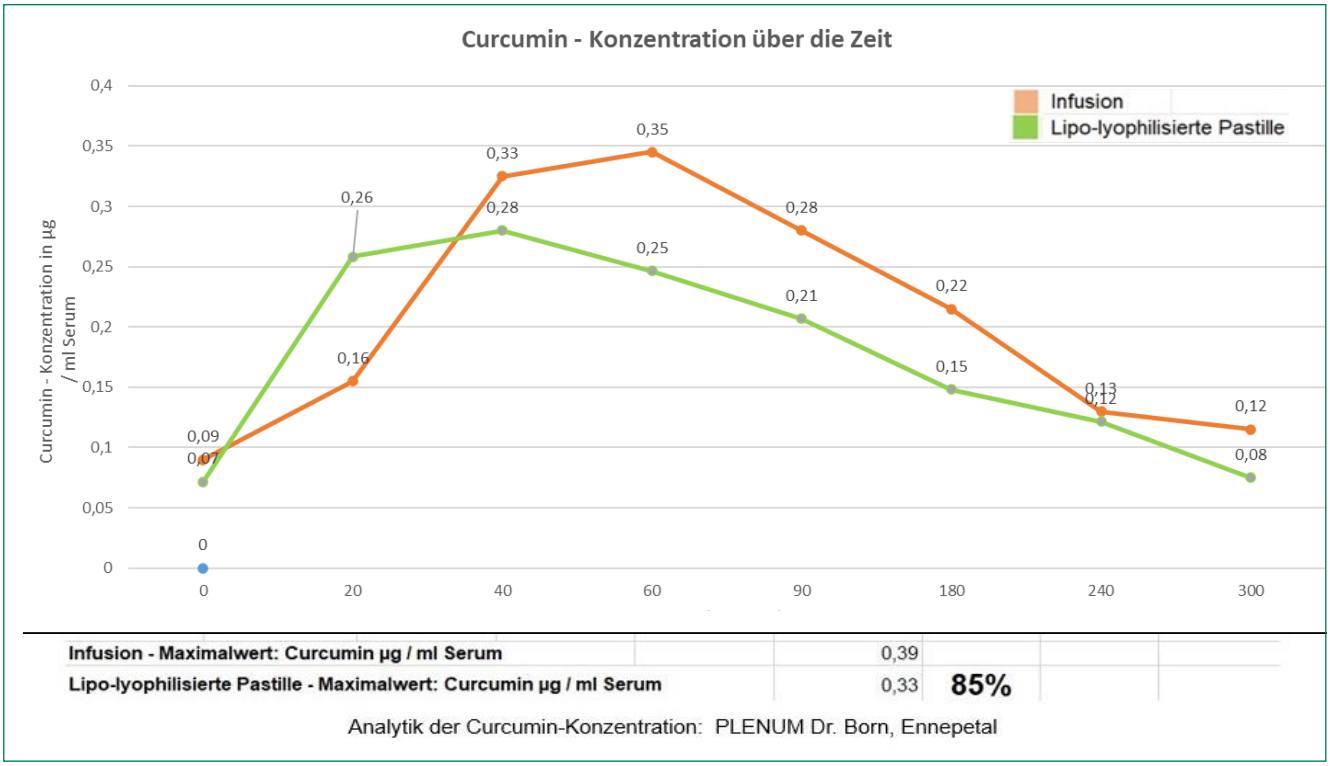


Abb. 8 *Pilotstudie – Bioverfügbarkeit von Curcumin nach oraler, im Vergleich zur infusiomalen Gabe: Curcumin-Serumspiegel (Mittelwert) nach intravenöser Gabe (n = 2) sowie oraler Applikation (n = 6). Es findet sich ein sehr schnelles Anflutungsverhalten von Curcumin nach oraler Applikation, was für eine exzellente Resorption spricht. Die Serumspiegel an Curcumin nach oraler Gabe erreichten im Mittel 75–80 % der Konzentration nach intravenöser Zufuhr. Die Maximalkonzentration betrug 85 % der maximalen intravenös erreichten Serumspiegel an Curcumin.*

als mögliche praktikable, und zur oralen Applikation beim Menschen vergleichbare Alternative. Vielmehr werden die intraperitoneale oder intravenöse Gabe von Curcumin bevorzugt, welche in humanen Studien natürlich nicht Standard sind. In Zellversuchen entbehrt sich der Vergleich komplett. Somit spielt die orale Bioverfügbarkeit, wie bereits mehrfach erwähnt, für das Wirkungsspektrum von Curcumin die entscheidende Rolle.

Pilotstudie mit Lipo-Lyophilisierten Schmelzpastillen zur Bioverfügbarkeit von Curcumin

Wie bereits zuvor mehrfach erwähnt ist die Bioverfügbarkeit von Curcumin nach oraler Zufuhr als sehr gering einzuschätzen und liegt bei unter 30 %. Aus diesem Grunde haben wir nach Wegen gesucht, dieses Problem zu lösen.

Material und Methoden

Lipo-Lyophilisierung: Dieses neu entwickelte Verfahren ist einzigartig, innovativ und gewährleistet erstmalig die Möglichkeit, Fette/Liposomen gefrierzutrocknen. Ein Verfahren, dass wir als „Lipo-Lyophilisierung" bezeichnet haben. Dieses Herstellungsverfahren ist in der Literatur bislang nicht beschrieben, wurde von Herrn Ullrich entwickelt und ist gänzlich neuartig. Mit Hilfe eines neu entwickelten Nanotechnologieverfahrens wird Curcumin zunächst liposomal verkapselt, anschließend überführt und bei bis zu minus 196° C. Schock gefrostet. Zuletzt erfolgt eine Lyophilisierung. Die so hergestellten Schmelzpastillen werden sofort einer Verblisterung unterzogen, um einen Kontakt mit Luftfeuchtigkeit zu verhindern. Die Einnahme der Pastillen erfolgt über die Mundhöhle, am besten sublingual, wo sie sofort zu schmelzen beginnen. Anschließend darf über 20–30 Minuten nichts gegessen und getrunken werden um eine optimale Resorption gewährleisten zu können. Hierdurch wird der Magen-Darmtrakt umgangen und es erfolgt eine direkte Aufnahme von Curcumin über die Schleimhaut in den venösen Blutkreislauf und zu den Organen.

Es wurden insgesamt acht freiwillige Probanden untersucht. Die als Goldstandard etablierte intravenöse Gabe von GMP gerechtem Curcumin erfolgte bei n = zwei Probanden in einer Dosis von 150 mg Curcumin i.v.. Die sublinguale Gabe der aequivalenten Dosis von GMP gerechtem Curcumin (zwei Schmelzpastillen á 75 mg) erfolgte bei n = sechs Probanden. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils zum Zeitpunkt 0, sowie nach 20, 40, 60, 90, 180, 240 und 300 Minuten nach oraler oder intravenöser Gabe, standardisiert in ein Serum-Röhrchen der Fa. B&D. Das Blut wurde direkt nach Abnahme bei 3.600 U/min für 10 min.

abzentrifugiert und das Serum für die weiteren Analysen sofort tiefgefroren.
Die Messungen der Serumproben erfolgten anschließend standardisiert mit einem ACQUITY UPLC I-Class PLUS System der Firma Waters Corporation mit einem Dioden Array-Detektor. Die Messwellenlänge betrug 250 nm, bei einem Injektionsvolumen von 6 µl und einem Gradienten aus Acetonitril und 0,1 % Ameisensäure bei einem Flow von 0,4 ml. Trennsäule: Waters Acquity BEH C8, 1,7 µm Partikelgröße. Säulenabmessung: 2,1 mm x 100 mm, Säulentemperatur: 40° C. Es erfolgte die Direktinjektion des Serums ohne Probenverdünnung. Die Analyse erfolgte in einem zertifizierten Labor, Dr. Born, Plenum Analytik, Ennepetal.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Serum-Analysen sind in den Abb. 8 dargestellt. Im Vergleich zur intravenösen Curcumin Gabe konnten wir laborchemisch nachweisen, dass die Serumkonzentrationen von Curcuma nach oraler Applikation als Schmelzpastille erstaunlicherweise zwischen 75 % und bis 85 % der Spiegel nach intravenöser Gabe erreichen. Wie die Grafik zeigt, konnte durch die orale Gabe nach auflösen der Schmelzpastille bereits nach einer halben Stunde sehr hohe Serumspiegel an Curcumin gemessen werden, immer im Vgl. zur äquivalenten Dosis der intravenösen Gabe. Dies ist ungefähr zehnmal so viel, wie bei anderen oralen Darreichungsformen *[77]*. Es zeigte sich weiterhin, dass die Serumspiegel wie von anderen Studien bekannt, mit der Zeit abfallen, aber durchaus noch nach 2 h relevante Curcuma-Konzentrationen sowohl nach intravenöser, wie auch oraler Gabe messbar war. Insofern bieten sich durch die orale Applikation der Schmelzpastille ganz neue therapeutische Möglichkeiten. Durch die wiederholte Einnahme einer Schmelzpastille ist es möglich, Serumspiegel über einen doch langen Zeitraum aufrecht zu erhalten, die die Therapieeffektivität sehr wahrscheinlich erhöhen können. Schlussfolgernd könnte man trefflich diskutieren, dass somit ein Durchbruch in der oralen Applikation von Curcumin erreicht werden konnte. Gleichzeitig schafft diese Darreichungsform die Grundlage für eine optimale individuelle tägliche Dosierung von Curcumin über einen sehr langen Zeitraum mit effektiven Wirkspiegeln im Blut bei wiederholter Einnahme, welche intravenös nicht möglich erscheint. Spannend erscheint eine Kombination aus hochdosierter intravenöser Gabe mit anschließendem Erhalt der Wirkspiegel im Blut durch die Weiterführung der Supplementierung über die Mundschleimhaut. Die Schmelzpastillen ist ohne jegliche Zusätze und dient auch der oralen Mundhygiene, indem sie das Wachstum schädlicher Bakterien und die Biofilmbildung verhindern kann *[78]*.

Zusammenfassung

Die innovative Generierung einer Lipo-Lyophilisierten Schmelzpastille hat die orale Bioverfügbarkeit von Curcumin auf eine neue Ebene gehoben. Die bisherigen Analysen zeigen deutlich, dass diese Darreichungsform eine signifikante Verbesserung gegenüber den herkömmlichen oralen Applikationen darstellt. Mit der Lipo-Lyophilisierten Schmelzpastille kann die Verabreichung individuell (täglich) skaliert und angepasst werden kann. Dies führt voraussichtlich zu einer deutlichen Steigerung der klinischen Effektivität, insbesondere bei akuten Entzündungen, neurodegenerativen und Tumorerkrankungen.
Zukünftige Untersuchungen und „Real-World"-Daten aus prospektiven Datenerhebungen werden zeigen, in welchem Umfang diese Vorteile weiter optimiert werden können. Erste Anwendungsbeobachtungen bestätigen jedoch bereits, dass die erhöhte Bioverfügbarkeit im Blut einen therrapeutischen Nutzen und eine schnelle Verbesserung der therapeutischen Effektivität zur Folge hat. Die gleichzeitige Gabe weiterer oraler Applikationsformen kann genutzt werden, um die Effekte des Mikrobioms und der Stoffwechselmetabolite aus dem enterohepatischen Kreislauf zusätzlich zu verstärken. Insbesondere in Kombination mit der intravenösen Anwendung lassen sich neue, effektive Wege für den Einsatz von Curcumin in der integrativen Medizin erschließen.

Besonderen Dank gilt dem Team der Allgemeinarztpraxis Dres. Fleischer/Hage in Landau/Pfalz, insbesondere Herrn Dr. med. Frank Fleischer selbst. Ebenso auch dem Team der Swiss Medical Clinic AG in Adliswil (Schweiz) – insbesondere Frau Fabiola Züger – für die tatkräftige und aufopfernde Unterstützung bei der Durchführung der Studie. Wir bedanken uns auch bei Herrn Dipl. Ing. H. Schott der Fa. Schott Vertriebsmarketing GmbH für die exzellente Aufarbeitung der Studiendaten.

Dr. med. Matthias Kraft
Zürichstraße 52
8134 Adliswil | Schweiz
kraftmatthias@web.de
https://integrative-cancer-care.org

Michael Ullrich
Hohensonne 7A
32699 Extertal | Deutschland
https://alchemiex.de

Dr. med. Olaf Katzler
Schäferkampsallee 34
20357 Hamburg | Deutschland
katzler@mammazentrum-hamburg.de
www.mammazentrum-hamburg.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Untere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
www.mosetter.de

Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer
Aeskulap International AG
Grendel 2
6004 Luzern I Schweiz
bpf@aeskulap-international.org

Literatur

[1] Bavarsad K., Barreto G.E. et al. Protective Effects of Curcumin against Ischemia-Reperfusion Injury in the Nervous System. Mol. Neurobiol. 2019 56:1391–1404

[2] Venkatesan N., Punithavathi D., Arumugam V. Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. Br. J. Pharmacol. 2000 129:231–234

[3] Zhao F., Gong Y., et al. Curcumin and its major metabolites inhibit the inflammatory response induced by lipopolysaccharide: Translocation of nuclear factor-κB as potential target. Mol. Med. Rep. 2015 11:3087–3093

[4] Potter W.Z. New era for novel CNS drug development. Neuropsychopharmacology. 2012 37:278–280

[5] Zhongfa L., Chiu M. et al. Enhancement of curcumin oral absorption and pharmacokinetics of curcuminoids and curcumin metabolites in mice. Cancer Chemother. Pharmacol. 2012 69:679–689

[6] Bertoncini-Silva C., Vlad A. et al. Enhancing the Bioavailability and Bioactivity of Curcumin for Disease Prevention and Treatment. Antioxidants. 2024 13:331

[7] Uroševi ć M., Nikoli ć L. et al. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. Antibiotics. 2022 11:135

[8] Hassaninasab A., Hashimoto Y. et al. Discovery of the curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011 108:6615–6620

[9] Mythri R.B., Balusamy J. et al. Mitochondrial complex I inhibition in Parkinson's disease: How can curcumin protect mitochondria? Antioxid. Redox Signal. 2007;9:399–408

[10] Gupta T., Singh J. et al. Enhancing Bioavailability and Stability of Curcumin Using Solid Lipid Nanoparticles (CLEN): A Covenant for Its Effectiveness. Front. Bioeng. Biotechnol. 2020 8:879

[11] De Oliveira T.V., Stein R. et al. Preclinical Studies of the Antitumor Effect of Curcumin-loaded Polymeric Nanocapsules: A Systematic Review and Meta-analysis. Phytother. Res. 2022 36:3202–3214

[12] Beltzig L., Frumkina A. et al. Cytotoxic, Genotoxic and Senolytic Potential of Native and Micellar Curcumin. Nutrients. 2021 13:2385

[13] Dei Cas M., Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. Nutrients. 2019 11:2147

[14] Nelson, K. M., Dahlin, J. L. et al. The essential medicinal chemistry of curcumin: Miniperspective. Journal of Medicinal Chemistry, 2017 60:1620–1637

[15] Davinelli, S., Maes, M. et al. Dietary phytochemicals and neuro-inflammaging: From mechanistic insights to translational challenges. Immun. Ageing 2016, 13:16

[16] Pan T., Xiao Q. et al. Wuzi Yanzong Pill relieves MPTP-induced motor dysfunction and neuron loss by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation. Metab. Brain Dis. 2023 38:2211–2222

[17] Tanaka M., Vecsei L. A Decade of Dedication: Pioneering Perspectives on Neurological Diseases and Mental Illnesses. Biomedicines 2024 12:1083

[18] Tanaka M., Vecsei L. Revolutionizing our understanding of Parkinson's disease: Dr. Heinz Reichmann's pioneering research and future research direction. J. Neural Transm. 2024 131:1367–1387

[19] Rink C., Khanna S. Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke. Antioxid. Redox Signal. 2011 14:1889–1903

[20] Morozumi T., Preziosa P. et al. Influence of cardiorespiratory fitness and MRI measures of neuroinflammation on hippocampal volume in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2024 95:29–36

[21] Abadin X., de Dios C. et al. Neuroinflammation in Age-Related Neurodegenerative Diseases: Role of Mitochondrial Oxidative Stress. Antioxidants 2024 13:1440

[22] Solleiro-Villavicencio H., Rivas-Arancibia S. Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4(+)T Cells in Neurodegenerative Diseases. Front. Cell. Neurosci. 2018 12:114

[23] Direito R., Barbalho S.M. et al. Medicinal Plants, Phytochemicals and Regulation of the NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Bowel Diseases: A Comprehensive Review. Metabolites 2023 13:728

[24] Teleanu D.M., Niculescu A.G. et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2022 23:5938

[25] de Lima E.P., Moretti R.C., Jr. et al. Glycolipid Metabolic Disorders, Metainflammation, Oxidative Stress, and Cardiovascular Diseases: Unraveling Pathways. Biology 2024 13:519

[26] Girotto O.S., Furlan O.O.et al. Effects of apples (Malus domestica) and their derivatives on metabolic conditions related to inflammation and oxidative stress and an overview of by-products use in food processing. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2024 1–32

[27] *Valotto Neto L.J., Reverete de Araujo M. et al. Investigating the Neuroprotective and Cognitive-Enhancing Effects of Bacopa monnieri: A Systematic Review Focused on Inflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis. Antioxidants 2024 13:393*

[28] *Silveira Rossi J.L., Barbalho S.M. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. Diabetes/Metab. Res. Rev. 2022 38: e3502*

[29] *Tanaka M., Szabo A. et al. Redefining Roles: A Paradigm Shift in Tryptophan-Kynurenine Metabolism for Innovative Clinical Applications. Int. J. Mol. Sci. 2024 25: 12767*

[30] *de Lima E.P., Tanaka M. et al. Vascular Impairment, Muscle Atrophy, and Cognitive Decline: Critical Age-Related Conditions. Biomedicines 2024 12:2096*

[31] *Simpson D.S.A., Oliver P.L. ROS Generation in Microglia: Understanding Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease. Antioxidants 2020 9:743*

[32] *Fabisiak T., Patel M. Crosstalk between neuroinflammation and oxidative stress in epilepsy. Front. Cell Dev. Biol. 2022 10:976953.*

[33] *Rodriguez-Lopez A., Torres-Paniagua A.M. et al. Increased TSPO expression, pyroglutamate modified amyloid beta (AN3(pE)) accumulation and transient clustering of microglia in the thalamus of Tg-SwDI mice. J. Neuroimmunol. 2023 382:578150*

[34] *Laurindo L.F., de Carvalho G.M. et al. Curcumin-Based Nanomedicines in the Treatment of Inflammatory and Immunomodulated Diseases: An Evidence-Based Comprehensive Review. Pharmaceutics 2023 15:229*

[35] *Tanaka M., Battaglia S. et al. Innovation at the Intersection: Emerging Translational Research in Neurology and Psychiatry. Cells 2024 13:790*

[36] *Tanaka M., Chen C. Editorial: Towards a mechanistic understanding of depression, anxiety, and their comorbidity: Perspectives from cognitive neuroscience. Front. Behav. Neurosci. 2023 17:1268156*

[37] *Fornari Laurindo L., Aparecido Dias J. et al. Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: Exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigateneuroinflammatory progression. Front. Immunol. 2023 14:1305933*

[38] *Yu M., Wang F., Han K. Silencing of SH3BP2 Inhibits Microglia Activation Via the JAK/STAT Signaling in Spinal Cord Injury Models. Inflammation 2024.*

[39] *Cokdinleye M., Dos Santos L.C., et al. A Narrative Review on the europrotective Potential of Brown Macroalgae in Alzheimers Disease. Nutrients 2024 16:4394*

[40] *Battaglia S., Avenanti A., et al. Neurodegeneration in Cognitive Impairment and Mood Disorders for Experimental, Clinical and Translational Neuropsychiatry. Biomedicines 2024 12:574*

[41] *Hopper A.T., Campbell B.M. et al. Chapter Four—Recent Developments in Targeting Neuroinflammation in Disease. In Annual Reports in Medicinal Chemistry; Desai, M.C., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2012 Volume 47, pp. 37–53.*

[42] *Liu Y., Yang, H. et al. An Fgr kinase inhibitor attenuates sepsis-associated encephalopathy by ameliorating mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation via the SIRT1/PGC-1α signaling pathway. J. Transl. Med. 2023 21: 486*

[43] *Bassoli R., Audi D.,et al. The Effects of Curcumin on Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. J. Herb. Med. 2023 42:100771*

[44] *Barbalho S.M., Direito R. et al. Ginkgo biloba in the aging process: A narrative review. Antioxidants 2022 11:525*

[45] *de Oliveira Zanuso B., Dos Santos A.R.d.O. et al. Panax ginseng and aging related disorders: A systematic review. Exp. Gerontol. 2022 161:111731*

[46] *Fuloria S., Mehta J. et al. A comprehensive review on the therapeutic potential of Curcuma longa Linn. in relation to its major active constituent curcumin. Front. Pharmacol. 2022 13:820806*

[47] *Ranjan A., Ramachandran S. et al. Role of phytochemicals in cancer prevention. Int. J. Mol. Sci. 2019 20:4981*

[48] *Adico M.D., Bayala B. et al. In vitro activities and mechanisms of action of anti-cancer molecules from African medicinal plants: A systematic review. Am. J. Cancer Res. 2024 14:1376–1401*

[49] *Giordano A., Tommonaro G. Curcumin and cancer. Nutrients 2019 11:2376.*

[50] *Nicoliche T., Maldonado D.C. et al. Evaluation of the Articular Cartilage in the Knees of Rats with Induced Arthritis Treated with Curcumin. PLoS ONE 2020 15:e0230228*

[51] *Yan D., He B., et al. Involvement of TLR4 in the Protective Effect of Intra-Articular Administration of Curcumin on Rat Experimental Osteoarthritis. Acta Cirúrgica Bras. 2019 34: e201900604.*

[52] *Sun Y., Liu W. et al. Curcumin Prevents Osteoarthritis by Inhibiting the Activation of Inflammasome NLRP3. J. Interf. Cytokine Res. 2017 37:449–455*

[53] *Guo C., Fu R. et al. NLRP3 Inflammasome Activation Contributes to the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Clin. Exp. Immunol. 2018 194:231–243*

[54] *Martinon F., Pétrilli V. et al. Gout-Associated Uric Acid Crystals Activate the NALP3 Inflammasome. Nature 2006 440:237–241*

[55] *Sahin K., Orhan C. et al. Protective Effect of a Novel Highly Bioavailable Formulation of Curcumin in Experimentally Induced Osteoarthritis Rat Model. Curr. Dev. Nutr. 2020 4:1765.*

[56] *Hamdalla H.M., Ahmed R.R. et al. Ameliorative Effect of Curcumin Nanoparticles against Monosodium Iodoacetate-Induced Knee Osteoarthritis in Rats. Mediat. Inflamm. 2022 2022: 8353472*

[57] *Paultre K., Cade, W. et al. Therapeutic Effects of Turmeric or Curcumin Extract on Pain and Function for Individuals with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. BMJ Open Sport Exerc. Med. 2021 7:e000935.*

[58] *Chandran B., Goel A. A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Phyther. Res. 2012 26:1719–1725*

[59] *Belcaro G., Cesarone M.R. et al. Efficacy and Safety of MerivaR, a Curcumin-Phosphatidylcholine Complex, during Extended Administration in Osteoarthritis Patients. Altern. Med. Rev. 2010 15:337–344.*

[60] *Belcaro G., Cesarone M.R.et al. Product-Evaluation Registry of MerivaR, a Curcumin-Phosphatidylcholine Complex, for the Complementary Management of Osteoarthritis. Panminerva Med. 2010 52:55–62.*

[61] *Saber M.M., Mahmoud M.M. et al. Therapeutic Effects of Combining Curcumin and Swimming in Osteoarthritis Using a Rat Model. Biomed. Pharmacother. 2023 166:115309*

[62] *Abu-Taweel G.M., Attia, M.F. et al. Curcumin Nanoparticles Have Potential Antioxidant Effect and Restore Tetrahydrobiopterin Levels in Experimental Diabetes. Biomed. Pharmacother. 2020 131:110688*

[63] *Noorafshan A., Ashkani-Esfahani S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. Curr. Pharm. Des. 2013 19:2032–2046*

[64] *Yallapu M.M., Nagesh P.K.B. et al. Therapeutic Applications of Curcumin Nanoformulations. AAPS J. 2015 17:1341–1356*

[65] *Rahimi H.R., Mohammadpour A.H. et al. The Effect of Nano-Curcumin on HbA1c, Fasting Blood Glucose, and Lipid Profile in Diabetic Subjects: A Randomized Clinical Trial. Avicenna J. Phytomedicine 2016 6:567*

[66] *Na L., Li Y. et al. Curcuminoids Exert Glucose-lowering Effect in Type 2 Diabetes by Decreasing Serum Free Fatty Acids: A Double-blind, Placebo-controlled Trial. Mol. Nutr. Food Res. 2013 57:1569–1577*

[67] *Funamoto M., Shimizu K. et al. Effects of Highly Absorbable Curcumin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. J. Diabetes Res. 2019 2019:8208237*

[68] *Panahi Y., Khalili N. et al. Effects of Curcuminoidsplus Piperine on Glycemic, Hepatic and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. Drug Res. 2018 68:403–409*

[69] *Khan, H., Ullah H., et al. Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects. Food and Chemical Toxicology, 2019 124, 182–191.*

[70] *Madrigal-Santillán E., Madrigal-Bujaidar E. et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. World Journal of Gastroenterology, 2014 20:14787–14804.*

[71] *Wang F. S., Fan J. G. et al. The global burden of liver disease: The major impact of China. Hepatology, 2014 60:2099–2108*

[72] *Hafeez Bhatti A. B., Dar F. S. et al. Hepatocellular carcinoma in Pakistan: National trends and global perspective. Gastroenterology Research and Practice, 2016 2016:1–10.*

[73] *Adhvaryu M. R., Reddy N. M. et al. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: A novel integrative approach. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2018 14:4753–4762*

[74] *Rahmani S., Asgary S. et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. Phytotherapy Research, 2016 30:1540–1548*

[75] *Kim S. W., Ha, K. C. et al. The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: A randomised controlled study.BMC Complementary and Alternative Medicine, 2013 13:1–8.*

[76] *Handu, D.; Stote, K.; Piemonte, T. Evaluating Bioactive-Substance-Based Interventions for Adults with MASLD: Results from a Systematic Scoping Review. Nutrients 2025 17: 453*

[77] *Hassanzadeh K., Buccarello L. et al. Obstacles against the Marketing of Curcumin as a Drug. Int. J. Mol. Sci. 2020 21:661*

[78] *Yin I.X., Udduttulla A. et al. Use of Antimicrobial Nanoparticles for the Management of Dental Diseases. Nanomaterials 2025 15:209*

[79] *Ayub H, Islam M, et al. On the health effects of curcumin and its derivatives. Food Sci Nutr. 2024 12:8623-8650*

[80] *Muthenna P., Suryanarayana P. et al. Inhibition of aldose reductase by dietary antioxidant curcumin: Mechanism of inhibition, specificity and significance. FEBS Lett. 2009 583:3637–3642*

[81] *Alam M.S., Anwar M.J. et al. The Dynamic Role of Curcumin in Mitigating Human Illnesses: Recent Advances in Therapeutic Applications. Pharmaceuticals 2024 17: 1674.*

[82] *Singaravelan N, Tollefsbol TO. Polyphenol-Based Prevention and Treatment of Cancer Through Epigenetic and Combinatorial Mechanisms. Nutrients. 2025 17:616*

[83] *Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. Nutrients. 2019 11:2376*

[84] *Handu D., Stote K. et al. Evaluating Bioactive-Substance-Based Interventions for Adults with MASLD: Results from a Systematic Scoping Review. Nutrients 2025 17:453*

[85] *Brockmueller A, Buhrmann C, Shayan P and Shakibaei M (2024) Calebin A modulates inflammatory and autophagy signals for the prevention and treatment of osteoarthritis. Front. Immunol. 2024 15:1363947*

Integrative Krebstherapie: facettenreich, innovativ und fachübergreifend denken – im Netzwerk sind wir stark (Teil 1 von 3)

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. Kurt Mosetter
Univ. Prof. Dr. rer. nat. Florian Überall
Dr. med. Olaf Katzler

Diagnose Krebs

„Fast die Hälfte der krebsbedingten Todesfälle – 4,45 Millionen von mehr als 9 Millionen 2019 – werden durch bekannte modifizierbare Risikofaktoren verursacht" – so die Fachzeitschrift Onkologie & Medizin, am Weltkrebstag, 4. Februar 2024.

Schädliche Faktoren vermeiden – in der Therapie und Prävention

Was kann ich (neben den klassisch onkologischen Therapien) sonst noch tun? Dies ist eine Frage, welche 95 Prozent der Betroffenen Patient*innen bei ihren Onkologen stellen, nachdem der erste Schock der Diagnose nicht mehr allein im Vordergrund steht. Den Leitlinien entsprechend herrscht an dieser Stelle oft Schweigen. Noch schlimmer sind die Aussagen: „Sie können nicht viel tun!" „Ernährung? … Ach, das Thema Ernährung wird hier völlig überbewertet – Hauptsache Sie essen überhaupt etwas." Aber: man kann sehr viel tun!

Für die Fülle an Antworten sind fachübergreifende Wissenschaft und transdisziplinäre Expertengemeinschaften im Netzwerk gefragt. Mehrere Risikofaktoren, welche direkt für 40–60 Prozent der Krebserkrankungen verantwortlich gemacht werden können, sind vermeidbar. Dazu berichtete das Deutsche Ärzteblatt.de: „US-Onkologen: 40 Prozent aller Krebserkrankungen sind vermeidbar. Montag, 15. Juli 2024. Atlanta/Georgia – In den USA sind 4 von 10 Krebserkrankungen und etwa die Hälfte aller Krebstodesfälle bei Erwachsenen ab 30 Jahren auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen wie Zigarettenrauchen, Übergewicht, Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, Ernährungsfehler und Infektionen. Zu diesem Ergebnis kommt eine Studie der American Cancer Society *[1]*. Diese Zusammenhänge sind indes gar nicht so neu. Im Report „Krebs in Deutschland 2011/2012" vom RKI wird geschrieben, dass im Kontext des „Risiko im Bauchspeck" bis zu 45 % der Neuerkrankungen an Krebs vermeidbar wären *[2]*. Bemerkenswert ist zudem, dass diese Daten auf bereits im Jahr 2004 publizierte Arbeiten zurückgreifen *[3]*. Dies wurde 1999/2000 durch die WHO offengelegt, und zwischen 2007 und 2012 führten detaillierten Analysen großer Datenmengen zur Veröffentlichung dieser Fakten durch den World Cancer Research Fund sowie die WHO *[4, 5]*. Leider konnte dieses Wissen bis heute offensichtlich nicht ausreichend in die onkologisch-therapeutische Praxis integriert werden. Die Anzahl an Neuerkrankungen steigt von Jahr zu Jahr weiter an. Im Jahr 2022 erhielten 504.166 Menschen deutschlandweit eine Krebsdiagnose. Weltweit belief sich die Anzahl an Krebserkrankungen auf rund 20 Millionen, wobei Brust-, Lungen- und Darmkrebs in dieser Rheinfolge die drei häufigsten Entitäten darstellten. Männer erkranken dabei übrigens weitaus häufiger an Krebs als Frauen *[6]*.

Es gibt Vieles – mit starker Wirkkraft

Die gute Botschaft: eine mehrdimensionale Wissenschaft um praktizierbare Prävention, Vermeidungsstrategien und effizientere Lösungskonzepte setzt sich glücklicherweise inzwischen in allen Fachdisziplinen mehr und mehr durch. Mit der Reduktion der Risikofaktoren, Übergewicht, Diabetes, dem Genuss von Alkohol, Süßgetränken und verarbeitetem roten Fleisch, körperlicher Inaktivität, ultravioletter Strahlung, Rauchen und krebserregenden Infektionen, sowie einem Mehr an Gemüse, Ballaststoffen, Früchten und Mineralstoffen liegen die ersten wichtigen Schritte in unseren gemeinsamen Händen *[7]*. Aufgrund der Erfahrung und dem Wissen multidisziplinärer Expertengemeinschaften können wir ihnen zudem versichern: Es gibt noch viel mehr und tiefgreifendere Dinge, welche eine starke Wirkkraft entfalten können. Hierzu bedarf es jedoch, und vor allem, konkreter Handlungsanleitungen.

Die folgende Liste umfasst sowohl allgemein wertvolle präventive, wie auch prophylaktische Maßnahmen und wirksame Interventionen gegen die Nebenwirkungen onkologischer Medikamente und der Bestrahlung. Eine Vielzahl an Möglichkeiten kann auch gegen Schmerz, Kopfschmerz, Schwindel, CFS, Osteoporose, Osteoarthritis, Reizdarmsyndromen, Entzündungen, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen helfen. Wesentlich sind auch die günstigen Wirkkräfte gegenüber Polyneuropathien, Muskelschwäche, Sarkopenie und Kachexie. Gleichzeitig können auch direkte Wirkungen für die körpereigenen Krebsschutzsysteme und gegen den Stoffwechsel von Krebszellen erzielt werden. Nicht zuletzt eröffnen sich aus einem bisher wenig beachteten Forschungsbereich, dem dritten Code des Lebens, dem Glykomik oder auch „Zuckercode" genannt, neue und viel versprechende Therapieoptionen.

1. eine gezielte, antientzündlich ausgerichtete Ernährungs-Steuerung mit „Natural Eating" nach dem Glykoplan oder einer ketogenen Ernährung. Diese kann während allen Behandlungen und auch danach sehr gute Hilfe leisten und potenziert die Wirksamkeit onkologische Therapien
2. die Förderung der Darmgesundheit und dem Immunstoffwechsel zeigt evidente Wirkspektren in alle Organbereiche
3. individualisiertes, maßgeschneidertes Training wirkt stark positiv auf alle gesunden Zellen, hilft gegen Polyneuropathie, Muskelschwäche, Sarkopenie und CFS und produziert zudem potente antikanzerogene Muskelhormone (Myokine)
4. Analysen der Aminosäuren, Mikronährstoffe und Spurenelemente sowie der Omega-3-Fettsäuren (s.u.) decken Lücken für eine gezielte Supplementierung auf. Diese physiologischen Mikronährstoffe stärken das antioxidative, antientzündliche und schmerzhemmende Schutzorchester sowie das Muskel-Faszien-System, den Neuro-Immunmetabolismus, das psychoemotionale Befinden und die Regenerationskapazität
5. durch die Stärkung gesunder Mitochondrien können Nebenwirkungen der Therapie wie Fatigue, Energiemangel und Schmerzen abgefedert werden
6. Phytopharmaka und molekulare Naturstoffe haben antientzündliche und tumorhemmende Eigenschaften und helfen in mehreren wichtigen Zielgebieten gleichzeitig
7. Stress-Resilienz, Entspannungstechniken, Atemübungen, Meditation, Kraft in der Dehnung (KiD), Thai Chi, Qi Gong und Yoga können wertvolle Unterstützungen leisten
8. psychotherapeutische und psychodynamische Therapieabsätze können wirksame Heilungswege begleiten und aktivieren
9. Körpertherapien wie Myoreflextherapie, Osteopathie und Akupunktur helfen gegen Schmerzen, entstressen und generieren eine stabile Körper-Gefühlslandschaft
10. Schlaf-Medizin und Melatonin stärken den inneren Rhythmus und die Regeneration
11. Hyperbarer Sauerstoff, intravasale Ozontherapie und die Hyperthermie unterstützen die körpereigene zelluläre Regulation

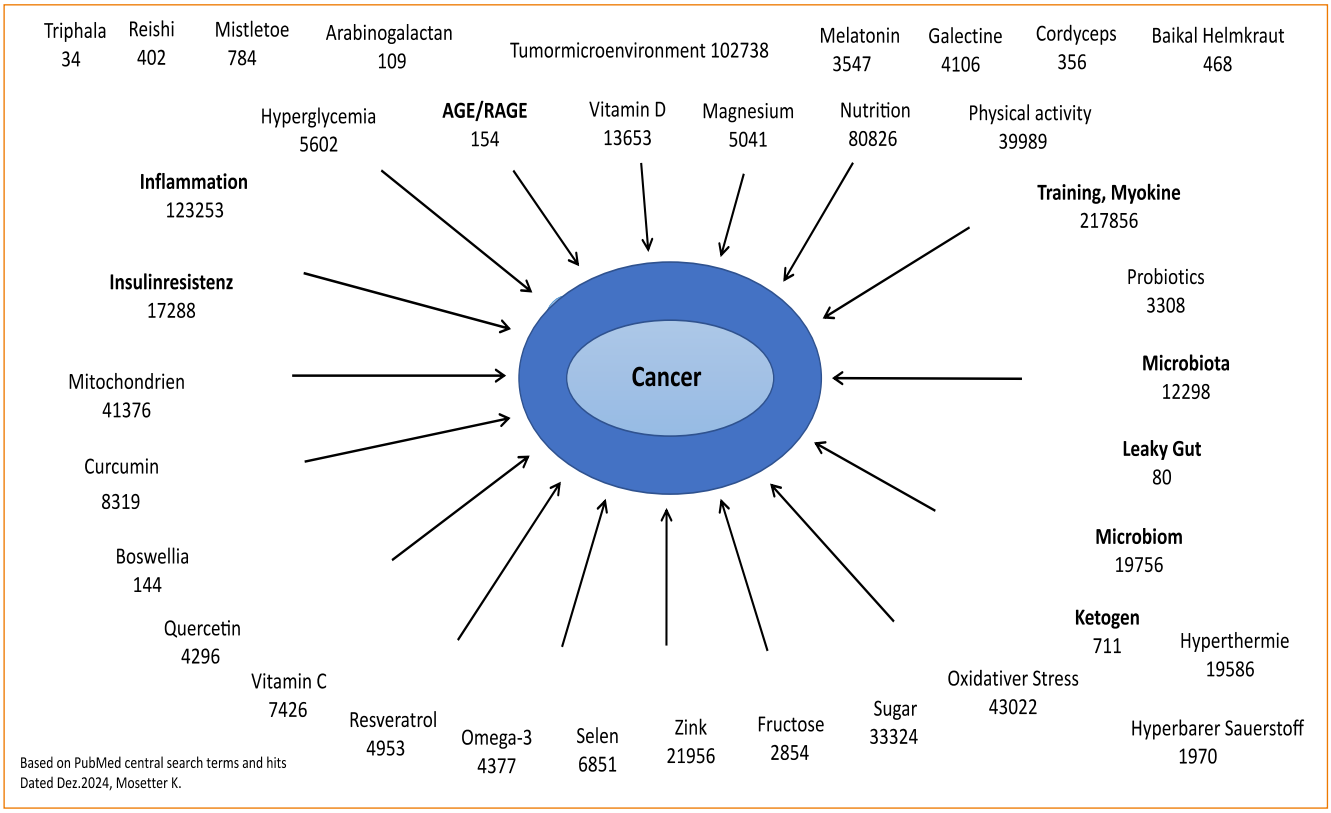


Abb. 1 *Zusammenhänge und mögliche Ansätze bei Krebs (Treffer in der medizinischen Datenbank PubMed, Dezember 2024. Von „Vielem" zu „Einem" und wieder zu „Vielem")*

Die kombinierten Wirkungen dieser Konzepte fördern physiologische körpereigene Strategien gegen Krebszellen wie das DNA-Reparatur-Vermögen und mehrere Ebenen der epigenetischen Regulationsmechanismen.

Was sagt die medizinische Forschung? Klare Antworten aus einer translationalen und transdisziplinären Wissenschaft.

Die wissenschaftliche Studien- und Datenlage hinsichtlich verschiedener Ursachen von Krebserkrankungen, in diesem Falle anhand einer Pubmed-Recherche, ist beeindruckend (Abb. 1). Sehr viele und sehr unterschiedliche Hintergründe sind mit Krebserkrankungen vergesellschaftet und assoziiert. Gleichzeitig leitet sich daraus auch ein weites Spektrum an therapie-unterstützenden Maßnahmen ab.

Prävention und multimodale mehrdimensionale Therapien sind möglich

Entgegen alten Vorstellungen, dass Gene die Ursache für Krebs-Erkrankung darstellen würden, konnte sich das Wissen etablieren, dass diese Erkrankung nur in wenigen Fällen mit primär genetischen Belastungen beginnt, sondern vielmehr vor allem auch epigenetische Komponenten von Bedeutung sind. Führende Forscherteams aus sehr unterschiedlichen Fachdisziplinen belegen heute eindrücklich, dass die folgenden Komplexe die entscheidenden ursächlichen Schrittmacher für die allermeisten Krebserkrankungen sind:

1. der Darm, die Mikrobiota und das Mikrobiom *[8]*
2. die Mikrobiom-Metabolom-Stoffwechsel-Achse *[9]*
3. Zucker, Fruktose, AGE-RAGE Signalkaskaden, sowie deren Stoffwechsel-Entzündungswege *[10]*
4. Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, die Insulin-Signal-Entzündungs-Wege und Östrogendominanz *[11, 12]*
5. die Darm-Leber-Achse sowie der Fett- und Entzündungsstoffwechsel *[13]*
6. die Energiekraftwerke der Zellen, die Mitochondrien *[14]*
7. oxidativer- und nitrosativer Stress im Sinne eines Brandherdes *[15]*
8. chronisch hohe Spiegel an Stresshormonen und traumatischer Stress *[16, 17]*
9. dekompensierte Stresshormone und am Boden liegende Neurotransmitter mit Fatique Syndrom CFS *[18]*
10. ein dysreguliertes Immunsystem mit einer Dominanz der Th2 und M2 Zellen *[19]*, welche das Tumorwachstum befeuern (s.u.)
11. Umweltgifte, Schwermetalle, Toxine, endokrine Dysruptoren *[20]*
12. körperliche Inaktivität mit einem konsekutiven Mangel an Myokinen *[21]*

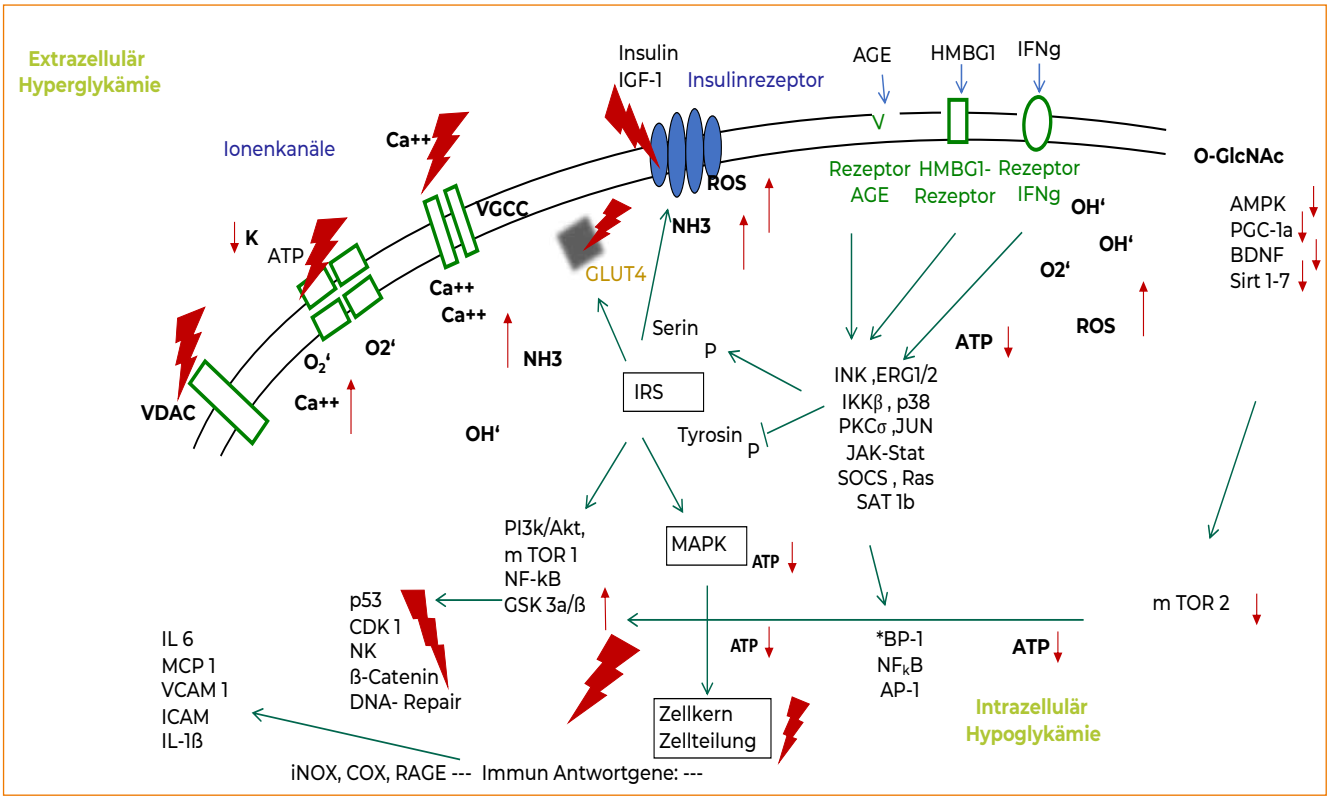


Abb. 2 *Einfluss von Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, AGE/RAGE, mTOR1, O-GlcNAc, oxidativer Stress, Ca×+, p53, β-Catenin, AP-1, NF-kB, NAD+/ATP-Mangel, Ammoniak, gestörter DNA-Repair auf den Tumorstoffwechsel*

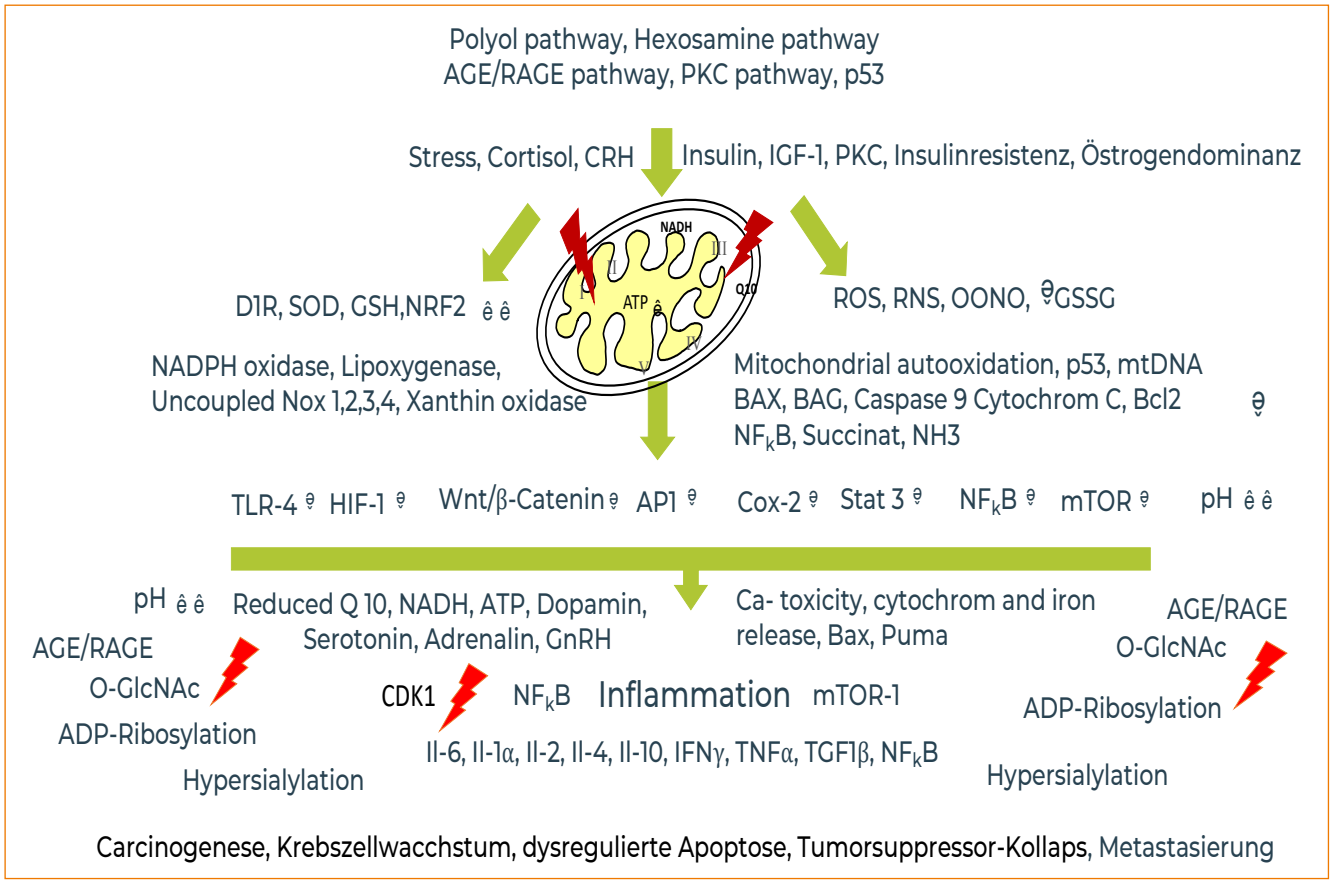


Abb. 3 *Hyperglykämie, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und Hyperlipidämie*

13. ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren *[22, 23]*
14. ein Mangel oder eine Dysbalance an Aminosäuren *[24]*, aber auch ein Zuviel an -L-Glutamin, Lysin, Arginin, Tryptophan welche den Tumorstoffwechsel befeuern
15. Vitamin-Unterversorgungen, besonders der wasserlöslichen B-Vitamine und der fettlöslichen Vitamine D3/K2 und E *[25, 26]*
16. Mineralstoffmangel, vor allem Selen, Magnesium, Zink, Bor, Mangan *[27]*
17. Schlafmangel und der Verlust des Inneren Rhythmus *[28, 29]*
18. Milieu-Veränderungen im Tumor-Microenvironment und Belastungen in der Interzellularsubstanz, der ECM – sowohl für die Entstehung als auch für das Fortschreiten der Krebserkrankung *[30]*
19. chronische Infektionen mit Viren, Bakterien und Parasiten

Ein wichtiges Beispiel, wie Schäden entstehen, aber auch vermieden werden können

Ein gesicherter Schrittmacher für Krebserkrankungen ist Zucker und ein dadurch „entarteter" Metabolismus *[31, 32]*. Hyperglykämien, Hyperinsulinämie, Insulinresistenz- und AGE-RAGE Signaltransduktionskaskaden beschreiten mehrere Wege in die Krebsentstehung *[33, 34]* (Abb. 2 und Abb. 3).

So geht es nicht nur oberflächlich darum, ob Zucker gut oder schlecht ist, sondern vielmehr darum, dass eine Vielzahl an Zucker-Signalweg-Mechanismen Krebserkrankungen auslösen, verschärfen, ein Entzündungsmilieu erzeugen, die Tumormikroumgebung bahnend prägen und somit auch die Wirksamkeit der Therapien und nicht zuletzt auch die Mortalität bestimmen *[35]*. Hyperglykämien und die AGE/RAGE Signale führen zudem zu einer Eskalation von oxidativem Stress und einer Überlastung des antioxidativen Systems um Glutathion und der SOD *[36]*. Je höher die Zuckerlast, gemessen am HbA1c, umso höher die „all cause Mortality" und die Mortalität an Krebserkrankungen *[37–39]*. Dieses Wissen ist in vielen tausend wissenschaftlichen Daten verankert. Seit sehr vielen Jahren haben Glyko-Biochemiker entschlüsselt, wie eine Kohlenhydrat- und Zuckerlast epigenetische Schnittstellen, wie O-GlcNAc, den Tumorstoffwechsel programmieren können *[40]* (Abb. 4). Glykierung und Glykoxidation hemmen die physiologische posttranslationale und epigenetische Regulation und dysregulieren die Glykosylierung *[41, 42]*. Mit den neusten Erkenntnissen zu Glykomik, Glykosylierung und Hypersialyation, aus der Arbeitsgruppe der Nobel-

preisträgerin Carolyn Bertozzi, bestätigt sich zum einen die mehrdimensionale Glukotoxizität. Gleichzeitig eröffnen sich jedoch neue hoffnungsvolle Wege für Prävention, Früherkennung und Therapie. Mehrere moderne Chemo-, Immun- und Antikörpertherapien setzen an den letzten Ausläufern der tiefgreifend wirkenden, krankheitserregenden Signalkaskaden an. Sie berücksichtigen jedoch die kausal tiefer liegenden Probleme der veränderten Glykosylierung mit Hypersialyation nicht ausreichend. Leider erscheinen monokausal ausgerichtete Therapiestrategien auf definierte Endpunkte in diesen komplexen Systemen nur bedingt erfolgsversprechend. Resistenzen und gleich mehrere Escape-Mechanismen innerhalb der biochemischen Stoffwechselnetzwerke sind die Regel *[43]*. Wenn schon, dann macht es Sinn, gleichzeitig auch die kausalen Ausgangspunkte von Wachstumsfaktoren, Krebsschrittmachern (wie mTOR1) und entsprechende Oberfläche-Cluster (wie HER2) auf der Glycokalyx von Krebszellen mit auf das Radar zu nehmen *[44]*. Die aktuellen Erkenntnisse dieser zentralen Prozesse der Glyko-Immun-Revolution um die Prozesse der Signalantennen eröffnen zudem neue gezielte Wege gegen Krebs und für die bessere Wirksamkeit von Immun- und Antikörpertherapien *[45]*. Je besser die mehrdimensional tiefgreifenden Schädigungen um Hyperglykämien, Insulinresistenz, Inflammation und Glykierung reduziert und verhindert werden können, umso besser für die Gesundheitsentwicklung. Zucker ist aber nicht nur Glukose…

An apple a day keeps the doctor away … alles nur ein Märchen?

Der frühe Homo sapiens erhielt Kohlenhydrate in Form von Zucker durch den Verzehr von wilden Früchten, Beeren, Samen und Gemüse. Die Entdeckung von Zuckerrohr und Zuckerrüben als neue potentielle Zuckerquelle hatte im Laufe der Zeit einen tiefgreifenden Einfluss auf die Zuckerproduktion und den Zuckerkonsum *[46]*. Die erste Isolierung von Saccharose in Form von Zuckerrohrsaft soll in Indien um 800 v. Chr. stattgefunden haben *[46, 47]*. In der Folge gelang es den Indianern, Saccharose aus Zuckerrohrsaft zu kristallisieren, was zu dem führte, was heute allgemein als "Haushaltszucker" bekannt ist. In den 1700er Jahren verbreitete sich der Anbau und die Verarbeitung von Zuckerrohr weltweit. Zucker wurde jedem zugänglich und darüber hinaus erschwinglich. Im 20. Jahrhundert kam es zu einer Zuckerknappheit mit überhöhten Zuckerpreisen. Dies führte zur Suche nach praktikablen Alternativen *[46, 47]*. Die Verwendung von Maisstärke gewann zunehmend an Interesse, da dies eine leicht verfügbare Glukosequelle war. Glukose ist jedoch nicht so süß wie Saccharose (Disaccharid aus Glukose + Fruktose), was sie zu einer weniger wünschenswerten Alternative machte.

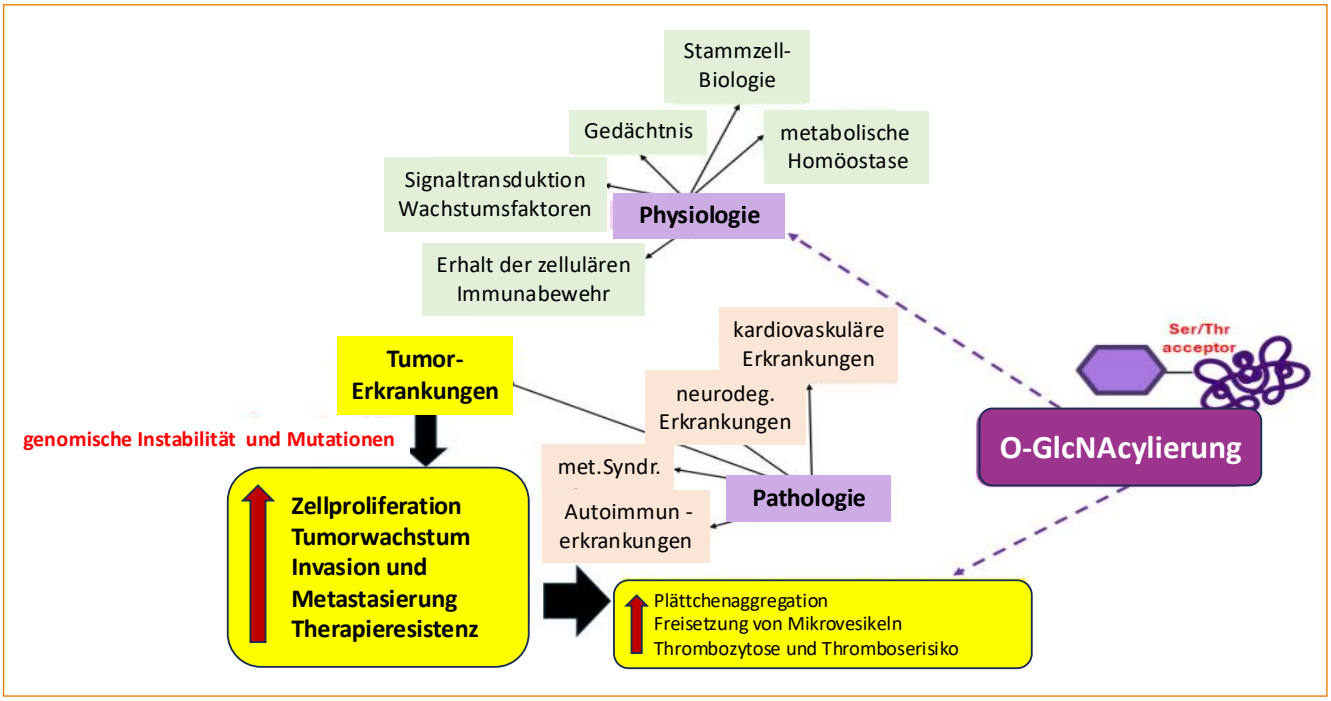
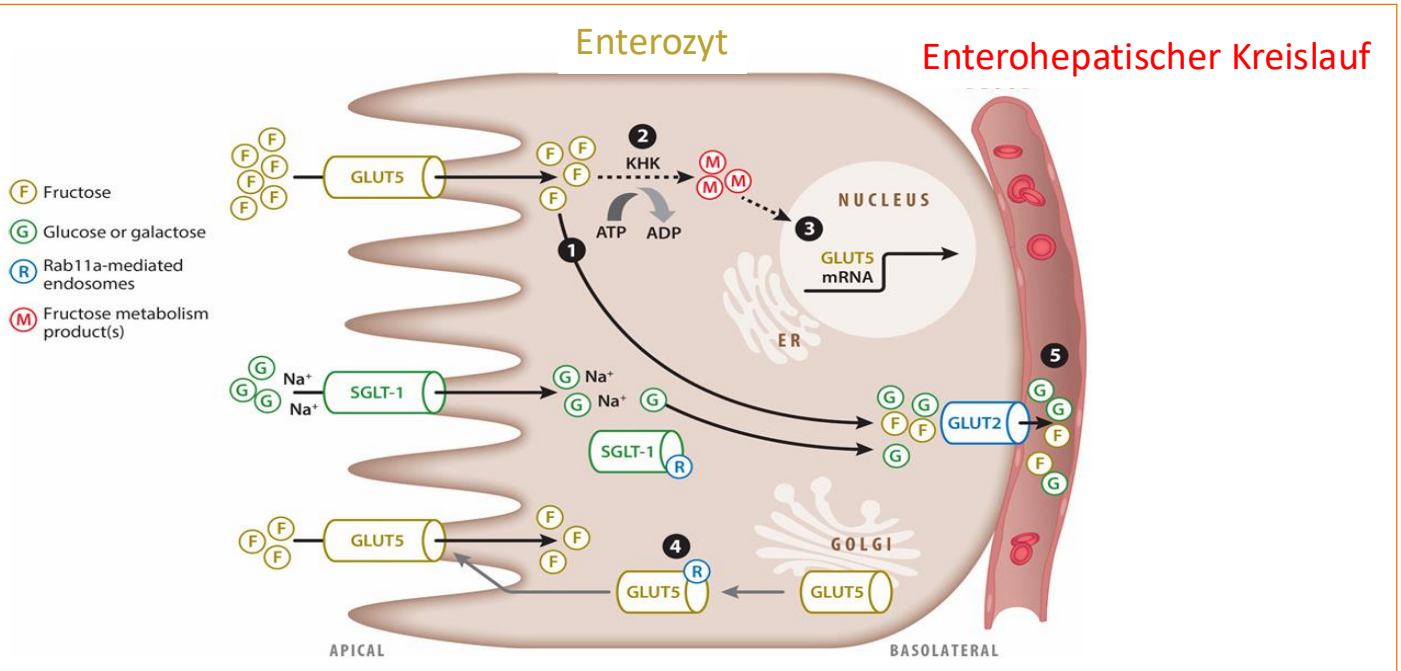


Abb. 4 *Die O-GlcNAcylierung von Proteinen beeinflusst die biologische und pathologische Homöostase: Die O-GlcNAcylierung ist an vielen zellulären Prozessen beteiligt, z. B. an der Signalübertragung, Transkription, Zellzykluskontrolle sowie der epigenetischen Kontrolle der Genexpression als Reaktion auf Stress und Nährstoffungleichgewichte. Sie erfolgt in fast allen zellulären Kompartimenten; beim Menschen ist sie in der Bauchspeicheldrüse, der Leber, dem Gehirn, dem Skelett- und (Herz-) Muskelgewebe sowie dem Fettgewebe am stärksten ausgeprägt. Aus diesem Grund wird die O-GlcNAcylierung mit Stoffwechselkrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten und Krebs in Verbindung gebracht.*

In den 60er Jahren ermöglichte die Entdeckung eines Xylose-Isomerase-Enzyms jedoch die Umwandlung von Glukose in Fruktose. Dies führte zur Entwicklung von Maissirup mit einem hohen Fruktosegehalt. Seit Ende der 70er Jahre optimierten die Hersteller, nicht ganz uneigennützig, den Herstellungsprozess, und konnten so den Fruktosegehalt weiter erhöhen. Maissirup enthält 55 % Fruktose und 45 % Glukose und ist der Saccharose sehr ähnlich (50 % Fruktose und 50 % Glukose). Maissirup hat somit Saccharose aufgrund seiner hohen Süßkraft und der geringeren Herstellungskosten verdrängt, was zu einer tsunamiartigen Anwendung in fast allen prozessierten Lebensmitteln geführt hat *[47–49]*. Insbesondere vor dem Hintergrund der Aussagen vieler Ernährungsgesellschaften und der Medien, dass ein Apfel pro Tag den Doktor ersetzt, fand die Lebensmittelindustrie einen reißenden Absatzmarkt an „Fruchtsäften" und Smoothies. Wie bereits erwähnt korreliert der (Frucht-)Zuckerkonsum leider stark mit dem Anstieg der Inzidenz von Fettleibigkeit, Stoffwechselerkrankungen (z. B. Typ-2 Diabetes, Hyperurikämie, metSy), koronaren Herzerkrankung, der mit metabolischer Dysfunktion-assoziierten Fettlebererkrankung (MAFLD), neurologischen Dysfunktionen und neurodegenerativen Erkrankungen sowie vor allem auch Tumorerkrankungen *[50–53]*. Was anderes als das könnte folgerichtig Gift für unseren Körper sein. Trotzdem bedarf es einiger Ausführungen um verstehen zu können, was insbesondere Fruchtzucker in unserem Körper anrichten kann – vor allem mit Blick auf den Stoffwechsel von Tumorzellen.

Biochemie des Zuckerstoffwechsels mit Fokus auf Fruktose und die Fruktolyse

Um dies zu verstehen, müssen wir uns zunächst einmal die Stoffwechselvorgänge in Erinnerung rufen, die die Zuckermoleküle in unserem Körper durchlaufen, respektive induzieren. Unser Dünndarm ist die Eintrittspforte für Mono- und Disaccharide in den Körper (Abb. 5). Da die Enterozyten Zuckermoleküle nur als Monosaccharide aufnehmen, ist eine Hydrolyse der Disaccharide durch Disaccharidasen (Saccharase, Isomaltase, Laktase, Maltase), die sich im Bürstensaum des Dünndarmepithels befinden, notwendig *[54, 55]*. Zucker können alternativ auch aus dem enzymatischen Abbau komplexer Kohlenhydrate, Glykogen und Stärke gewonnen werden, der durch Speichel- und Pankreas-α-Amylasen erleichtert wird. Die Resorption und der Transport von Monosacchariden durch den Dünndarm erfolgt über verschiedene Trans-



❶ Fruktose (F) gelangt durch die apikale Membran über den GLUT5 Transporter in die Darmepithelzelle. Der größte Teil der Fruktose (durchgezogener Pfeil) verlässt das Zytosol und gelangt über GLUT2 in den Pfortaderkreislauf . GLUT2 ist auch in der Lage, Glukose und Galaktose (G) zu transportieren, die von SGLT1 über den Na+-gekoppelten Cotransport durch die apikale Membran absorbiert werden.
❷ Ein Teil der Fruktose wird durch KHK phosphoryliert, wodurch der Gradient zwischen Lumen und Zytosol für die Fruktoseaufnahme günstiger wird.
❸ Bei hohen luminalen Fruktosekonzentrationen stimulieren ein oder mehrere Produkte des Fructosestoffwechsels (M) die Transkription und Translation von GLUT5 sowie von fruktolytischen Enzymen.
❹ Neues GLUT5 wird über Rab11a-vermittelte (R)-Endosomen an die apikale Membran geliefert. Hierdurch wird der transapikale Fruktosetransport bei hohen luminalen Fruktosekonzentrationen verstärkt.
❺ Die Fruktosekonzentration im portalvenösen Blut steigt mit der Fruktoseaufnahme deutlich an..
Abkürzungen: ER, Endoplasmatisches Retikulum; GLUT, erleichterter Glukose-Transporter; KHK, Ketohexokinase; Rab11a, Ras-verwandtes Protein im Gehirn 11a; SGLT1, Na+-abhängiger Glukose-Transporter 1.

Abb. 5 *Intestinaler Monosaccharid Transport durch die Dünndarmepithelien (Enterozyten)*

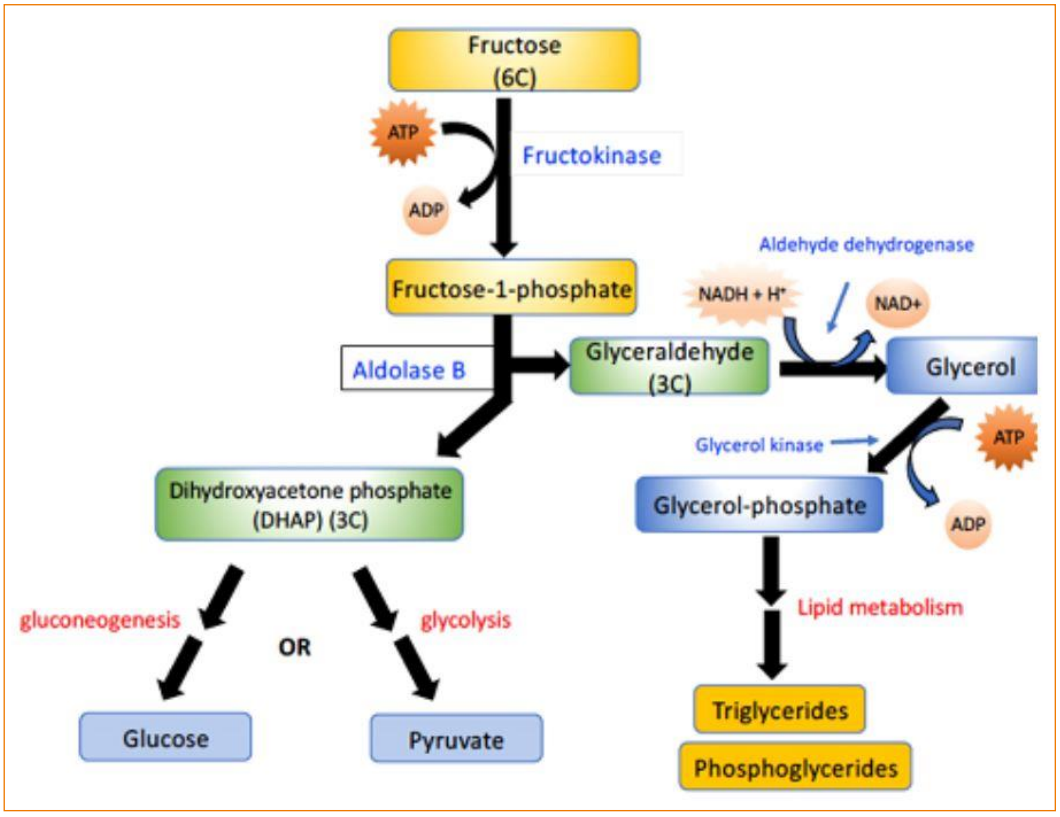


Abb. 6 *Die Fruktolyse*

porter (Abb. 5). Glukose und Galaktose werden aktiv über den Bürstensaum durch den Natrium-abhängigen Glukose/Galaktose-Co-Transporter 1 (SGLT1) transportiert. Die medikamentöse Ausschaltung genau dieses Transporters ist derzeit der Renner in der schulmedizinischen Behandlung vieler Wohlstandserkrankungen (Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, metSy) und führt zu einem reißenden Absatz bei der Pharmaindustrie. Anschließend werden diese Monosaccharide passiv über die basolaterale Membran in den enterohepatischen Kreislauf geschleust, was durch den Glukosetransporter 2 (GLUT2) ermöglicht wird *[56, 57]*. SGLT1 weist eine hohe Affinität (Km ~ 0,5 und ~ 1 mm), aber eine geringe Kapazität für den Glukose- bzw. Galaktosetransport auf *[56, 58, 59]*. Bei hohen intraluminalen Glukosekonzentrationen wird der SGLT1-vermittelte aktive Glukosetransport jedoch schnell gesättigt *[60]*. Dies behindert komischerweise nicht die Glukoseaufnahme, da dann vermehrt der niedrigaffine (Km ~ 17–20 mm) aber hochleistungsfähige GLUT2 Rezeptor an der apikalen Zellmembran hochreguliert wird und hierüber weiterhin Glukose aufgenommen werden kann *[56, 61–64]*. Die Fruktoseabsorption über die Bürstensaummembran wird passiv durch den Glukosetransporter 5 (GLUT5, Km ~ 6–15 mm) vermittelt *[65, 66]*. Fruktose wird durch GLUT2 (Km ~ 76 mm) über die basolaterale Membran transportiert *[56, 61, 65]*. Eine Studie hat eine mögliche Rolle von GLUT5 beim basolateralen Fruktosetransport beschrieben, obwohl dies beim Menschen nicht weiter bestätigt wurde *[67]*. Nach der Resorption im Dünndarm findet der weitere Monosaccharidmetabolismus in verschiedenen Organen unseres Körpers statt. Glukose und Fruktose weisen biochemisch die gleiche Summenformel auf ($C_6H_{12}O_6$), zählen somit also zu den Hexosen. Auf Grund der divergierenden Strukturformel wird Fruktose im Rahmen der sogenannten Fruktolyse im Körper aber entscheidend anders metabolisiert als Glukose (Abb. 6). Glukose dient als primäre Energiequelle, und die Glukosehomöostase ist für die Aufrechterhaltung des Energiegleichgewichts und der Zellfunktion von entscheidender Bedeutung. Daher wird der systemische Glukosespiegel, im Gegensatz zu anderen Monosacchariden wie Galaktose und Ribose, durch Hormone wie Insulin und Glucagon sehr stark reguliert *[68]*. Auf die Glykolyse soll in diesem Zusammenhang nicht vertieft eingegangen werden. Es soll jedoch hervorgehoben werden, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei dessen Metabolisierung die Phosphorylierung von Fructose-6-phosphat (F6P) durch die Phosphofruktokinase 1 (PFK1) zu Fruktose-1,6-bisphosphat (F1,6BP) ist. Das Endprodukt der Glykolyse stellt Pyruvat dar, welches dann für die weitere Oxidation und Energieproduktion in die Mitochondrien gelangt. Galaktose folgt einem Stoffwechselweg, der dem von Glukose sehr ähnlich ist. Zunächst wird Galaktose in der Leber über den Leloir-Weg in G6P umgewandelt.

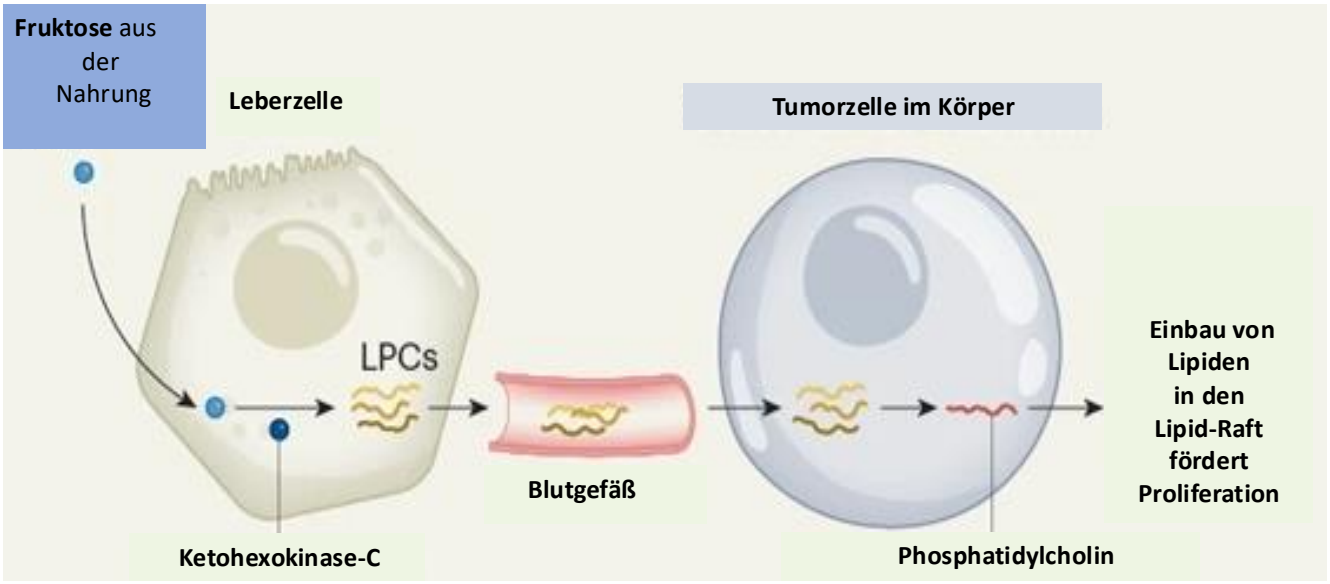


Abb. 8 *Fruktose und die de-novo Lipogenese (DNL) in der Leber: Die Leber wandelt Fruktose in für Krebszellen verwertbare Nährstoffe um. Primäre Hepatozyten exprimierten die Ketohexokinase C. Diese aktiviert die Fruktolyse und führt zur Generierung einer Vielzahl von Lipidspezies, einschließlich Lysophosphatidylcholinen (LPCs). Fruktose förderte das Tumorwachstum, ohne das Körpergewicht, die Nüchternglukose - oder den Nüchterninsulinspiegel zu verändern. Die aus Hepatozyten gewonnenen LPCs wurden von Krebszellen verbraucht und zur Bildung von Phosphatidylcholinen, dem wichtigsten Phospholipid der Zellmembranen, verwendet. In vivo erhöht eine Supplementierung mit Maissirup mit hohem Fruchtzuckergehalt den Gehalt mehrerer LPC-Arten im Serum um mehr als das Siebenfache.*

Hierbei wird UDP-Glukose als Co-Substrat verwendet. G6P tritt dann in den glykolytischen Weg zur Energieerzeugung ein oder obliegt der Umwandlung in Glykogen zur Energiespeicherung *[69, 70]*. Die Fruktolyse unterscheidet sich wesentlich von der Glykolyse (Abb. 6). Der hepatische Fruktosestoffwechsel beginnt mit der Ketohexokinase-vermittelten Phosphorylierung zu Fruktose-1-phosphat (F1P). Die Ketohexokinase (KHK) liegt in zwei Isoformen (C und A) vor, wobei in der Leber vor allem die Isoform C aktiv ist. Die KHK wird synonym auch als Fruktokinase bezeichnet *[71]*. Die Aldolase B spaltet F1P sofort in Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) und Glycerinaldehyd-3-phosphat (GA3P). Dieser einzigartige Weg ermöglicht es der Fruktolyse, den wichtigsten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt über die Phosphofruktokinase 1 der Glykolyse zu umgehen. Dies führt zu einem unregulierten hepatischen Fruktosestoffwechsel *[72]*, welcher bei hohem Fruktoseangebot oder/und Phosphatmangel potenziell schädliche metabolische Auswirkungen haben kann. Da bei diesem Prozess Adenosintriphosphat (ATP) verwendet wird, führt der schnelle Leberstoffwechsel von Fruktose zu einer ATP-Depletion und einer unregulierten Produktion von Acetyl-CoA durch die mitochondriale Pyruvatoxidation. Eine übermäßige Acetyl-CoA-Bildung übersteigt die metabolisierende Kapazität des Tricarbonsäure (TCA)-Zyklus, was zu einer anschließenden Citrat-Akkumulation führt, die als Substrat für die De-novo-Lipogenese (DNL) dient *[73]*. Ein ATP-Mangel führt zur Akkumulation von Adenosinmonophosphat, der Aktivierung der AMPK und schließlich zur Harnsäurebildung *[74, 75]*. Die Harnsäureproduktion induziert mitochondrialen oxidativen Stress, der wiederum zur Freisetzung von Citrat und zur Aktivierung lipogener Enzyme (ATP-Citrat-Lyase, Fettsäuresynthase) führt, wodurch die DNL gefördert wird *[76]*. Darüber hinaus haben Zhao et al. *[77]* zeigen können, dass der hepatische Fructosestoffwechsel Transkriptionsfaktoren aktiviert, die die DNL fördern können. In einer eleganten Studie im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass bei bestimmten Tumorentitäten nicht Fruktose selbst das Tumorwachstum befeuert, sondern dies über die de-novo Synthese von Lipiden in der Leber, insbesondere Lipophosphatidylcholin, geschieht, welches in die Zirkulation gelangt und von Tumorzellen in die Zellmembran integriert wird (Abb. 8). Die Leber wurde über Jahre hinweg als einer der wichtigsten Orte für den Fruktosestoffwechsel angesehen *[78]*. Nunmehr konnte die Arbeitsgruppe um Jang et al. *[79]* im Mausmodel zeigen, dass der Dünndarm den Großteil der mit der Nahrung zugeführten Fruktose in Glukose und organische Säuren metabolisiert, die dann über den portalen Kreislauf in die Leber gelangen. Leber und Nieren sind bekannt für ihre Fähigkeit, Glukoneogenese durchzuführen, da sie das Enzym Glukose-6-Phosphatase (G6Pase) exprimieren, das G6P dephosphoryliert, um Glukose zu erzeugen. Kürzlich wurde die G6Pase-Expression im Dünndarm von Mäusen und Menschen entdeckt, was auf ein gluconeogenes Potenzial des Dünndarms hindeutet *[80]*. Darüber hinaus induzierte die orale Gabe von Fruktose bei Mäusen die Gene GLUT5 und

G6Pase um mehr als das 20-fache *[79]*. Andere Gene, die mit dem Fruktosestoffwechsel assoziiert sind, einschließlich Fructose-1,6-Bisphosphatase, Triosekinase und Aldolase B, werden ebenfalls unter der Zufuhr von Fructose im Dünndarmepithel vermehrt exprimiert *[79]*. Diese Befunde verdeutlichen, dass eine vermehrte Fruktosezufuhr die intestinale Aufnahme befeuert und dort zur Glukoneogenese führt. Dies ist vorteilhaft, da es den Transit von Fruktose in die Leber verringert, wo sie als Fettsäuresubstrat (s.o.) dient und glukoneogene Transkriptionsfaktoren induziert *[81]*. Es wird also postuliert, dass die bereits im Darm stattfindende Fruktosemetabolisierung (insbesondere Glukose, Laktat und Glycerat erscheinen im protalvenösen Blut) die Fruktose-Exposition der Leber verringert und die Leber so vor einer hepatischen, Fruktose-induzierten de novo Lipogenese *[82]* und hepatischen Insulinresistenz *[81]* schützt. Die Kapazität des Dünndarms zur „Fruktosebeseitigung" kann jedoch bei hohem Fruktosegehalt der Nahrung (> 1 g/kg KG) gesättigt werden, was dann zu einem direkten Übertritt von Fruktose in den portalvenösen Kreislauf führt *[79]*. Darüber hinaus wird in diesem Zustand die Fruktoseabsorption gesättigt, wodurch die nicht absorbierte Fruktose für die mikrobielle Fermentation des Darms in tieferen Abschnitten zugänglich wird. Somit gelangt Fruktose wohl erst bei einem Überangebot mit der Nahrung in den Dickdarm und führt dort nachweislich zu einer Dysbiose und zu einer Anhäufung von sekundären Metaboliten, wie SCFAs (insbesondere Acetat), die dann wiederum die Leber schädigen können *[77]*. Diese Entdeckung ist von weitreichender Bedeutung, da sie neue Angriffspunkte für den Fruktosestoffwechsel und seine möglichen Auswirkungen auf die Wirtsphysiologie eröffnet.

Fruktose – warum eigentlich schädlich, kurz und knapp

Was bedeutet dies nun für die Praxis. Im Rahmen einer glukoselastigen Fehlernährung gelangt Glukose in die Glykolyse und erzeugt Pyruvat, Acetyl-CoA, Citrat und ATP. Diese Hemmen die Phosphofruktokinase1 (PFK-1) im Sinne einer negativen Rückkopplungsschleife. Die überschüssige Glukose wird somit auf alternative Wege, insbesondere zur Glykogensynthese, umgeleitet. Bei einer fruktosereichen Fehlernährung bleibt diese Rückkopplungsschleife via PFK-1 aus, da Fruktose-1-Phosphat ja erst später in den Triosephopshat-Pool eingespeist wird. Pyruvat, Acetyl-CoA, ATP und Citrat fungieren somit nicht als Rückkopplungsinhibitoren. Alle Fruktosemoleküle durchlaufen somit die Glykolyse zur Energiegewinnung. Überschüssiges Pyruvat wird in Stoffwechselwege wie die Fettsäuresynthese, die Cholesterin- und Low-Density-Lipoproteinsynthese (V/LDL) geleitet. Darüber hinaus aktiviert Fruktose den hepatischen Transkriptionsfaktor ChREBP (übrigens auch im Darm), der die Acetyl-

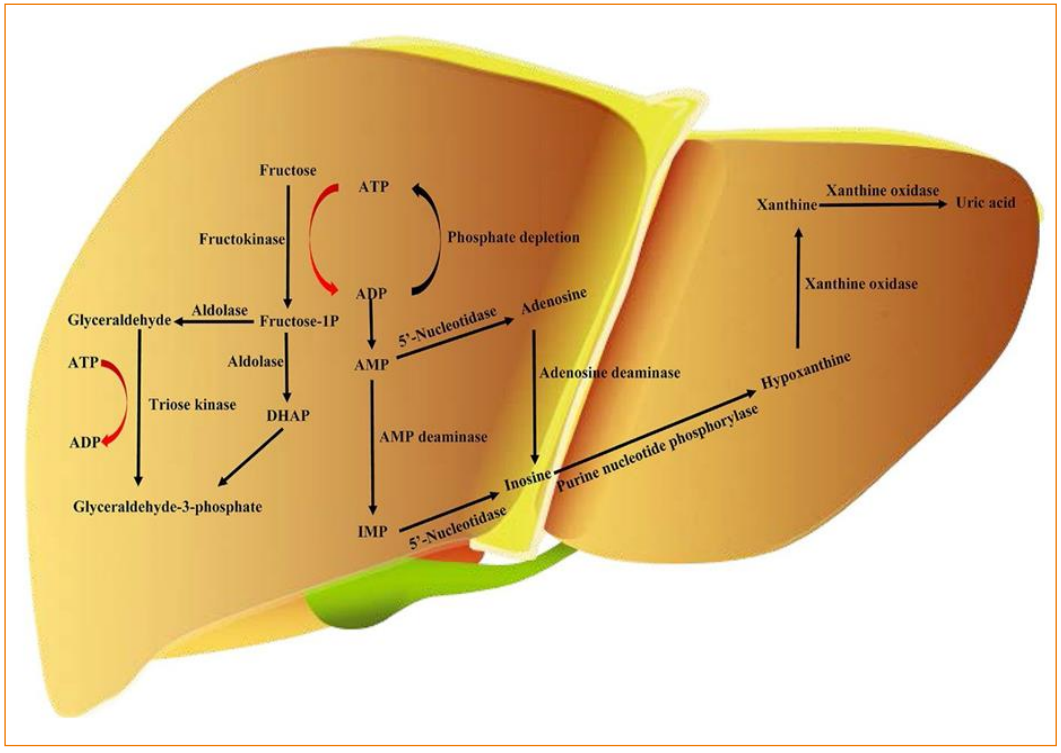


Abb. 7 *Fruktosestoffwechsel in der Leber: Die Aufnahme von Fruktose bewirkt den Abbau von AMP zu IMP und stimuliert die Harnsäureproduktion (Fruktose-1-P, Fruktose-1-Phosphat; DHAP, Dihydroxy-Aceton-P. Fruktokinase = Ketohexokinase C > A) modif. n. [38]*

CoA-Carboxylase und die Fettsäuresynthase in der Leber hochreguliert. Ein Überschuss an Fruktose führt unweigerlich zur Hyperurikämie, da der Stoffwechsel anorganisches Phosphat zur Herstellung von Fruktose-1-Phosphat verwendet. Durch den Mangel an anorganischem Phosphat sinkt das zelluläre ATP. Während ATP sinkt, steigt AMP an. Der weitere Abbau von AMP führt zu Hyperurikämie und Laktatazidose (Abb. 7). Die Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase wandelt Dihydroxyacetonphosphat in Glycerin-3-Phosphat um, das ebenfalls in die Gluconeogenese eingeht und Glucose synthetisiert. Eine fruktosereiche Fehlernährung führt daher unweigerlich zu Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie und Hyperglykämie *[83]* und befeuert auch über die de novo Lipogenese das Wachstum von Tumorzellen.

Dr. med. Matthias Kraft
Grütstrasse 55
8802 Kilchberg | Schweiz
kraftmatthias@web.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de
www.myoreflex.de

Univ. Prof. Dr. rer. nat. Florian Überall
Franz-Stockmayer-Straße 30A
6419 Telfs | Österreich
info@florianueberall.at
www.florianueberall.at

Dr. Olaf Katzler
Schäferkampsallee 34
20357 Hamburg | Deutschland
katzler@mammazentrum-hamburg.de
www.mammazentrum-hamburg.de

Literatur in Teil 3

Integrative Krebstherapie: facettenreich, innovativ und fachübergreifend denken – im Netzwerk sind wir stark (Teil 2 von 3)

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. Kurt Mosetter
Univ. Prof. Dr. rer. nat. Florian Überall
Dr. med. Olaf Katzler

Fruktose, Tumorzellmetabolismus und die Tumormikroumgebung

Krebszellen durchlaufen einer metabolischen Reprogrammierung, um in einer eigentlich unwirtlichen Tumormikroumgebung (TME) überleben zu können. Ziel der Tumorzellen ist es folgerichtig, ihren hohen anabolen Bedarf zur unkontrollierten Proliferation und Migration zu decken, und gleichzeitig (im Nebenschluss) eine Flucht vor der körpereigenen Immunüberwachung einzuleiten. Dies wurde erstmals in den 1920er Jahren von Otto Warburg beschrieben. Nach dessen initialen These dient hierbei Glukose als wesentliches Energieäquivalent *[84, 85]*. Gleich einem Durchlauferhitzer werden die Eintrittspforten für Glukosemoleküle in Tumorzellen hochreguliert (GLUT4), die dann der aeroben Glykolyse anheimfallen. Energetisch scheint dies zwar auf den ersten Blick sehr unprofessionell, aber was kümmert die Tumorzelle die Biochemie. Mit diesem Mechanismus gelingt es ihr sehr effektiv in kürzester Zeit aus Zuckermolekülen Energie zu generieren – ohne auf die Mitwirkung von Mitochondrien angewiesen zu sein. Diese werden also im Bypass quasi ausgeschaltet, da die aerobe Glykolyse im Zytosol beheimatet ist und über die GLUT4 Rezeptoren genügend Glukose in die Zelle geschleust werden kann. Dies führt zu einer Verarmung der Tumormikroumgebung an Glukose und hemmt die dort befindlichen Zellen in ihrem Stoffwechsel, insbesondere zytotoxische CD8+ T-Zellen. Gleichwohl entsteht dabei aus Pyruvat in einem oxidativen Prozess Laktat, welches in die TME ausgeschleust wird und diese übersäuert. Somit ist die aerobe Glykolyse der Tumorzellen eine Waffe: sie befeuert den Tumorzellstoffwechsel und führt zu einer Lähmung der Immunüberwachung. Dies leider auch hinsichtlich der Effektivität unserer gegenwärtig meist wenig hilfreichen und überkommenen Chemotherapien *[86]*. Man könnte meinen, die Tumorzellen hätten es sich bei Pipi Langstrumpf abgeschaut, nach dem Motto: „ich mache mir die Welt, so wie sie mir gefällt". Später erkannte und postulierte Otto Warburg, dass eine Dysfunktion der Mitochondrien die zugrunde liegende Ursache für die hohe aerobe glykolytische Energiegewinnung in Krebszellen zu sein scheint *[87]*. Dies ist heute als Warburg-Effekt bekannt und hat ihm zurecht zwei Nobelpreise beschert. Bis heute nicht unumstritten, aber akzeptiert und damals der Zeit weit voraus! Tumorzellen können sich jedoch wie ein Chamäleon ihren Bedingungen anpassen und sind nicht nur auf Glukose angewiesen, sondern verstoffwechseln auch L-Glutamin, Tryptophan, L-Arginin, verzweigtkettige Aminosäuren wie Lysin, Nukleotide und Fette. Unterstützt wird diese Idee durch jüngste Studien, die zeigen, dass mehrere an der Zellproliferation beteiligte Signalwege auch Stoffwechselwege regulieren, die dem Einbau von Nährstoffen in die Biomasse der Tumorzelle dienen. Darüber hinaus wissen wir inzwischen auch, dass bestimmte krebsassoziierte Mutationen, und deren epigenetische Regulation, Krebszellen in die Lage versetzen, Nährstoffe in einer Weise aufzunehmen und zu verstoffwechseln, die für Ihre Proliferation (mTOR1, p53, Myc) wichtig sind, und es sich eben nicht alles nur um eine Optimierung der ATP-Produktion dreht *[88]*. Und schon sind wir wieder beim Fruchtzucker. Die meisten Säugetierzellen sind eigentlich nicht wirklich in der Lage, Fruktose direkt über die mitochondriale OXPHOS zu verstoffwechseln. Stattdessen finden alle am Fruktosestoffwechsel beteiligten Reaktionen, genauso wie die aerobe Glykolyse, im Zytosol der Zellen statt (Leber, Muskeln, Fettgewebe, Darm und Gonaden, etc.) *[89]*. Der zuvor bereits angesprochene Glukosetransporter 5 (GLUT5), auch bekannt als Solute Carrier Family 2 Facilitated Glucose Transporter Member 5 (SLC2A5), ist der zentrale Motor für den Fruktosestoffwechsel. Im Zytosol angelangt, phosphoryliert die Ketohexokinase/KHK (Fruktokinase) mit Ihren beiden Isoformen A und C munter und ungebremst die Fruktose – auch in Tumorzellen. Aus onkologischer Sicht ist somit der GLUT5 Transporter als „Schleuser" für Fruktose in die Zellen äußerst interessant. Was liegt aus diesem Grund näher, als zu untersuchen, ob Tumorzellen diese Stoffwechselvorgänge tatsächlich für sich nutzen. Der Stoffwechsel zur unkontrollierten Tumorzellproliferation des kolorektalen Karzinoms (CRC) ist bekannterweise in hohem Maße von der aeroben Glykolyse abhängig *[90–93]*. Tatsächlich führt die Hyperaktivität der Glykolyse beim CRC zu einer erheblichen Glukose Depletion in der TME, welche natürlich auch die Immunabwehr in der Tumorumgebung kompromittiert. Tatsächlich wird GLUT-5, wie in vielen anderen Tumoren, auch auf Tumorzellen des kolorektalen Karzinoms lokal hochreguliert, um über die Steigerung der Fruktosezufuhr den Energiebedarf der Tumorzellen mit zu decken *[73]*. Darüber hinaus wurde in dieser Studie festgestellt,

dass die durch Fruktose hochregulierten GLUT5-Proteine an die KHK binden, um deren lysosomalen Abbau zu blockieren. Hierdurch wird der Fruktosestoffwechsel zur Energieproduktion in den Tumorzellen natürlich noch weiter angetrieben *[94]*. Demgegenüber zeigt eine Blockierung der GLUT5 Rezeptoren eine deutliche Abnahme des Tumorzellwachstums, was im Umkehrschluss die Wichtigkeit dieses Systems bei der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels von Tumorzellen, insbesondere im Darm, belegt *[95]*. Dies gilt für viele Tumorzellen, insbesondere Pankreas-, Prostata- und Brustkrebszellen. Erst kürzlich konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass ein Anstieg von Fruktose im Serum (nur um eine Standardabweichung) mit einem 77 % höheren Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms einhergeht *[96]*. Dass Fruktose eine treibende Kraft für das Tumorwachstum ist, belegen weitere Studien. Bei Lungen- und Prostatakarzinomzellen, die den GLUT-5 Rezeptor vermehrt exprimieren führt Fruktose zu einer Beschleunigung des Tumorzellwachstums, dies in vitro wie auch in vivo, und hemmt die CD8+T-Zell vermittelte Immunüberwachung *[97–99]*. Aber nicht nur die vermehrte GLUT5 Expression (kolorektales Karzinom, Glioblastom, AML, Pankreaskarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Mamma-Ca, Ovarial-Ca…) scheint einen wesentlichen Einfluss auf die Proliferations- und das Metastasierungsverhalten von Tumorzellen unter dem Einfluss von Fruktose zu haben (Abb. 9). In der zuvor bereits angesprochenen Studie von Pan et al. *[96]* fand sich auch eine Korrelation des Prostata-Ca Risikos mit dem Spiegel von 12-Hydroxyeicosatetraensäure (12-HETE) im Serum. Die 12-Lipoxygenase scheint interessanterweise auch beim Wachstum von Brustkrebszellen unter vermehrter Zuckerzufuhr eine wesentliche Rolle zu spielen *[100]*. Ein weiterer Grund für die Empfehlung einer ausreichend hochdosierten Supplementierung mit Omega-3 Fettsäuren bei Tumorerkrankungen, und nicht nur dort! Bereits 1996 berichteten Zamora-Leon et al. erstmals, dass Brustkrebs (BC)-Zelllinien selektiv GLUT5 exprimieren *[101]*. In der Tat haben Fan et al. später gezeigt, dass BC-Zelllinien, die mit Fruktose inkubiert wurden, mit der gleichen Geschwindigkeit proliferieren wie bei Inkubation mit Glukose. Dies ist ein weiterer Beweis für die metabolische Plastizität von BC-Zellen *[102]*. Auch bei diesen reduziert eine Hemmung der GLUT5-Expression ihre Proliferationsrate signifikant und führt zu einem aggressiveren Tumorzellverhalten *[103, 104]*. Neben der Proliferation kann Fruktose auch die Migrationsfähigkeit und Invasivität von BC-Zellen fördern *[105]*. Die Autoren fanden insbesondere heraus, dass Fruktose die Glykosylierung der Zelloberfläche von BC-Zellen veränderte, was wiederum ihre Bindung an

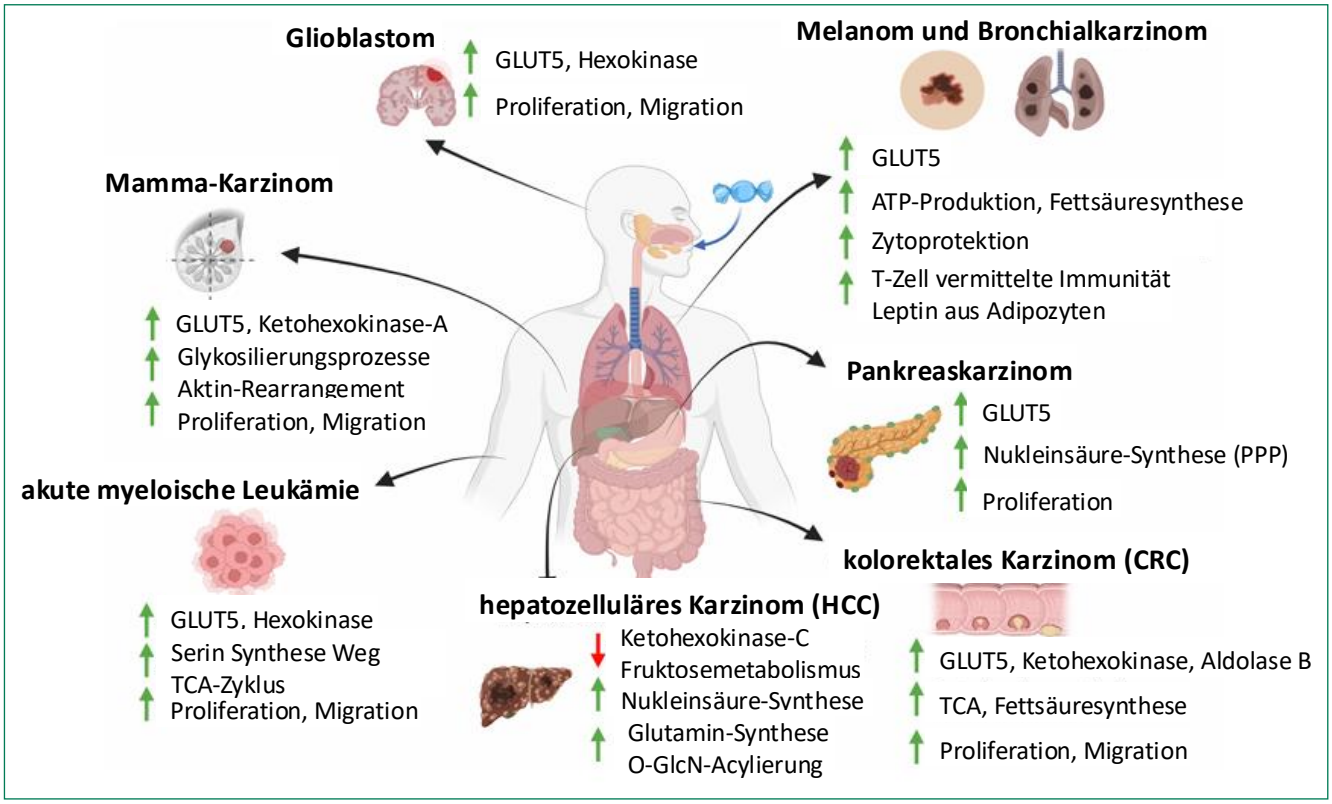


Abb. 9 *Fruktose-induzierte metabolische Umprogrammierung in Krebszellen: Zusammenfassung metabolischer Folgen des Fruktosestoffwechsels in verschiedenen Tumorzellen. Diese umfassen die Veränderung der Expression von GLUT5 und fruktolytischer sowie metabolischer Enzyme, die Stoffwechselwege in den Tumorzellen und die Auswirkungen auf die Entwicklung und das Stoffwechselverhalten von Krebszellen.*

Endothelzellen beeinflusste. Mechanistisch scheint dies über eine Ketohexokinase-A vermittelte Reduktion der E-Cadherin Expression auf den Brustkrebszellen vermittelt zu sein *[105]*. Abnorm hohe Fruktosekonzentrationen lassen sich auch im Knochenmark von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) finden *[106]*. Tatsächlich haben Jeong et al. zeigen können, dass die GLUT5 Expression in einer Reihe von AML-Zelllinien entscheidend für die Regulierung ihres Fruktosestoffwechsels ist *[107]*. Dieser treibt direkt den de novo-Serin-Syntheseweg (SSP) an. Die erhöhte Aktivität von SSP in AML-Zellen führt direkt zur vermehrten Produktion von α-Ketoglutarat aus Glutamin und unterstützt damit die TCA-Zyklus-Anaplerose *[107]*. Dies unterstützt wiederum die These von Van der Heyden *[88]*, dass Tumorzellen in der Lage sind, Mängel an intermediären Stoffwechselprodukten effektiv auszugleichen, um Ihre Biomasse weiterhin steigern zu können und nicht nur auf eine ausreichende ATP-Bildung angewiesen sind. Dies gilt auch für Pankreaskarzinomzellen (PC-Zellen). Auch diese überexprimieren GLUT5 und Fruktose ist entscheidend, das Wachstum dieser Zellen zu fördern. Wie Carreño et al. zeigen konnten, ist die GLUT5-Expression sowohl in menschlichen PC-Zelllinien, wie auch im menschlichen Prostatakarzinomgewebe, hochreguliert und die Steigerung des Fruktosestoffwechsels ist für das Wachstum wichtig *[108]*. Der Stoffwechsel von Fruktose in PC-Zelllinien dient nicht nur der Generierung von ATP, sondern primär zur Unterstützung der Nukleinsäuresynthese über den Transketolase-regulierten, nicht-oxidativen Zweig des Pentosephosphatwegs *[109]*. Bei Glioblastomen bietet sich das gleiche Bild. Auch diese weisen eine vermehrte GLUT5 Expression auf, sowohl in Zelllinien als auch in humanem Gliomgewebe *[110]*. Auch hier hemmte die Ausschaltung der GLUT5 -Expression auf den Tumorzellen das Proliferationsverhalten und die GLUT5 Expression korrelierte invers mit dem Gesamtüberleben *[110]*. Abgesehen von GLUT5 haben Gao et al. auch berichtet, dass die Ketohexokinase in Gliomzellen überexprimiert wird und deren Ausschaltung die Proliferation und Migration der Zellen reduzierte *[111]*. Darüber hinaus haben die Autoren auch entdeckt, dass Fruktose die Stabilität der mRNA und des Proteins der KHK im Glioblastom erhöhen kann.

Wenn die Leber doch der primäre Metabolisierungsort von Fruktose ist, liegt es nah, den Fruktosestoffwechsel auch beim leberzelleigenen, hepatozellulären Karzinom (HCC) zu untersuchen. Hier bietet sich erstaunlicherweise ein anderes Bild! Übereinstimmend wird berichtet, dass das HCC Fruktose eher verschmäht. Entgegen aller Erwartungen wird zudem nicht die Isoform Ketohexokinase-C exprimiert, die ja in der Leber normalerweise den Fruktosemetabolismus vorantreibt. Beim HCC ist es die Isoform Ketohexokinase-A, die maßgeblich am Fruktosestoffewechsel in den Tumorzellen beteiligt ist und führt zu einem verminderten Metabolismus beim hepatozellulären Karzinom. Insbesondere fanden die Autoren heraus, dass die Umstellung auf KHK-A dazu führt, dass die Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase1 phosphoryliert wird, die die Nukleinsäuresynthese über den Pentosephosphatweg (PPP) unterstützt *[112]* – übrigens genauso wie beim Pankreaskarzinom. Diese Ergebnisse wurden durch Tee et al. bestätigt. Auch diese Arbeitsgruppe zeigte, dass die KHK-Expression sowohl bei HCC-Mausmodellen, als auch im Humangeweben, herunterreguliert wurde. Gleichzeitig zeigten sie, dass die Aufnahme von Fruchtzucker in HCC-Zelllinien reduziert wurde *[113]*. In Zelllinien mit einer Überexpression der KHK erhöht sich hingegen die Aktivität der Glykolyse und des TCA-Zyklus, was beweist, dass die Unterdrückung der KHK eine metabolische Anpassung der Tumorzellen darstellt, um die Glykolyse zu fördern *[114, 115]*. Abgesehen davon haben neuere Forschungsergebnisse gezeigt, dass das HCC vermehrt Acetat aus den Darmmikroben utilisiert, welches nach erhöhter Zufuhr von Fruktose von den Darmmikrobiota gebildet wurde *[116]*. Wie bereits zuvor beschrieben, füllt Acetat die lipogenen Pools von Acetyl-CoA in den Hepatozyten auf. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass das aus den Darmmikroben stammendes Acetat auch die de novo- Glutaminsynthese im HCC ankurbeln kann. Dies führte zu einer Steigerung der O-verknüpften N-Acetylglucosamin (O-GlcNAc)-Modifikation (O-GlcNAcylierung), einer posttranslationalen Modifikation von Proteinen, die entscheidend vom Glutamingehalt abhängt. Für weitere Informationen verweisen wir auf eine schöne Übersichtsarbeit von Vásquez Martínez IP et al. *[117]* und Abb. 4. Zusammenfassend hat diese Studie somit zeigen können, dass das HCC aus Mikroorganismen stammendes Acetat als eine sekundäre Kohlenhydratquelle zur Deckung seines metabolischen Bedarfs nutzen kann.

Zusammenfassend bleibt fest zu halten, dass Fruktose als alternative Kohlenwasserstoffquelle zur Unterstützung des zentralen Tumorstoffwechsels dient, der für die De-novo-Lipid- und Nukleinsäuresynthese und damit für die Aufrechterhaltung der Proliferation und das Metastasierungs-verhalten von Krebszellen benutzt wird (Abb. 9). Wesentlich hierfür ist die Überexpression von GLTU5 auf Tumorzellen. Krebszellen können Fruktose oder davon abgeleitete Stoffwechselprodukte unterschiedlich nutzen, um ihren Stoffwechselbedarf zu decken. Beim Pankreaskarzinom zum Beispiel, wie auch beim HCC, wird Fruktose hauptsächlich zur Unterstützung der Nukleinsäuresynthese verwendet und nicht zur Fettsäuresynthese (Abb. 9). Das HCC reduziert darüber hinaus seinen intrinsischen Fruktosestoffwechsel und nutzt

die kurzkettige Fettsäure Acetat aus dem Fruktosestoffwechsel der Darmmikroben, um seinen Stoffwechselbedarf zu decken. Obwohl die oben zitierten Studien Hinweise geben, wie Fruktose das Wachstum verschiedener Arten von Krebszellen fördern kann, bleibt es unklar, wie die Expression von Enzymen des Fruktosestoffwechsels in der TME reguliert wird, einschließlich transkriptioneller und epigenetischer Mechanismen. Eine neue Studie von Huang et al. hat zeigen können, dass STAT6 an der Regulierung der Transkription von GLUT5 in einer PC-Zelllinie beteiligt ist *[118]*. Dies muss jedoch noch bei anderen Krebsarten bestätigt werden. Schließlich bleibt weitgehend unklar, wie die durch Fruktose ausgelösten metabolischen Stoffwechselprozesse von Krebszellen die Interaktion mit Immunzellen modulieren kann. Dies ist insofern von Bedeutung, als eine fruktosereiche Ernährung stets mit der Induktion eines chronischen Entzündungsmilieus in Verbindung gebracht wird, welche natürlich ein kritischer Faktor ist, der die Entwicklung von Krebszellen und die Anti-Tumor-Reaktionen beeinflussen kann *[119, 120]*. Primäres Ziel sollte somit sein, den täglichen Fruktoseverzehr zu senken. Dies insbesondere über die Eliminierung eines unkritischen Einsatzes von Maissirup als Zuckerersatzmittel in der Lebensmittelherstellung oder dem Verzehr von diesem. Fermentierungsvorgänge können hierbei hilfreich sein, da diese den Fruchtzuckergehalt in Lebensmitteln drastisch reduzieren. Ein plakatives Beispiel liefert hier die alkoholische Gärung bei der Weinherstellung.

Ein doppelter Schritt in die richtige Richtung: „Phytopharmaka und ihre therapeutischen Einfachzucker/ Monosaccharide“ gegen Krebs

Sehr gut und in mehreren Artikeln im Rahmen der OM beschrieben – und Phytopharmaka der ersten Wahl für viele Betroffene – sind Curcumin, Artemisia, Hochdosis Vitamin C, Indol-3-Carbinol, Boswellia, Cordyceps und Melatonin *[144–156]*.

Im Folgenden soll eine kleine Auswahl sehr wirksamer Natursubstanzen mit einem speziellen Spektrum von Multitarget Aktivitäten gegen Krebs kurz vorgestellt werden: Mistel, Reishi, Triphala, Baikal-Helmkraut, Selen, Omega-3-FS. In der Naturheilkunde liegen die Ursprünge therapeutischer Monosaccharide verborgen. Bereits von Hippokrates und arabischen Ärztin wurde die Mistel – Viscum album L. – als Naturheilmittel verordnet. Seit 1917 ist der Einsatz von Mistellektinen (ML) in der anthroposophischen Medizin von Rudolf Steiner etabliert. Neben mehreren anderen Inhaltsstoffen beruhen die mit der besten Wirkung beschriebenen Mechanismen auf Polysacchariden (auch in Cordyceps enthalten), den D (+) Galactose assoziierten Mistellektinen 1 und 2, sowie dem rekombinanten Mistellektin (rML). Mistellektin 1 und D (+) Galactose aktivieren bei Tumorerkrankungen unter anderem zielgerichtete TNF-α-Aktivitäten und hemmen somit die Interleukin-10 (IL-10)-Bildung *[157–160]*. Galaktose- und Galaktose-bindende Lektine sind die wichtigen aktiven Wirksubstanzen der Misteltherapie. Selbstverständlich können mögliche Misteltherapien molekularbiologisch auf ihre Wirksamkeit getestet werden, sollten jedoch individualisiert und in ihrer Dosierung richtig angepasst werden. Es hat sich gezeigt, dass die kombinierte orale Gabe von 6–12 g Galaktose die Wirksamkeit verbessern kann

Aus einem anderen Kulturkreis erfahren Phytopharmaka mit deren Spektrum an therapeutischen Einfachzuckern nicht weniger Wertschätzung in Behandlungskonzepten gegen Tumore. In der Erfahrungsmedizin von Ayurveda und Tibetischer Medizin gilt Triphala als Frucht, die alle Krankheiten und selbst Krebs heilen kann (s.u.). Diese Myrobalane werden auch als Himalaya-Oliven oder Hatakari bezeichnet. Als heilige Frucht vom „Wunderblütenbaum“ trägt sie der Medizinbuddha meditierend in einer kleinen Schale in seinen Händen. Als eine zentrale Wirksubstanz entpuppte sich auch hier Galaktose, welche wie bereits erwähnt insulinunabhängig verstoffwechselt wird.

Brücke zwischen Erfahrungsmedizin und Labor

Diese Erkenntnisse konnten wir in einer Brücke zwischen der Erforschung der Erfahrungsmedizin und Laboruntersuchungen an der FU Berlin bei Prof. Dr. Werner Reutter von 1992–2010 weiter aufschlüsseln. Als aktive Wirksubstanzen in Lärchenkernholz, Reishi-Pilzen, Cordyceps und Triphala, der Myrobalane (Terminalia Chebula) kristallisierte sich ein Muster von Monosacchariden heraus. Die relativen Anteile und Verhältnisse von Galaktose, Mannose und Arabinogalactanen spielen dabei eine wichtige Rolle. Die Wirkungen der Galaktose reichen über die Redoxhomöostase im Darm, der Regulation des peripher und zentral wirkenden GLP-1 und der Förderung der Hormesis hinaus bis zu spezifischen Hemmungen des Krebszellwachstums *[161, 162]*. 1995 zeigten sich erste beeindruckende Veränderungen von Schlüsselenzymen im Zucker- und Tumorstoffwechsel. Viele Krebszellen switchen wie bereits erwähnt in die oxidative Glykolyse. Sie verändern aber auch Aktivität des Enzyms Galactose-4-Epimerase. Das macht sie hoch empfindlich gegenüber Galactose (Abb. 10). Hinsichtlich des Stoffwechsels um die von Galactose abhängige ECM spielt diese als Microenvironment von Entzündungs- und Krebszellen auch eine Schlüsselrolle für Prävention, Frühintervention, Nachsorge und für therapieunterstützende Maßnahmen. Mehr als 102.000 wissenschaftliche Arbeiten befassen

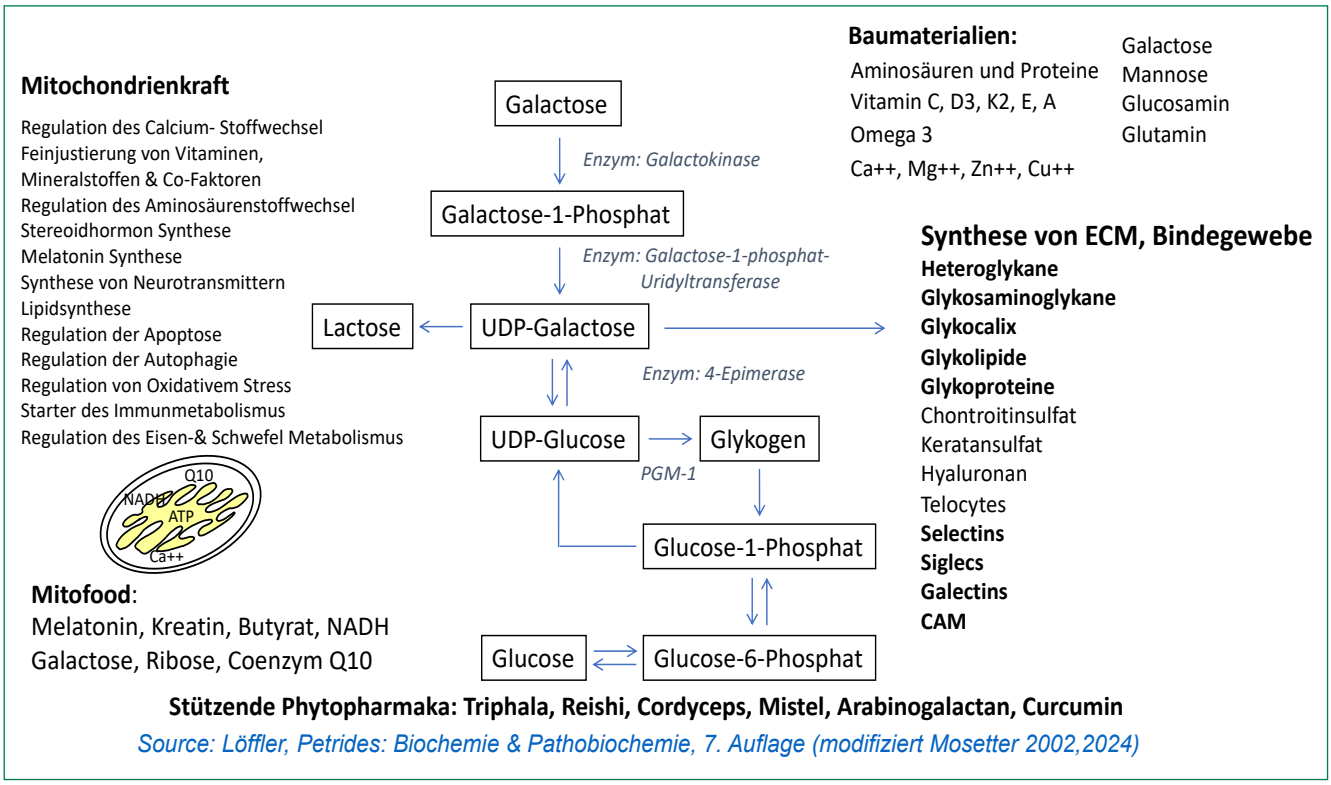


Abb. 10 *Die Synthese der extrazellulären Matrix (ECM), Galaktose und die Tumormikroumgebung (TME) [Broussard A, Florwick A et al. Human UDP-galactose 4'-epimerase (GALE) is required for cell-surface glycome structure and function. J Biol Chem. 2020 Jan 31;295(5):1225–1239]*

sich inzwischen mit der zentralen Bedeutung des Microenvironment für Krebszellen. Vieles deutet darauf hin, dass die frühen Veränderungen im Microenvironment viele Jahre vor Entdeckung der zellulären Krebserkrankung, die Weichen in die Karzinogenese stellen. So sind extrazelluläre Membran-Proteine mit ihren Glykoantennen wesentlich Schlüsselfaktoren im Krebsgeschehen. Die Regulation, die Entfernung, die Besetzung dieser Membran assoziierten Glykoproteine und ein reguliertes Bindeverhalten von Liganden kann die Krebs-Signalwege unterbrechen *[163]*. Mit einfachen Worten: Lange bevor der Fisch im Aquarium erkrankt, liegt das Problem an der Qualität des Wassers, mit entsprechender Sauerstoff- Nährstoff- oder eben toxikologischen Belastungen im Aquarium. Vieles spricht dafür, dass eine ganze Reihe von in Krebstherapien wirksamen Phytopharmaka, im Sinne einer „Multi-target" Potentialität, auch antientzündlich für die Homöostase des Microenvironment wirken. Ein Code von Monosacchariden in den Glycanen und den Sialinsäuren und Galaktose bindenden Glykoproteinen dürfte hier eine Schlüsselrolle spielen *[164]*.

Ein Beispiel der Multi-Target Phytopharmaka Therapie: Reishi, Ganoderma Lucidum in der Vor- und Nachsorge von bösartigen Erkrankungen

Die großen Wirkungen dieses Heilpilzes für Gesundheit sind in der chinesischen Medizin seit über 1.000 Jahren gut bekannt. Mehr als 400 bekannte Inhaltstoffe wirken präbiotisch, antioxidativ, antientzündlich, antidiabetisch, antiallergisch, antimikrobakteriell, antiviral. Sie wirken gegen Krebs, sind regulativ auf Apoptose und das Autophagosom ausgerichtet und wirken auch hepatoprotectiv. Wichtige Arme der Wirkspektren liegt verschlüsselt in den Glykanstrukturen *[165]*.

Die ersten Ergebnisse zu dem aktiven Spektrum und den relativen Anteilen von Monosacchariden und ihrer Wirkungen auf Immunglobuline, Immunzellen und deren Oberflächenstrukturen, den Cluster of Differentiation (CD 25, CD 26, CD 71), konnten in der Abteilung von Werner Reutter von 1995–2002 entschlüsselt werden. Neben den Arabinogalactanen beinhaltet der Ganoderma lucidum eine Galactose: Mannose Ratio von 1:1 *[166]*. Weiterhin entpuppte sich Adenosin als Wirksubstanz und die Glucosestoffwechsel regulierende Di-Peptidyl-Peptidase 4 (DPP4) als Zielgebiet. Über Polysaccharide, Oligosaccharide, Monosaccharide, β-Glucane, Phenole, Sterole (Ergosterol), Mineralstoffe (Zink, Selen, Eisen, Kupfer, Jod), Aminosäuren und Triterpenoide stärkt dieser Pilz die Immunkompetenz der gesunden Zellen und entkräftet die entscheidenden Mechanismen von Tumorzellen, sich der natürlichen Immunabwehr zu entziehen *[167, 168]*. Zusätzlich sind eindeutige Anti-Krebs-Wirkungen und krebszelltötende Mechanismen dieses Pilzes über die molekularen Naturstoffe Proteoglycane, β-Glucane,

α-Glucane, Nucleosid-antagonisten, Terpenoide, Sesquiterpene und Lanostanoide nachgewiesen *[169]*.
Ganoderma lucidum wirkt gegen Tumoren über:

- die Aktivierung von dendritischen Abwehrzellen
- die Produktion von selektiv tumortoxischen Zytokinen
- die Synthese von cytotoxischen Lymphozyten und natürlichen Killerzellen
- die Unterdrückung des VEGF und der Proliferation von vaskulären endothelialen Zelllinien
- die Reaktivierung von, durch Krebszellen ausgeknockten Entgiftunsenzymen (insbesondere die MDR und MRP1)
- die Aktivierung von Granzym B, CD69 und Perforin, und damit die Hemmung der Karzinogenese.
- die Hemmung der Cytokine vieler Tumoren, IL-10, TGF-b, VEGF, TNF-a, PGE2

weitere Effekte von Ganoderma lucidum

- reguliert in Krebserkrankungen entgleiste Funktionen von Tumorsuppressoren, p53, NF-kB, Androgen-Rezeptoren, AP1
- hemmt Metastasierungswege sowie Cyclin D, MDA-MD231, SUM-149 IBC, MCF10A
- reguliert mTOR, PTEN, PI3K, MAPK
- reduziert IBC Tumorwachstum
- reguliert und reduziert Ras/Raf Kinase, p-ERK 1+2, p70S6K, 4E-BP-1
- aktiviert die natürliche Tumorabwehr über Connexin 43 und die Apoptose
- hemmt proinvasive Gene und Gene, welche die Mechanismen der Metastasierung ermöglichen (HRAS, VIL2, S100A4, MCAM, I2PP2A, FN1) *[170–173]*

Im Sinne einer Immunmodulation bewirken Glis (Proteoglykan-Extrakte von Ganoderma lucidum) die Beschleunigung der Verbreitung von Knochenmark Makrophagen und eine erhöhte Produktion der Interleukine IL-1β, IL-6, IL-12p35, IL-12p40, IL-18 die Expression des TNF-α-Gens sowie die Sekretion vond TNF-α, IL-1β und IL-12. Das β-Glucan des Reishi Pilz stimuliert Th17 T-Zellen zur Interleukin IL-23 Produktion, aktiviert die MEK-ERK Kaskade und stimuliert dendritischen Zellen *[174, 175]*.
Einige der zentralen Wirkmechanismen des Ganoderma lucidum, aber auch vieler anderer Phytopharmaka, mit den aktiv wirksamen Poly- und Monosacchariden Galactose, Mannose, Arabinose arbeiten und regulieren an exakt denselben Schlüsselstellen wie die Ernährungsmedizinische Strategien Glycoplan und ketogene Ernährung. Interessanterweise konnte zudem gezeigt werden, dass nicht die einfache Dosis einer einzelnen Substanzklasse von Bedeutung sein dürfte, sondern die sinnvolle Kombinatorik in niederen Dosierungen mit induktiven Effekten innerhalb mehrerer Signalwegen die besten Wirkungen erzeugen *[176, 177]*.
Eine positive „Nebenwirkung" des Reishi liegt in den harmonisierenden Wirkungen als Prä- und Probiotika auf das Milieu, die Microbiota, das Microbiom und das Metabolom im Darm. Tibetische, Ayurvedische und TEM integrierten stets eine antientzündliche, low bad Carb und zuckerfreie Ernährung als Basis ihrer „Herbal impuls" Phytopharmaka Therapie *[178]*.

Parallele Entwicklungen einer Ernährungsmedizin gegen Krebs

Im Gleichschritt entpuppte sich aus dem engen Zusammenhang von Phytopharmaka Forschung und Ersatzkohlenhydrat-Therapie die Thematik Diätetik bereits 1875, und über die Folgejahre als essenzieller Baustein vieler Therapien in Kombination mit dem Ersatzkohlenhydrat Galactose *[179,180]*.
Als die ursprüngliche und treffende Bezeichnung für den Diabetes hatte sich die Terminologie Kohlenhydratintoleranz durchgesetzt. Die essenzielle und effiziente Marschroute der Ernährungssteuerung und Patientenschulungen fokussierte sich deshalb in die Strategie einer Kohlenhydratarmen, und dafür, fett- und proteinreicheren Ernährung. Genau diese Konzeption einer ketogen akzentuierten Ernährung wurde seit 1941 auch von dem Krebsforscher Wilhelm Brünings verfolgt *[181]*. Über diese Hintergründe und biochemischen Ableitungen konnten wir sehr früh eine Kohlenhydratreduzierte natürliche Ernährungskonzeption formulieren. Der Glycoplan findet in diesen Erkenntnissen seine Ursprünge. Optimierung dieser Ernährungskonzeption, ebenso wie eine Entschärfung von Hypoglykämien bei der Reduktion von Kohlenhydraten und der Umstellung auf Fett, kann heute über die zusätzliche Gabe von Galactose relativ einfach erreicht werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass Galaktose die Fettverbrennung und die PGC-1a fördert *[182]*.

Forschung um die Rolle therapeutischer Monosaccharide und Krebs

1924 beschreibt der Nobelpreisträger der Medizin, Otto Warburg, an der Charité Berlin, dass Galactose das Wachstum von Krebszellen hemmt *[183,184]*. Das Postulat lautete: „Ersetzt man in den Kulturmedien Glucose durch Galaktose, so können Mäuseascites-Krebszellen nicht wachsen." *[185]*. In Konzepten der Tumorbiologie haben eine ganze Reihe von Studien eine hemmende Wirkung von Arabinogalaktan und D (+) Galactose auf das Wachstum von Tumorzellen und auf Metastasierung gezeigt. Nicht nur bei Patienten mit Kolonkarzinom und Magenkrebs konnten Metastasierungsschritte deutlich gehemmt werden

[186–194]. Forschungen in den Bereichen Biochemie und Glykobiologie um Prof. Dr. med. Werner Reutter spezialisierten sich auf biochemische Besonderheiten des Zucker- und Leberstoffwechsels sowie auf das Signalverhalten, der Zelladhäsion sowie der immunologischen Zellerkennung und Kommunikation. Die Signalantennen aller Zellen bestehen aus „Zuckerverästelungen", welche im Prozess der Glykosylierung ihren individuellen Feinschliff und „Barcode" in sich tragen. Die Glykosylierung, Veränderungen der Glykosylierung und Schädigungen der Glykosylierung durch advanced-glycation-endproducts (AGE), sind klare Meilensteine und Kennzeichen von Diabetes, Neurodegeneration und Krebs. Aber auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie an eigenen Untersuchungen gezeigt werden konnte *[195]*.

Diese Zusammenhänge wurden 2004 über die Begegnung mit weiteren Pionieren im Felde der Glyko-Immun-Biochemie, Prof. Dr. Gerald Hart und Carolyn Bertozzi noch offensichtlicher.Carolyn Bertozzi wurde für die bahnbrechende Glykomik Forschung, der Glyco-Immun Revolution hinsichtlich des Verständnisses und möglichen Therapieansätzen gegen Krebserkrankungen im Oktober 2022 mit dem Nobelpreis für Chemie gewürdigt *[196]*. Trotz den Fortschritten von Immun Check Point Blockaden sind die überwiegenden Benefit Erfahrungen nur limitiert. Ein wesentlicher Mechanismus, die Hypersialylation, d.h. die hochregulierte Expression von Sialinsäuren an den äußern Glycan-Antennen, forciert die Tumorentwicklung, die Progression, die Metastasierung, die Resistenz und den Escape Mechanismus gegen bekannte Medikamente und eine schlechte Überlebensrate. Über gezielte Bindung oder Elimination von Sialinsäure bindenden, Immunglobulin ähnlichen Lektin (Siglec)-Liganden im TME können eine Tumorprogression verhindert und die Überlebensrate verbessert werden *[196]*. Die orale Gabe von Galactose kann den Code der Glycosylation regulativ beeinflussen und bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen reparieren *[197–199]*. Die Gabe von Galactose (10–20 g pro Tag) kann zudem vor Nebenwirkungen durch Chemotherapien und Strahlentherapien schützen und Mitochondrien stärken, ohne deren Effekt zu schwächen *[200, 201]*.

Baikalhelmkraut und Myrobalanenfrüchte – Vergleich der onkotherapeutischen Wirkmuster

Die Rolle von Heilpflanzen oder ihren gereinigten bioaktiven Verbindungen hat im Bereich der Biomedizin und Pharmazie, aufgrund ihrer geringen Toxizität und minimalen Nebenwirkungen, Aufmerksamkeit erregt. Mit dieser Erkenntnis scheint auch ein Mythos überwunden, dass synthetisch hergestellte Wirkstoffe den pflanzlichen generell überlegen sind. Beurteilt man pflanzliche Extrakte ohne vorherige Aufreinigung und Charakterisierung der bioaktiven Verbindungen im Wirksamkeitsprofil fällt auf, dass trotz häufig geringer Bioverfügbarkeit, zahlreiche biologisch relevante Netzwerke und Signalelemente gleichzeitig im Sinne einer „multi-targeted" Therapie reguliert werden können *[202]*. Im Bereich der Onkologie ist dies von besonderer Bedeutung, da aufgrund der erworbenen Eigenschaften von Tumorzellen ein Bündel von zellulären Veränderungen mit der Entartung einhergehen *[203]*. Diese ineinandergreifenden Ereignisse stellen die Weichen zur Rationalisierung der Komplexität neoplastischer Erkrankungen. Dazu gehören

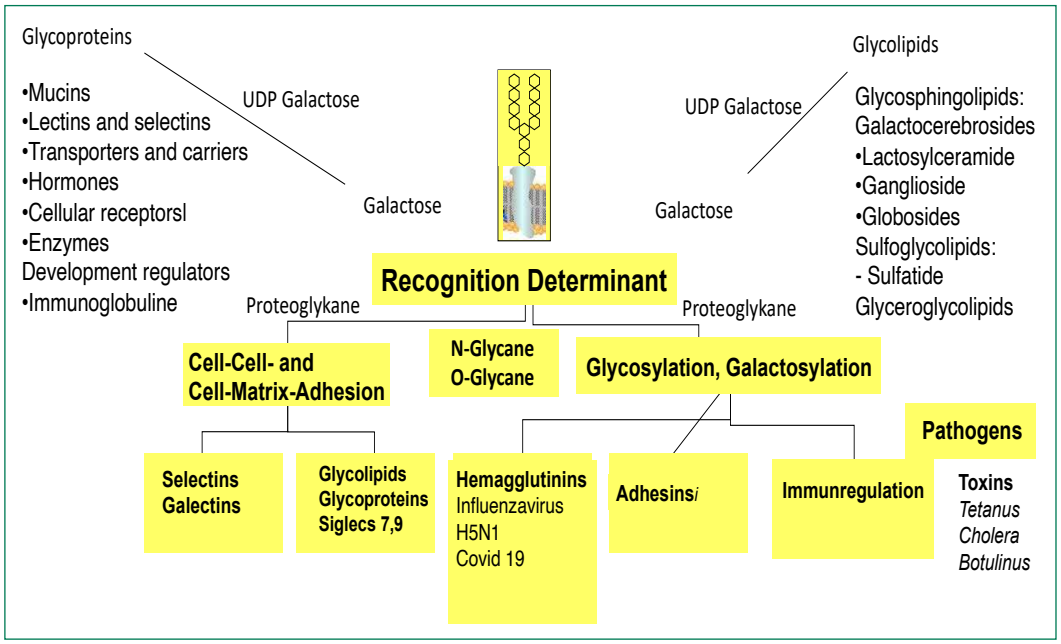


Abb. 11 *biologische Funktion von Galaktose, Sialinsäure und Sialinsäure bindende Immunglobulin-Typ Lektine (SIGLECs)*

- die Aufrechterhaltung wachstumsstimulierender Signale,
- die Umgehung von Wachstumssuppressoren,
- die Unterbindung des programmierten Zelltodes,
- das Erreichen replikativer Unsterblichkeit,
- das Einwandern von neuen Blutgefäßen (Angiogenese) sowie
- die Aktivierung von Invasion und Metastasierung.

Diesen Kennzeichen liegt eine Genominstabilität zugrunde. Sie fördert die Unsterblichkeit (Immortality) und begünstigt chronische Entzündungsereignisse, welche das Tumorgeschehen begleiten. Im Jahre 2011 haben die Autoren Hanahan und Weinberg *[204]* zwei neue „erworbene" Eigenschaften hinzugefügt – die (vii) Neuprogrammierung des Energiestoffwechsels und (viii) die Umgehung der Immunüberwachung (Immune escape). Da Tumore nicht isoliert entstehen, sondern in einem Zellverband normaler Zellen wachsen, kommt es zur Ausbildung einer Tumor spezifischen Mikroumgebung (TME) und einer veränderten ECM als weitere Interaktionsebene. Ohne eine grundlegende Milieuänderung ist somit eine erfolgreiche Tumorbehandlung nicht möglich. Alle therapeutischen Ansätze werden durch das große Spektrum der dynamischen Veränderungen im Wirtsgewebe erschwert *[205]*.

Die Bedeutung von Pflanzen- und Wurzelextrakten des Baikalhelmkrautes Scutellaria baicalensis, sowie deren isolierten bioaktiven Verbindungen, Baicalin und Baicalein, sei hier im Bereich der pflanzenbasierten onkotherapeutischen Verwendung exemplarische erläutert. Ergänzt wird dieses Konzept durch die Hereinnahme der Myrobalanenfrüchte Terminalia chebulae, Terminalia bellrica und Emblica officinalis, jenem Triumvirat an Früchten, welche in der Tibetisch-Avurvedischen Medizin die höchste Wertschätzung in der Behandlung von Tumorerkrankungen genießen. Beiden Pflanzengruppen geht der Ruf voraus, als Impulspflanzen, nicht nur molekulare Zellschalter der Tumorentstehung zu beeinflussen, sondern auch die Tumor-Mikroumgebung (TME) zu beeinflussen *[206, 207]*.

Baikalhelmkraut – Onkoprävention aus der Taiga

Erste persönlichen Erfahrungen mit dem Baikalhelmkraut (Abb. 12) stammen aus dem Jahre 2005 aus der Begegnung mit Dr. Tschimit-Dorschi Dugarow, tibetisch-mongolischer Arzt aus dem Dorf Tschelotai, Burjatien. Er übersetzte schon als Schüler wichtige tibetische Medizintexte und sprach anlässlich des Kongresses „East meets West" in UlanUde auch zur Wirkung und Verwendung des Baikalhelmkrautes. Seiner Ansicht nach gehört es zu den bedeutendsten Heilpflanzen der Welt. Es findet sich von Südost-Sibirien bis in den Nordosten der Mongolei, dem Norden Koreas, Japan und dem Nordosten Chinas und Nordamerikas. Scutellaria baicalensis, eine blühende Pflanze aus der Familie der Lippenblütler (Lamiaceae), ist in der Volksmedizin Chinas als Huang-qin bekannt und die getrockneten Wurzeln werden seit mehr als 2.000 Jahren als Kräutermedizin verwendet. Erste schriftliche Hinweise finden sich in Shennong Bencaojing, einem Lehrbuch der alten chinesischen Medizin, das zwischen 200 und 300 n. Chr. geschrieben wurde. Das Baikalhelmkraut wurde in alten klassischen Rezepten der traditionellen chinesischen Medizin häufig verwendet und gilt allgemein als vielseitige Heilpflanze.

Bioverfügbarkeit und Ausscheidung

Wie Flavonoide allgemein, ist auch Baicalin schlecht wasserlöslich (Wasserlöslichkeit 52 μg/ml), aber hochpermeabel mit einer scheinbaren Permeabilität von 0,037 $\times$ 10–6 cm/s *[208]*. Aufgrund seiner geringen Molekülmasse und hohen Lipophilie dringt das Spaltprodukt Baicalein leicht durch das Epithel vom Darmlumen in das darunter liegende Blut. Eine kürzlich durchgeführte Studie an Ratten zeigte, dass nach oraler Verabreichung von Baicalein der Baicalein-Spiegel im Plasma vernachlässigbar war, während seine Sulfat- oder Glucuronid-Konjugate im Plasma gut messbar auftraten. Nach intravenöser Verabreichung wurden 76 % des Baicaleins in seine Glucuronid/Sulfat-Konjugate umgewandelt. Direkt über die Darmschleimhaut wird die Vorstufe Baicalin schlecht absorbiert und größtenteils von den Darmbakterien zu Baicalein hydrolysiert. Baicalein wird dann vom Darm für den systemischen Kreislauf absorbiert, wo es in verschiedene glukuronidierte, sulfatierte, methylierte und dehydroxylierte Formen metabolisiert wird. Ein wichtiger Schritt zur Erreichung der biologischen Aktivität ist die Zuckerabspaltung von Flavonoiden durch β-Glucuronidase *[208]*. Darmbaicalin und Baicalein gelangen über den Pfortaderkreislauf in die Leber. Verschiedenen konjugierte Formen werden mit dem Kot, und ein kleiner Teil der Baicalin-Konjugate mit dem Urin ausgeschieden.

Einführung

Das heute verfügbare molekulare Wissen zur Entstehung von Tumoren versetzt die Medizin in die Lage, völlig neuartige Therapieverfahren zu entwickeln. Mit KI-basierten bildgebenden Methoden ist es scheinbar möglich jede Zellveränderung genau zu lokalisieren und Medikamente an jeden beliebigen Zielort zu bringen. Diese Denkweise verletzt aber einen biologischen Grundsatz: Tumorerkrankungen sind multifaktoriell ausgelöst *[203, 204]* und ihre erfolgreiche Thera-

pie benötigt eine zeitgleiche Modulation der TME und der molekularen Signalnetzwerke der veränderten Tumorzellen. Pflanzenbasierte Konzepte mit Impulscharakter und breiter Wirkung, wie das Baikalhelmkraut oder Vertreter der Myrobalane könnten hier eine Lücke schließen. Baicalein (5,6,7-Trihydroxyflavon, CAS-Nr. 491–67–8) ist eines der aktiven Flavonoide von Scutellaria baicalensis, und es hat aufgrund seiner breiten Wirkmuster große Aufmerksamkeit in der Phytotherapie erregt (Abb. 12).

Wirkmechanismus von Baicalein bei der Krebsprävention und -Behandlung

Die abnormale Regulierung molekularer Wege, welche an Entzündungen beteiligt sind, zeigt einen wichtigen Zusammenhang mit der Entstehung und dem Fortschreiten von Krebs *[209]* an. Interleukin-1β, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), Wachstumsfaktoren, Chemokine und reaktive Sauerstoff Spezies (ROS) spielen eine bedeutende Rolle bei der Proliferation, Metastasierung und Resistenzentwicklung von Krebszellen. Häufig geht der Entartung die Stimulierung von wachstumsfördernden Kinasen wie Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPKs), mTOR und verschiedenen Transkriptionsfaktoren, z.B. NF-ϰB voraus. Der Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und Krebs, bereits durch Rudolf Virchow beschrieben, erklärt sich offenbar dadurch, dass wichtige proinflammatorische Transkriptionsfaktoren, wie der NF-ϰB, sowie Signal Transduktoren und Aktivatoren der Transkription 3 (STAT-3), Risikofaktoren der Krebsprogression darstellen. Es konnte gezeigt werden, dass Baicalein die Aktivierung von NF-ϰB über die Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors Gamma (PPAR-γ) verringert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass diese entzündungshemmende Wirkung von Baicalein durch die PPAR-γ-Aktivierung ausgelöst wird. PPAR-γ ist auch ein Zielmolekül in der Diabetes-Therapie (Glitazone), was den Schulterschluss zum Zuckerstoffwechsel verdeutlicht. Die Verabreichung von Baicalein verringert die Häufigkeit von Tumorbildung deutlich und Baicalein ist einer der wichtigen Kandidaten für die Prävention der entzündungsbedingten Kolonkarzinogenese *[210, 211]*. Untersuchungen an Tumorzelllinien liegen für fast alle bekannten Krebsformen vor (Abb. 13). So zeigt Bacalein in kultivierten Prostata-Tumorzelllinien eine Zeit- und dosisabhängige Hemmung des Zellwachstums. In PC-3 Zellen (52,7%) und in DU145 Zellen (58,4%) liegen vergleichbare Daten vor. Ebenso gibt es vergleichbare IC50 Werte für beide Zelllinien. Der IC50 Wert gibt an, bei welcher Konzentration die Hälfte der Population in der Zellkultur abgestorben ist. So liegt der IC50 in PC-3 Zellen bei rund 20 μmol/L und in DU145 Zellen bei etwa 40 μmol/L. Bei der Anwendung an hepatozellulären Karzinomzellen führt Baicalein zu einem Zellzyklusstopp in der S- und G2/M-Phase und zu einer stark ausgeprägten Tumorzell-Zytotoxizität. In normalen Leberzelllinien bleibt die Zytotoxizität moderat. Im Vergleich zu 5-Fluorouracil hat Baicalein eine größere Wirkung auf Leberkrebszellen. Durch die signifikante Aktivierung von Caspase-3 und Caspase-9 verringert sich das mitochondriale Transmembranpotential. CAPAN-2 Pankreaskarzinomzellen werden

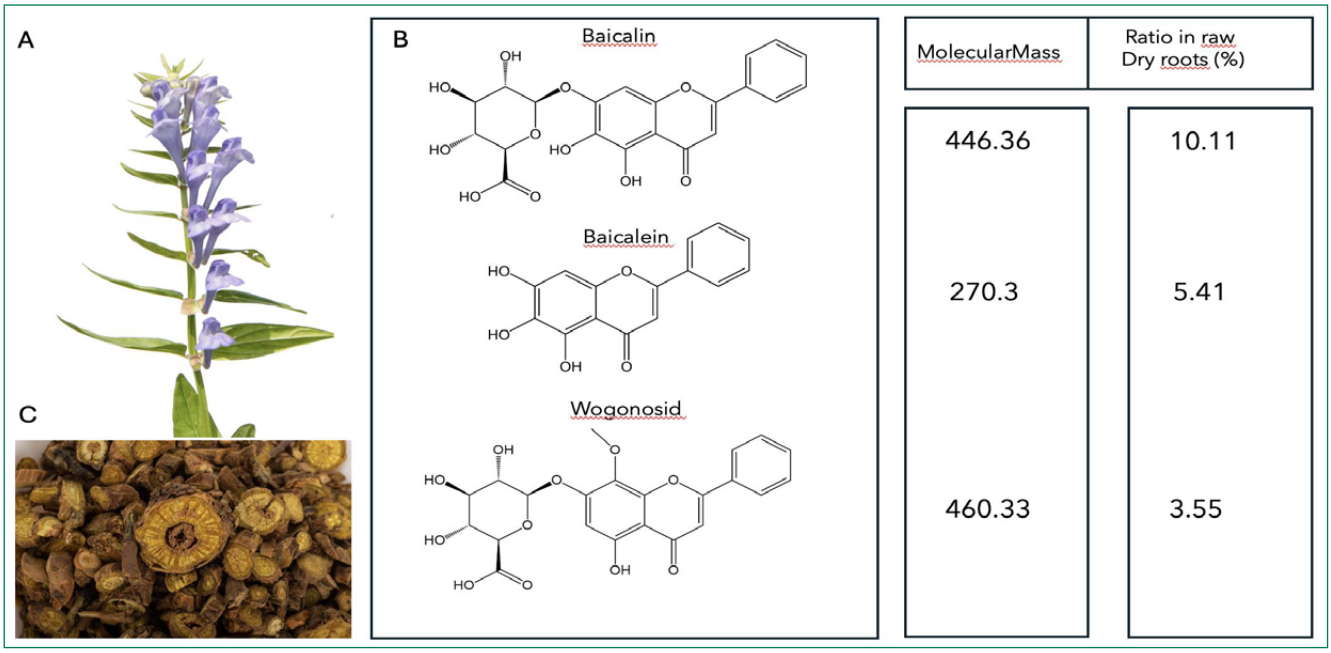


Abb. 12 *Baikahlhelmkraut – Baicalin/Baicalein/Wogosin – chemische Struktur und Molekülmasse*
A: graphische Darstellung, B: chemische Strukturen der bioaktiven Inhaltsstoffe von Baicalin, Baicalein und Wogonosid sowie molekulare Masse sowie Gewicht der getrockneten Wurzeln in %, C: getrocknete Wurzeln (modif. n. 207)

dosisabhängig deutlich, normale Pankreaszellen minimal gehemmt. Die synergistische Wirkung von Baicalein mit Docetaxel oder Gemcitabin wurde durch die Analyse von Apoptose, Proliferation, Migration und Zellzyklus untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Proliferation von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen allein durch die Behandlung mit Baicalein dosisabhängig signifikant gehemmt wird. In Leukämiezellen verringerte Baicalein die Expression von Mcl-1, einem antiapoptotischen Mitglied der BCL2-Familie, über einen Transkriptionsmechanismus. Die Wirkung von Baicalein auf die Apoptose wurde durch die Überexpression von Mcl-1 erheblich verringert, was auf eine wichtige Rolle von Mcl-1 als Target in diesem Prozess hinweist *[212]*.

Auch zur Behandlung von Magenkrebs liegen valide Daten vor. Baicalein hemmt die Zellproliferation von Magenkrebszellen und in Kombination mit Cisplatin wird diese Hemmung enorm verstärkt. Ergänzend wird berichtet, dass Baicalein die Migration sowie die Invasion von Magenkrebszellen hemmt und die Expression von Cadherine (transmembrane Glykoproteine/Familie der calciumabhängigen Zelladhäsionsmoleküle), Zink-Finger E-Box Protein (ZEB1/2) und Vimentin reduziert *[213]*. Unter dem Einfluss von Baicalein verlieren Glioblastomzellen ihre Lebensfähigkeit, da durch die Hemmung der NF-ϰB-p65-Aktivität die Apoptose eingeleitet wird. Darüber hinaus unterdrückt Baicalin dosisabhängig das Wachstum, die Migration und Invasionsfähigkeit der Glioblastomzellen. Baicalin unterdrückt das Tumorwachstum auch in vivo. Baicalein wird so zu einem potenziell wichtigen phytotherapeutischen Konzept bei der Behandlung von Glioblastomen *[214, 215]*. Auch in Melanomzellen sind beide Isolate wirksam. Sowohl Baicalin, als auch Baicalein, hemmen das Wachstum und die Proliferation von Melanomzellen. Beide unterbinden die Migration von Tumorzellkolonien durch die Einleitung von Seneszenz und Apoptose. Von Bedeutung ist der Umstand, dass die vermittelten Antitumorwirkungen von Baicalein in Melanomzellen unabhängig vom Mutationsstatus der Proto-Onkogene B-RAF- und N-RAS ist *[216]*. Ebenfalls valide Daten liegen bei Brustkrebs und Eierstockkrebs vor. Baicalein unterdrückt in Brustkrebszellen den Signalwandler und Aktivator der Transkriptions-3-Aktivität. sowie deren Phosphorylierung und zeigte dosiswirksam antiproliferative Wirkung. Darüber hinaus verringerte Baicalein die Bildung von IL-6, sowie die Metastasierungseigenschaften von Brustkrebszellen in In-vivo- als auch unter In-vitro-Bedingungen *[217]*. Beim Ovarialkarzinom (CP-70 und OVCAR-3 Zellen) hemmen Baicalein und Baicalin signifikant das Zellwachstum. Normale Eierstockzellen sind nicht von der Wachstumshemmung betroffen. In beiden Zelllinien wird die Expression von VEGF, HIF-1α, cMyc und NFϰB unterdrückt.

Dr. med. Matthias Kraft
Grütstrasse 55
8802 Kilchberg | Schweiz
kraftmatthias@web.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de
www.myoreflex.de

Univ. Prof. Dr. rer. nat. Florian Überall
Franz-Stockmayer-Straße 30A
6419 Telfs | Österreich
info@florianueberall.at
WWW.florianueberall.at

Dr. med. Olaf Katzler
Schäferkampsallee 34
20357 Hamburg | Deutschland
katzler@mammazentrum-hamburg.de
www.mammazentrum-hamburg.de

Literatur in Teil 3

Integrative Krebstherapie: facettenreich, innovativ und fachübergreifend denken – im Netzwerk sind wir stark (Teil 3 von 3)

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. Kurt Mosetter
Univ. Prof. Dr. rer. nat. Florian Überall
Dr. med. Olaf Katzler

Baicalin und Baicalein stehen im Austausch mit tumorassoziierten Immunzellen in der TME

Tumorwachstum und -proliferation erzeugen die Tumor-Mikroumgebung, mit dem der Tumor eng interagiert. Unter TME fasst man die Umgebung eines Tumors, einschließlich Blutgefäßen, Immunzellen, krebsassoziierten Fibroblasten (CAFs), Signalmolekülen und der extrazellulären Matrix (ECM) zusammen. Die Tumor-Mikroumgebung spielt eine zentrale Rolle bei der Orchestrierung von Karzinogenese und Malignität. Diese mehrschichtigen, zellulären Interaktionsebenen sind mit spezialisierte Monosubstanzen nur partiell beeinflussbar. Ausgewählt, multifaktoriell wirkende pflanzliche Mehrstoffgemische, und deren isolierte bioaktive Komponenten, scheinen hier therapeutisch Vorteile zu bieten.

Sowohl primäre als auch metastasierende Krebszellen, als auch verschiedenen T-Zellen, regulatorische T-Zellen (Tregs), B-Zellen, dendritische Zellen (DCs), Makrophagen, natürliche Killerzellen (NK), und myeloische Zellen (z.B. Monozyten, Lymphozyten), unterliegen solchen Veränderungen *[218]*. Eine Reihe von Studien deutete darauf hin, dass die immunsuppressiven Zellen in der TME die Tumorzellen dabei unterstützen, dem Angriff zytotoxischer Killerzellen zu entkommen. Darüber hinaus lösen immunsuppressive Zellen Tumormetastasen und Tumorprogression aus, indem sie die Wirkung einer Immuntherapie hemmen *[219, 220]*. Tumorassoziierte Makrophagen (TAMs) fördern das Fortschreiten des Neoplasmas zur Malignität. An der primären Stelle lösen Makrophagen die Tumorangiogenese, sowie die Invasion und Intravasation von Krebszellen aus. Die Repolarisierung von TAM in Richtung M1-Phänotyp prädisponiert eine immunkompetente Mikroumgebung, welche die Tumorregression begünstigt. Baicalein und Baicalin regulieren die TAM-Polarisierung und hemmen die Tumorentwicklung und -progression. Baicalein und Baicalin können auf T-Zellen in verschiedenen Tumoren im Zusammenhang mit

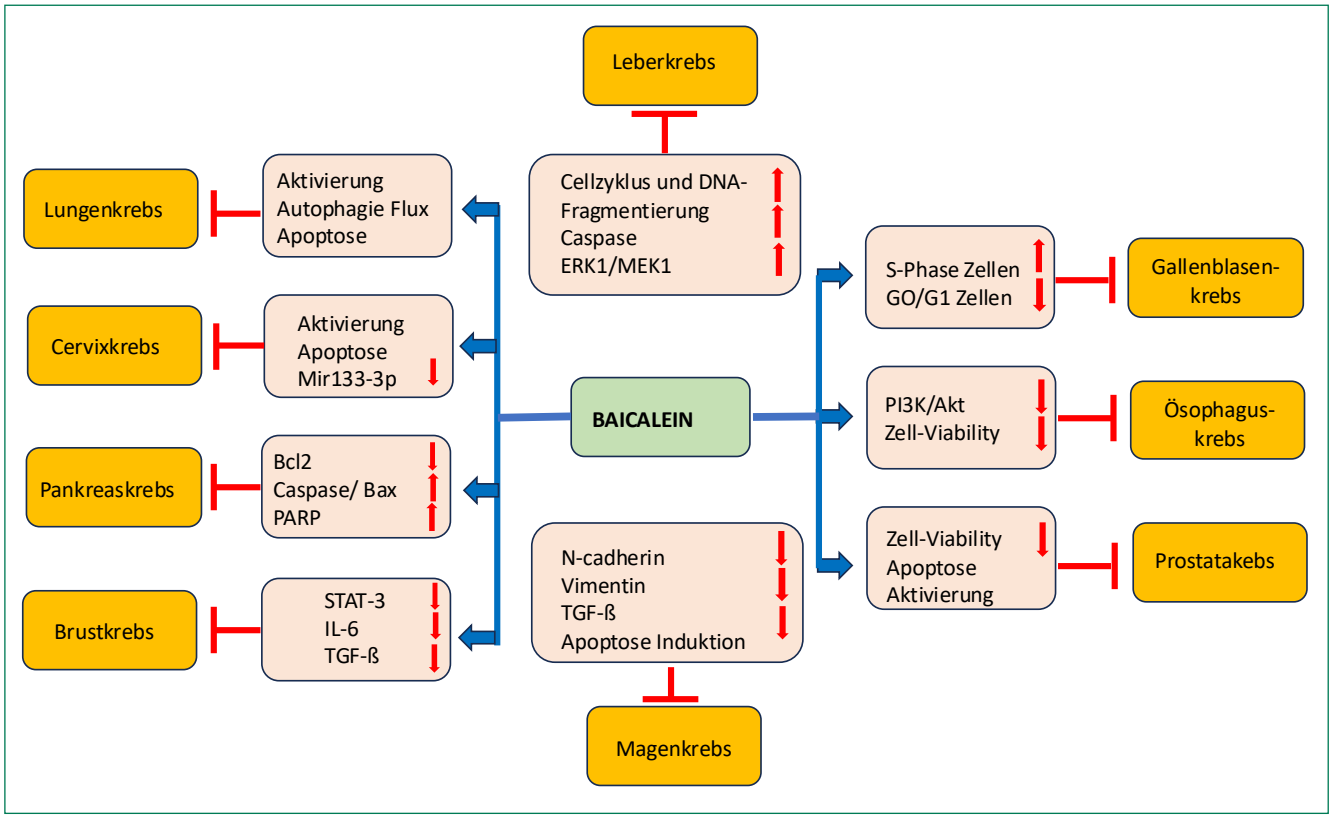


Abb. 13 *Baicalein und Tumorwachstumshemmung, „Multi-Targeted" und somit entitätsübergreifend*
Graphische Zusammenfassung der onkotherapeutischen Wirkung von Baicalein bei verschiedenen Krebsarten (modif. n. 210)

Immunzellen abzielen. Beim murinen T-Zell-Lymphom regulierte Baicalein die Expression von Thioredoxinreduktase und Thioredoxin-1 herunter, was zum Zelltod führte, indem es die Aktivität von ASK1 und Caspase-3 erhöhte *[221]*. Neben der direkten Zytotoxizität gegenüber verschiedenen Krebszellen förderten Baicalein und Baicalin die Antitumor-Immunantwort, indem sie die PD-L1-Expression von HCC-Zellen unterdrückten und so die Tumorregression verstärkten *[222]*. Baicalein kann auch eine schwere Sepsis mildern, indem es die Immunschwäche der T-Lymphozyten lindert.

Why tumours eat tryptophan – Beginn einer Immunflucht

Es blieb lange Zeit ein Mysterium, warum Tumorzellen große Mengen an Tryptophan verstoffwechseln, bis klar wurde, dass es sich dabei um eine erworbene Eigenschaft von Tumorzellen handelt, um dem Zugriff des Immunsystems zu entgehen. Ein solcher Weg, der bei Krebs von zunehmender Bedeutung ist, beinhaltet den Abbau von Tryptophan und die Bildung von Kynurenin (Spaltung der Indolringeinheit) durch die Häm-haltigen Indoleamin-2,3-Dioxygenase-Enzyme IDO1 und IDO2 sowie durch die leberständige Tryptophan-Dioxygenase (TDO) *[223–225]*. Als Andockmolekül für Kynurenin fungiert der Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor (AHR), siehe auch OM & Ernährung Nr. 186, 2024 *[142]*. Die Bindung von Kynurenin an AHRs auf Tumorzellen, bestimmte Immunzellen (Effektor-T-Zellen; Teff), die Tumorzellen erkennen, unterdrückt die Aktivität der Teff-Zellen und hilft Tumoren, abtötende Immunreaktionen zu umgehen. Die Bindung von Kynurenin an andere tumorzielenden Immunzellen – dendritische Zellen und regulatorische B (Breg)-Zellen – erhöhen die Immuntoleranz und erleichtern die Metastasierung. Dieser „Immun escape"-Mechanismus macht den Kynureninstoffwechsel zu einem neue Krebstarget *[226]*. Sowohl die bioaktiven Inhaltsstoffe des Baikalhelmkrautes Baicalein und Wogonin, als auch Cacao-Extrakte, sowie Apigenin (gelbes Flavon), Crysin (5,7-Dihyroxyflavon) und Curcumin (Diarylheptanoid) hemmen dosisabhängig die IDO-Aktivität *[227–229]*. Hier scheint wie im nächsten Heft noch gesondert besprochen wird, die Einnahme von lipo-lyophilisierten Schmelztabletten von Curcumin vielversprechend, da sie hinsichtlich der Resorption von Curcumoiden einer intravenösen Gabe nahezu identisch sind und somit höchste systemische Wirkspiegel erreicht. Dies gilt ebenso für Cordycepin in der gleichen Formulierung.

Ausblick

Wissenschaftliche fundierte Arbeiten in Peer-reviewed Journalen (aktuell 717 Pubmed-Einträge, Suchbegriff: baicalein & cancer) geben ein klares Bild über die nebenwirkungsarme, jedoch hocheffektive Wirkung des Baikalhelmkrautes und zweier bioaktiver Komponenten bei Krebsprävention und Krebsbehandlung. Es erfüllt das Attribut einer Impulspflanze, welches zwei Äste der geforderten Behandlung abdeckt, (i) eine modulierende, antitumorale Wirkung in der TME (z.B. Aufhebung des Immun Escapes Phänomens) und (ii) an relevanten Schaltelementen der zellulären Entartung. Damit steht der Medizin ein weiteres wichtiges Werkzeug in der pflanzenbasierten Onkotherapie zur Verfügung.

Myrobalanenfrüchte

Im Unterschied zu Tibetischen Ärzte, welche seit Jahrhunderten behaupten „Myrobalanenfrüchte heilen alle Krankheiten", besitzt die Schulmedizin des Westens zu diesen Früchten nur rudimentäre Kenntnisse. Erschwerend sind eine verwirrende Nomenklatur und unterschiedliche medizinische Vorgaben bei der Beurteilung einer körperlichen Störung. Der westliche Arzt besitzt standardisierte Mess- und Diagnoseverfahren und folgt eine Leitlinien-gerechten und orientierten Therapie. Pulsdiagnose und Energiemedizin aus der asiatischen Ganzheitsmedizinen sind im Westen weitgehend bedeutungslos.

Halten Myrobalanenfrüchte einer wissenschaftlichen Überprüfung stand?

Angeregt durch eine Arbeit von Saleem et al., 2002 *[228]* mit Terminalia chebulae, haben wir im Jahr 2005 in der renommierten Krebszeitschrift „Journal of Carcinogenesis" eine Arbeit zu Myrobalane und Krebs publiziert *[230]*. Ein mit Myrobalane angereichertes pflanzliches Vielstoffgemisch (Padma 28 active – heutiger Apotheken-Handelsname), wurde von uns an einem zellulären kindlichen Leukämiemodell untersucht. In einem Dosisbereich, der keinerlei schädigenden Einfluss auf das gesunde Zellverhalten zeigte, konnte das Pflanzenpräparat in den Leukämiezellen die „Zelltodsperre" überwinden. Es war das Molekül Bcl-2, ein anti-apoptotisches Verschlussmolekül an den Mitochondrienporen, das von Padma 28 active reguliert wurde. Das Entfernen von Bcl-2 aus den Poren wurde durch Padma 28 active ausgelöst. Durch einen molekularbiologischen Trick (künstliche Überexpression von Bcl-2), konnte der Effekt aufgehoben werden *[230]*. Was folgte, war eine internationale Spurensuche der Wirkmuster *[231–235]*.

Historische Mischung als therapeutisches Konzept

In der Tibetischen-, und Ayurvedamedizin am häufigsten genannt werden die Chebulische (Terminalia chebula), die Bellerische (Terminalia bellirica) und die Amla-Myrobalane (Emblica officinalis). Unter dem Sammelbegriff Triphala existiert eine mehr als viertausend Jahre alte Rezeptur in der indischen

Volksmedizin. Das Wirkmuster entspricht einem Vielstoffgemisch aus den drei Früchten. Sie fördern die tiefgreifende Zellentgiftung, schützen die Mitochondrien vor Sauerstoffradikalen, regulieren den Fett- und Cholesterinstoffwechsel, harmonisieren den Steroidhormonhaushalt und das Immunsystem und heilen Wunden. Onkotherapeutische Monographien füllen zunehmend die Peer-reviewed Journale. Die Myrobalane enthalten nach tibetischer Überlieferung alle sechs dort beschriebenen Geschmacksrichtungen und acht Potenzen, drei postdigestive Geschmacksempfindungen (Geschmacksänderung nach der Verdauung im Verdauungstrakt) und die siebzehn Qualitäten. Dadurch heilen, nach tibetischer Medizintradition, Rezepturen mit Myrobalanenfrüchten alle Krankheiten. Sie besitzen eine starke eigene Impulskraft sowie eine ausgeprägte Impulslenkungsqualität für andere Rezepturbestandteile. Darauf beruht auch das von uns entwickelte Herbal Impulse Concept (Infos beim Verfasser, info@florianueberall.at). Details zu diesem Konzept entnehmen Sie dem Buch des Verfassers „Elefanten kriegen keinen Krebs", 2021, Nymphenburger-Kosmos-Verlag, jetzt im Eigenverlag, ISBN 978–3-96860–030–7).

Materia Medica der drei Myrobalane (Tab. 1)

Emblica-Myrobalane

Emblica-Myrobalane (Sanskrit Amalaki, lat. Emblica officinalis, Phyllantus emblica) ist besonders Vitamin C-reich. Selbst nach dem Erhitzen ist noch Vitamin C im Fruchtextrakt vorhanden. Daneben finden sich Nikotinsäure, Riboflavin, D-Glukose, D-Fruktose, Oligosaccharide D-Arabinosyl, D-Xylosyl, L-Rhamnosyl, D-Glukosyl, D-Mannosyl, D-Galaktosyl, Myo-Inositol, lösliche Pektine, D-Galakturonsäure, Schleimdrogen, Indolessigsäure, Phyllembin, Ellagsäure, Procyanidin, Lupeol, Oleanolsäure, Leuco-Delphinidin, Tannin, Polyphenole, Terchebin, Corialgin, Alkaloide, Phyllantidin, Phyllantin und Fettsäuren. Emblica-Früchte sind adstringierend, kühlend, schmerzlindernd, windtreibend, verdauungsfördernd und magenstärkend. Sie wirken leicht abführend, entwässernd und fiebersenkend. Die traditionelle Verwendung reicht von Anämie bis zu Krebskrankheiten. In ayurvedischen Rezepturen finden sich Amlafrüchte zur Behandlung von Asthma, Augenentzündungen, Blähungen, Magen-Darmstörungen, Leberleiden, Gelbsucht und Krebs. Emblica officinalis sensibilisiert Platin- und Taxol-resistente heterogene HGSOC-Zellen, die Mutationen in p53- und BRCA1/2-Genen tragen, und verringert deren bösartige Eigenschaften, indem es die Angiogenese bremst. Darüber hinaus reduzierte Emblica officinalis in Maus-Xenotransplanttumoren (>60 %, abgeleitet von OV4855-Zellen) und die Expression des Endothelzellantigens CD31, HIF-1α, IGF1R und SNAIL1 signifikant *[237, 238]*.

Bellirica-Myrobalane (Sanskrit Bibitaki, lat. Terminalia bellirica)

Dieses Myrobalane gehört botanisch zur Familie der Flügelsamengewächse (Combretaceae). Die Bellirica-Myrobalane ist ebenfalls reich an Gerbstoffen und Anthrachinonen. Zahlreiche bioaktive Stoffe sind beschrieben *[239]*. Ein breites Spektrum an In-vitro- und In-vivo-Studien deutete auf verschiedene biologische und pharmakologische Wirkungen hin, darunter antioxidative, entzündunghemmende, immunmodulatorische, antimikrobielle, hepatoprotektive, renoprotektive, antidiabetische, antihyperlipidämische und krebsbekämpfende Wirkungen. Die vielfältigen Wirkmuster von Terminalia bellirica wird

Pflanze	Phyllantus emblica, Emblica officinalis	Terminalia chebula	Terminalia bellerica
Name in Sanskrit	Amalaki	Haritaki	Bibitaki
Allgemein bekannter Name	Emblica-Myrobalane, Amla, Amlaki, Indische Maulbeere, Indische Steinfrucht	Chebula-Myrobalane, Hardad, Haritaki, Harada, Aralu	Bellirica-Myrobalane, Belerik, Bahera, Boira
Familie	Euphorbiaceae	Combretaceae	Combretaceae
Vorkommen	Zu finden überall in Südost-Asien: in Bangladesch, China, Indien, Malaysia, Sri Lanka und Pakistan	Zu finden in der Sub-Himalaja-Region von Nepal und Nordindien, Myanmar, Sri Lanka, Thailand und Bangladesch	Zu finden überall in Indien, speziell in Bihar, West-Bengalen, Assam, Zentralindien und Südindien
Phytochemikalien	Flavonoide, Kampferol, phyllembische Säure, Corilagin, Terchebin, Trigalloylglukose, Ellagsäure, Indolsäure, Linolsäure, Lupeol, Pyrogallol	Arachidonsäure, Behenicsäure, Tanninsäure, Betulinsäure, Chebulasäure, Chebulin, Linolsäure, Luteolsäure, Ölsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Terchebin	Behensäure, Ethylgallate, Chebulasäure, Ellagsäure, Gallussäure, Gallotannin, Ellagitansäure, Gallyolglukose, Pyllemblin, β-Sitosterol

Tab. 1 *Geografische Verteilung, Namengebung und Wirksignatur von Myrobalanenfrüchten. Die drei Myrobalanen besitzen neben der botanischen Bezeichnung auch einen Sanskritnamen (siehe Text).*

auf das Vorhandensein sekundärer Pflanzenstoffe wie Behensäure, Glucosid, Gallussäure, Corilagin, Ellagsäure, Ellagitansäure, Ethylgallat, Galloylglukose, Chebulasäure, Chebulaginsäure, Gallotannin, Pyllembin, und β-Siasosterol und Arjunolsäure zurückgeführt. Die onkotherapeutische Rolle basiert auf jahrtausendelanger Verwendung in asiatischen Ganzheitsmedizinen. Molekularbiologische Netzwerk-Analyse ergaben, zusammen mit experimentellen Daten aus Zellexperimenten, dass die Unterbrechung von mitogen wirksamen Signalkaskaden (ERBB-, PI3K-Akt- und MAPK) an der Antitumorwirkung beteiligt sind. Darüber hinaus zeigt sich in Xenotransplantatmäusen eine modulierende Wirkung auf die TME. Das macht Terminalia bellirica zu einer vielversprechenden Rezeptur für eine begleitende, pflanzenorientierte Tumortherapie *[240–242]*.

Chebulische Myrobalane

Chebulische Myrobalane (Sanskrit Haritaki, lat. Terminalia chebulae) gehört, wie Terminalia bellirica ebenfalls zur Familie der Flügelsamengewächse (Combretaceae). Es handelt sich um einen immergrünen, bis zu 20 Meter hohen Baum mit einförmigen Blättern, weißen Blüten in endständigen Trauben und fünfgliedrigen Früchten. Sie wächst im Iran sowie in weiten Teilen von Pakistan, in China, Malaysia, Indien und Sri Lanka. Die Früchte werden reif geerntet. Aus den ganzen, getrockneten Früchten werden Medizinal-Pulver zubereitet. Unter dem Sammelbegriff „Triphala" wird die Mischung gleicher Anteile aller drei Myrobalanen-Arten seit Jahrhunderten im Ayurveda und der Tibetischen Medizin verwendet. Auch andere Mischverhältnisse sind bekannt und pharmakologisch wirksam. Die Traditionsmedizin listet für Terminalia chebulae einige bioaktive Komponenten wie Anthrachinone, Ellagsäure, Gerbstoffe, Chebulasäure, Phytosterine, Harze und zahlreiche fettige Öle (Tab. 1) auf.

In der Datenbank Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) (https://tcmspw.com/index.php) kann man die Wirkstoffe von Terminalia chebulae detailiert aufrufen. Dabei kann man Schranken der oralen Bioverfügbarkeit (OB) ≥30 %, einer Arzneimittelähnlichkeit (DL) ≥0,18, sowie Wirkmuster und Zielstrukturen setzen. In einer Studie von Jjang et al. *[243]* konnten die Autoren, mittels TCMSP, die Ellagsäure und Ellipticin, ein tetrazyklisches Alkaloid, als eine der acht wirksamsten chemischen Verbindungen in Terminalia chebulae identifizieren. Ellipticin ist ein Topoisomerase-II-Hemmstoff, welcher durch den Einbau (Interkalation) in die DNS die Zellteilung blockiert. Darauf beruht wahrscheinlich der stark krebshemmende Effekt bei Brustkrebs- und Leberkrebszellen (HepG2) *[244]*. Ergänzend führt Ellipticin zu einer Wachstumshemmung und einer Blockade der G2/M-Phase des Zellzyklus. Dieser Effekt ist mit einem deutlichen Anstieg der Proteinexpression der Tumorsuppressor-Gene p53, p21/WAF1 und KIP1/p27 verbunden. In Anwesenheit von Ellipticin kommt es zu einer erhöhten Expression von Fas/APO-1 und seinen Liganden, mFas- und sFas-Ligand, sowie einer anschließenden Aktivierung von Caspase-8 und Caspase-9. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die durch Ellipticin-vermittelte Wachstumshemmung und Induktion von Apoptose in MCF-7-Zellen auf mehreren Faktoren beruht:

- einem Zellzyklusstopp,
- der Induktion der Apoptose,
- der Induktion der p53- und KIP1/p27-Expression,
- der Auslösung des Fas/Fas-Ligandenwegs,
- der Störung der Mitochondrienfunktion und
- der Verstärkung der apoptotischen Signalübertragung *[245]*.

Liegt der Mischung Triphala ein phytotherapeutisches Konzept zugrunde?

Zunächst könnte man folgern, dass ein solches pflanzliches Arzneimittel, aufgrund der polypharmakologischen Wirkung (Multi-Target-Eigenschaften) nicht selektiv wirkt, und aufgrund breiter biologischen Wirkmuste eher zu Nebeneffekten beitragen kann als Monosubstanzen. Mehrere pflanzliche Wirkprinzipien zu mischen kann aber erhebliche Vorteile bieten, unter anderem, da viele Krankheiten auf dem komplexen Zusammenspiel zahlreicher Targets beruhen. Multi-Target- und Pleiotropie-Eigenschaften könnten sich gerade bei Multimorbidität (komplexe Pathophysiologien) jedoch als günstig erweisen. Gemäß der tibetischen Vorgabe, die Hauptwirkungen verstärken und die Nebenwirkungen abschwächen, könnten pflanzliche Vielstoffgemische somit die Polypharmakotherapien vereinfachen und zusätzlich additive bzw. synergistische Effekte einer klassischen Tumortherapie ermöglichen. Zusammenfassend kann man sagen, dass Triphala dosisabhängig eine bemerkenswerte präventive und onkotherapeutische Wirksamkeit in Tumorzellmodellen gezeigt hat. Dies lässt vorsichtige Rückschlüsse auf ähnliche Wirkmuster bei verschiedenen bösartigen Erkrankungen schließen, darunter Darmkrebs *[246]*, Prostatakrebs *[247]*, Brustkrebs *[248]*, Bauchspeicheldrüsenkrebs *[249]* und gynäkologische Krebserkrankungen *[251]*.

Aktuelle in-vivo- und in-vitro Studien bestätigen diese Annahme *[248–251]*. Tsering et al. fanden heraus, dass Triphala die Tumorproliferation signifikant verringerte und die Zellmigration in Magenkrebszellen unterdrückte, indem es die Phosphorylierung von EGF-R, AKT und ERK hemmt *[250, 251]*. Darüber hinaus wurde in einem Zebrafisch-Xenotransplant-Modell beobachtet, dass die Verabreichung von Triphala das Wachstum und die Metastasierung transplantierter Karzinomzellen unterdrückt *[251, 252]*. Eine weitere Studie

von Cheriyamundath et al. *[252]* zeigte, dass der wässrige Extrakt von Triphala die Zellproliferation von HeLa-Zellen (zervikales Adenokarzinom), PANC-1-Zellen (Pankreas-Adenokarzinom) und MDA-MB-231-Zellen (dreifach negatives Brustkarzinom) hemmt, indem er die Dynamik der Mikrotubuli-Anordnung stört *[252]*. Shi et al., berichteten, dass der wässrige Extrakt von Triphala die wachstumshemmende Wirkung in Pankreastumorzellen (CAPAN-2, BxPC-3- und HPDE-6-Zellen), durch die Aktivierung des ERK- und p53-Signalwegs vermittelt *[253]*. In einer von Zhao et al. durchgeführten Signalnetzwerkanalyse zeigt sich, dass die Tumorhemmung auf SK-OV-3 (menschliche Eierstockkrebs-Zelllinie), HeLa (Gebärmutterhalskrebs-Zelllinie) und HEC-1-B-(Endometriumkrebszelllinie) erstreckt und auf der Regulation der mitogen-regulierten Elemente wie MAPK/ERK, PI3K/Akt/mTOR und NF-κB/p53 *[250, 253]* beruht.

Krebsrisiko Fettleibigkeit – Die Rolle von Triphala im Fettstoffwechsel

Fettleibigkeit und Diabetes stellen, wie bereits ausführlich erläutert, ein erhebliches Risiko für Krebs dar. Eine Deregulierung des Essverhaltens ist in Industrieländern weit verbreitet und mündet nicht selten in einer entzündlichen Störung und Krebs. Studien haben das Potenzial von Triphala als therapeutisches Mittel zur Gewichtsabnahme und Reduzierung von Körperfett gezeigt. In einer Tierstudie wurde Triphala zehn Wochen lang ernährungsbedingt fettleibigen Mäusen verabreicht *[254]*. Die Behandlung mit Triphala verringerte den Anteil an Körperfett, das Körpergewicht und die Energieaufnahme. Triphala senkte in der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auch das Gesamtcholesterin, die Triglyceride und den Anteil an Low-Density-Lipoprotein. Fettleibigkeit geht auch häufig mit Gelenksschäden einher. In diesem Zusammenhang reduzierte Triphala deutlich Entzündungsmarker sowie den Knochen- und Knorpelabbau bei arthritischen Ratten *[255]*. In dieser Studie war Triphala-Extrakt bei der Linderung von arthritischen und entzündlichen Erkrankungen deutlich wirksamer als das nichtsteroidale entzündungshemmende Medikament Indomethacin. Im Entzündungsgeschehen reduziert Triphala dosiswirksam die Expression von Entzündungsmediatoren wie IL-17, COX-2 und RANKL. Der Effekt kommt durch die Hemmung des NF-kB-Signals zustande. Eine Studie dazu ergab, eine starke durch Triphala vermittelte Hemmung der Lipidperoxidation im Gewebe arthritischer Ratten *[254]*. Molekular sind Polyphenole an diesen Effekten beteiligt *[256, 257]*. Die in Triphala vorkommende Ellagsäure ist eine dieser bioaktiven Polyphenole, mit herausragenden therapeutischen Wirkungen *[256]*. In früheren klinischen Studien wurde gezeigt, dass Ellagsäure, welche über antioxidative Eigenschaften verfügt, eine entscheidende Rolle bei der Reduzierung sowohl makrovaskulärer als auch mikrovaskulärer Komplikationen im Zusammenhang mit Diabetes spielt. Dies wird durch die Linderung von Entzündungen und Insulinresistenz erreicht *[258]*. Darüber hinaus haben Untersuchungen ergeben, dass Ellagsäure die Darmfunktion verbessert und die Lebensqualität von Personen mit Reizdarmsyndrom (IBS) steigert *[259]*. Ergänzend wurde in einer begrenzten Anzahl von Studien gezeigt, dass Ellagsäure neuroprotektive Wirkung hat, indem sie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) und Neurotransmitter im Gehirn von Tieren reguliert *[260,261]*. Die bisherigen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Ellagsäure in Tiermodellen die Symptome von Angstzuständen und Depressionen abschwächen kann. Eine Nahrungsergänzung mit Ellagsäure kann bei Ratten auch die Stimmung und kognitive Funktionen, wie Gedächtnis und Lernen verbessern *[262]*. Aufbauend, auf unserer jahrzehntelangen biochemischen Erfahrung mit Terminalia chebula, Terminalia bellirica, Emblica officinalis Extrakten und Mischung haben wir zahlreiche dosiswirksame Rezepturen erzeugt und molekular getestet. Daraus ist das Herbal Impulse Concept (siehe dort) von uns entstanden. Unsere phyto-therapeutischen Rezepturen sind im Handel erhältlich (www.joy-naturals.at, www.lifelight.at, www.hawlik-vitalpilze.de). Entzündungserkrankungen, Krebs und Depression haben eine gemeinsame Funktionsachse, den Tryptophanstoffwechsel *[263–266]*. Eine aktuelle Studie von Hajiluian et. al. *[267]* zeigt, dass die Gabe von Ellagsäure einen positiven Effekt auf die Depressionen bei MS-Patienten hat. Dies wird durch die Reduzierung der BDI-II-Werte (Beck-Depressions-Inventar) sowie der NO-, Cortisol-, IFN-γ- und IDO-Genexpression sichtbar. Darüber hinaus fanden die Autoren einen signifikanten Anstieg der zirkulierenden BDNF- und Serotoninspiegel. Hier schließt sich der Kreis zwischen einer Modulation der Depression und einer onkotherapeutischen Intervention. Die durch Ellagsäure vermittelte Hemmung der Indolamin 2,3 dioxygenase für zu einer Rückführung von Tryptophan in den Gehirnstoffwechsel und vermittelt im Mikroenvironment eine tumorkompetente Immunabwehr.

Ausblick

Weitere biochemische Analysen und klinische Studien werden dazu beitragen ein noch detaillierteres Wissen zu den Wirkmustern von Myrobalanenfrüchten und ihren bioaktiven Verbindungen zu gewinnen. In ähnlicher Weise, wie für das Baikalhelmkraut, ergibt sich für Myrobalanenfrüchte ein breites, fast nebenwirkungsfreies Interaktionsbild. In Peer-reviewed Journalen finden sich aktuell mit dem Suchbegriff „myrobalane & cancer" 171 Einträge. Ein klares Bild über die nebenwirkungsarme, jedoch hocheffektive

Wirkung. Somit steht der pflanzenbasierten Onkotherapie ein weiters tumortherapeutisches Konzept zur Verfügung.

ω-3-Fettsäuren in der Behandlung der gynäkologischen Onkologie

Das Mamma-Ca ist der häufigste maligner Tumor, an dem in Deutschland mittlerweile jedes Jahr über 73.000 Frauen erkranken, im Mittel mit 64 Jahren. Es macht inzwischen 31,3% aller Krebserkrankung bei Frauen aus. Die bewährten und zunehmend individuelleren onkologischen Therapien führen zu besseren Überlebenszeiten der Patientinnen. Wie überall suchen Patientinnen auch im Zuge der onkologischen Therapien nach zusätzlichen komplementären oder alternativen Therapieansätzen bei Hausärzten, Apothekern oder Heilpraktikern.

Die in unserer Nahrung vorkommenden Fettsäuren werden in einfach (MUFA) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA- Polyunsaturated fatty acids) unterteilt. Die gesättigten Fettsäuren kommen hauptsächlich in tierischen Lebensmitteln vor, die einfach ungesättigten Fettsäuren hautsächlich in Pflanzenölen. Im Gegensatz zu den gesättigten Fettsäuren können die mehrfach ungesättigten Fettsäuren vom menschlichen Organismus nicht selbst hergestellt werden. Sowohl die Omega-3- als auch die Omega-6-Fettsäuren sind essenzielle Bestandteile aller Zellmembranen des menschlichen Körpers. Zudem sind Omega-3, wie auch die Omega-6-Fettsäuren als Ausgangssubstanz der körpereigenen Produktion von Eicosanoiden unerlässlich *[268–270]*.

Bei Krebserkrankungen, wie auch beim Brustkrebs, spielen wie eingangs bereits ausgeführt, Entzündungen eine zentrale Rolle. Um den Körper vor Krebserkrankungen zu schützen, wurden im Verlaufe der Evolution mehrere Schutzmechanismen entwickelt. Dazu gehören die Entzündungshemmung, Reduktion von Erbgutschädigungen, Aktivierung des Immunsystem zur Zerstörung der Krebszellen und deren Metastasen, Aktivierung der Apoptose entarteter Zellen, sowie die Hemmung der Angiogenese. Nach einer Studie der WHO ist die Diagnose Krebs mittlerweile die zweithäufigste Todesursache weltweit. Es ist davon auszugehen, dass 1/3 der Todesfälle auf fünf führende Verhaltens- und Ernährungsrisiken zurückzuführen sind. Dazu gehören die Adipositas, eine geringe Aufnahme von Obst und Gemüse, Bewegungsmangel, Tabak- und Alkoholkonsum. In den Industrienationen, wie auch in den Schwellenländern, werden die meisten Lebensmittel industriell hergestellt. Diese enthalten zum größten Teil hauptsächlich Makronährstoffe wie Fett, Kohlenhydrate und Proteine und führen so gleichzeitig zu einem Mangel an Mikronährstoffen. Zu den Ernährungsrisiken zählt aber auch ein gestörtes Omega-3- zu Omega-6-Verhältnis. Es ist wichtig dabei zu verstehen, dass sich die beiden Fettsäuretypen gegenseitig aus der Zellmembran verdrängen und um die gleichen Enzyme konkurrieren. Man spricht hier von einem kompetitiven Antagonismus. Das ist insoweit entscheidend, weil je nach Fettsäure-Typ entsprechende Eicosanoide produziert werden. Die aus der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure gebildeten Eicosanoide wirken antithrombotisch, entzündungshemmend und vasodilatorisch. Die aus der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure gebildeten Prostanoide der Serie 2 und die Leukotriene der Serie 4 haben gefäßverengende, immunsuppressive, gerinnungs- und entzündungsförderde Eigenschaften *[271.*

Es gibt insgesamt drei Hauptarten von Omega-3-Fettsäuren: EPA (Eicosapentaensäure), DHA (Docosahexaensäure) und ALA (α-Linolensäure). EPA und DHA sind vor allem in Meeresfrüchten enthalten, die ALA hauptsächlich in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft. Dabei gilt: je höher der Anteil von Omega-3-Fettsäuren aus Meeresfrüchten, desto grösser ist deren Nutzen. Die präventiven oder therapeutischen Effekte sind in den Omega-Krebs-Studien ausschließlich auf EPA/DHA beschränkt. Zu ALA gibt es kaum Studien, bzw. Studien mit negativen outcome Daten *[272]*.

Studien mit Omega-3-Fettsäuren

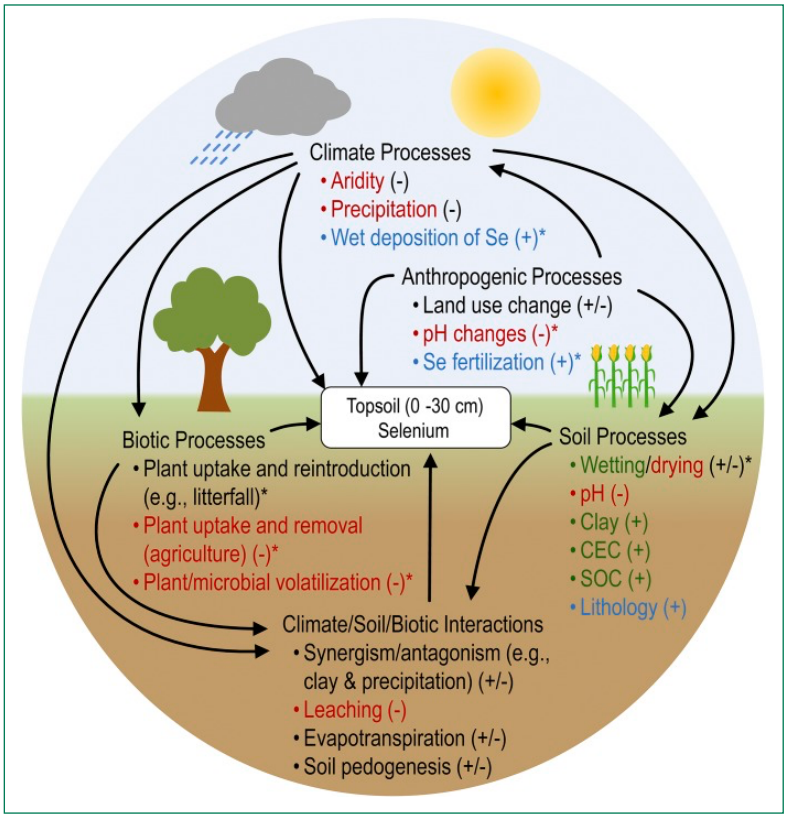
In einer Arbeit von K. Jing et al. von 2011 konnte gezeigt werden, welchen positiven Einfluss Omega-3-Fettsäuren auf die Entzündungshemmung bei Krebserkrankungen hat. Es konnte nachgewiesen werden, dass Docosahexaensäure (DHA) die Apoptose der Tumorzellen induziert *[273]*. In einer Metanalyse von Yang B. et al. 2014 mit 274.135 erwachsenen Frauen aus 11 unabhängigen prospektiven Studien zeigte das ein höheres Aufnahmeverhältnis von n-3/n-6-PUFAs mit einem geringeren Brustkrebsrisiko bei Frauen verbunden ist, was einen wichtigen Beweis für die Brustkrebs-Prävention und -Behandlung impliziert, indem das Nahrungsaufnahmeverhältnis von n-3/n-6-PUFA erhöht wird *[274]*.

J.X Kang konnte in einer Studie nachweisen, dass von Omega-6-Fettsäuren (n-6 FA) abgeleitete Metaboliten die Angiogenese fördern, durch die Erhöhung der Wachstumsfaktorexpression, während Omega-3-Fettsäuren (n-3 FA) anti-Angiogenese und Antitumor-Eigenschaften aufweisen *[275]*. In der Singapur Health Study mit über 35.000 Frauen konnte nachgewiesen werden, dass Frauen, die täglich über 85 g Fisch zu sich nahmen, ein 26 % niedriges Risiko für Brustkrebs hatten. In Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen zeigten die Daten, dass ein hoher Konsum von n-6-Fettsäuren mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei Frauen verbunden war, die niedrige Mengen an marinen n-3-Fettsäuren konsumierten *[276]*. Die European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition (EPIC) -Studie ist eine der größten Kohor-

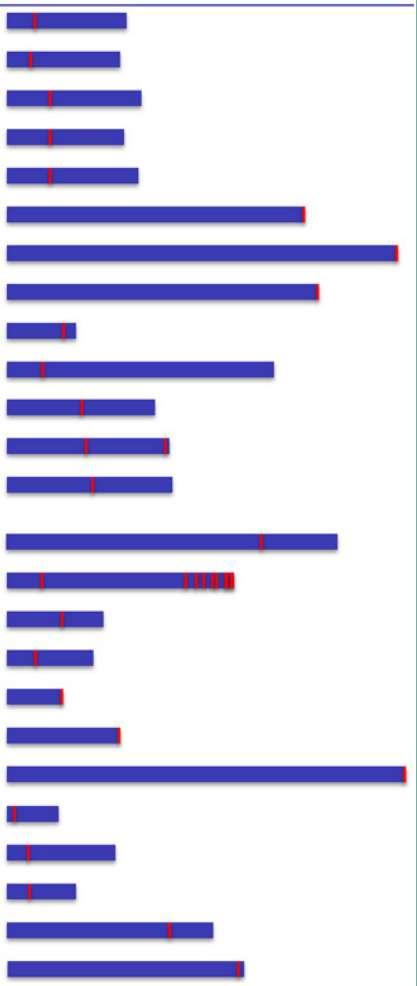
tenstudien der Welt. Mehr als eine halbe Million (521 000) Teilnehmer wurden in 10 europäischen Ländern rekrutiert und fast 15 Jahre lang verfolgt. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von 85 Gramm Fisch pro Tag das Risiko von Darmkrebs um 31% verringern konnte *[277]*. In einer Studie von 2012 von V. Chajes et al. zeigt das der Adipositasstatus den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von ω-3-PUFA und dem Brustkrebsrisiko beeinflussen kann *[278]*. Die zugrunde liegenden Mechanismen können mit einer verminderten Entzündung und verbesserten Adipokin- und Östrogenspiegeln zusammenhängen, die durch ω-3-PUFA im Fettgewebe bei adipösen Frauen induziert werden. In einer weiteren Studie von Paul D. Terry et al. 2003 wurde durchweg gezeigt, dass marine Fettsäuren, insbesondere die langkettigen Eicosapentaensäuren und Docosahexaensäuren, die Proliferation von Brust- und Prostatakrebs-Zelllinien in vitro hemmen und das Risiko und Fortschreiten dieser Tumore in Tierversuchen verringern *[279]*. Es ist jedoch unklar, ob ein hoher Verbrauch an marinen Fettsäuren das Risiko für diese oder andere hormonabhängig wachsende Krebsarten in menschlichen Populationen verringern können. In einer umfassenden Literaturrecherche durch Marnie Newell et al. 2021 *[280]* wurden relevante klinische Interventionsstudien identifiziert, die bis August 2020 durchgeführt wurden. Es wurden 57 Krebsstudien, in denen die EPA- und / oder DHA-Supplementierung vor oder nach der Behandlung gleichzeitig mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, Bestrahlung oder Operation oder palliative Therapien eingeschlossen und bewertet. Untersucht wurden Brust-, Kopf- und Hals-, Magen-Darm-, Magen-, Darm-/Rektal-, Speiseröhren-, Leukämie/Lymphom-, Lungen-, Multiples Myelom- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Über das gesamte Spektrum der Krebsarten hinweg deuten die Beweise darauf hin, dass die Supplementierung das Körpergewicht erhöht oder beibehält, das progressionsfreie Überleben erhöht, das Gesamtüberleben verbesserte die allgemeine Lebensqualität, führte zu einer vorteilhaften Änderung der Immunparameter und verringerte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Giftstoffe im Fisch

Aufgrund der zunehmenden Verschmutzung der Weltmeere reichern sich Jahr für Jahr immer höhere Konzentrationen an Schadstoffen in den Fischen und Meeresfrüchten an. Zu den Schadstoffen gehören Quecksilber, polychlorierte Biphenyle (PCBs), Plastikabfälle, Tributylzinn-Verbindungen und Bisphenole. Allein das Methylquecksilber hat eine Halbwertzeit von über 24 Jahren. Nach der Aufnahme wird es im Körper verteilt und kann alle Organe erreichen. Weil es auch die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden kann, erreicht es auch das zentrale Nervensystem, das bei chronischer Belastung hauptsächlich angegriffen wird. Bestimmte Zellen im Nervengewebe (sog. Astrozyten) sind für die Schädigungen durch organisches Quecksilber besonders empfindlich. Bei Schwangeren kann organisches Quecksilber die Plazentabarriere passieren und dann die Entwicklung des Gehirns von ungeborenen Kindern schwer schädigen. Aus diesem Grund sollte der Fischkonsum auf 1–2 Portionen pro Woche eingeschränkt werden. Als Alternative bieten sich gereinigte Fischöle oder Algenöle an, die die beiden wichtigen Fettsäuren EPA und DHA enthalten. Mittlerweile kann man den Status der Fettsäuren bei den Patienten im Blut vor Beginn einer Therapie im Labor untersuchen lassen. Einer der Vorreiter der laborchemischen Untersuchung des Omega 6/3 Quotienten ist Professor C. von Schacky, Leiter der Abteilung Präventive Kardiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Der optimale Omega-3-Indexwert sollte bei 8–12% liegen, der Omega-6-/3-Quotient sollte < 2,5 sein. Als Verlaufskontrolle bei der Ernährungsumstellung kann der Omega 6/3 Quotient kontrolliert werden. Der Quotient sollte dabei idealerweise einen Wert von 2,5 zu 1 sein. Bei einem Quotienten von 20 zu 1 sollten zwei Esslöffel Fischöl pro Tag, bei 15 zu 1 ein Esslöffel pro Tag, bei 7 zu 1 ein Esslöffel an den fischfreien Tagen eingenommen werden, zudem sollte man die Omega-6-Fettäuren reichhaltigen Pflanzenöle wie Sonnenblumen- und Distelöl reduzieren. Wichtig ist auch das die Omega-3-Fettsäuren zur Hauptmahlzeit mit eingenommen wer-



Selenoprotein	Abbreviation	Function	Sec location	Protein size
Glutathione peroxidase 1	GPx1	Cytosolic glutathione peroxidase	47	201
Glutathione peroxidase 2	GPx2	Gastrointestinal glutathione peroxidase	40	190
Glutathione peroxidase 3	GPx3	Plasma glutathione peroxidase	73	226
Glutathione peroxidase 4	GPx4	Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase	73	197
Glutathione peroxidase 6	GPx6	Olfactory glutathione peroxidase	73	221
Thioredoxin reductase 1	TR1, TrxR1, TxnRd1	Reduction of cytosolic thioredoxin	498	499
Thioredoxin/ glutathione reductase	TGR, TR2, TrxR3, TxnRd3	Testis-specific thioredoxin reductase	655	656
Thioredoxin reductase 3	TR3, TrxR2, TxnRd2	Reduction of mitochondrial thioredoxin and glutaredoxin	522	523
Methionine-R-sulfoxide reductase	MsrB1, SelR, SelX	Reduction of oxidized methionine residues	95	116
Selenophosphate synthetase 2	SPS2	Synthesis of selenophosphate	60	448
Iodothyronine deodinase 1	DI1, D1, Dio1	Thyroid hormone-activating iodothyronine deodinase	126	249
Iodothyronine deodinase 2	DI2, D2, Dio2	Tissue specific thyroid hormone-activating iodothyronine deodinase	133, 266	273
Iodothyronine deodinase 3	DI3, D3, Dio3	Tissue specific thyroid hormone-deactivating iodothyronine deodinase	144	278
Selenoprotein N	SelN, SEPN1, SepN	Putative role during muscle development	428	556
Selenoprotein P	SelP	Selenium transport	59, 300, 318, 330, 345, 352, 367, 369, 376, 378	381
15 kDa selenoprotein	Sep15	Putative role in quality control of protein folding in the ER	93	162
Selenoprotein M	SelM	Unknown	48	145
Selenoprotein K	SelK	Putative role in ER-associated degradation	92	94
Selenoprotein S	SelS, SEPS1, VIMP	Putative role in ER-associated degradation	188	189
Selenoprotein O	SelO	Unknown	667	669
Selenoprotein W	SelW, SEPW1	Unknown	13	87
Selenoprotein T	SelT	Unknown	36	182
Selenoprotein H	SelH	Unknown	38	116
Selenoprotein V	SelV	Unknown. Testis-specific expression	273	346
Selenoprotein I	SelI	Unknown	387	397



den, damit sie auch entsprechend durch den Körper aufgenommen werden können.

Selen in der onkologischen Behandlung

Selen wurde 1817 vom schwedischen Chemiker Jöns Jakob Berzelius entdeckt und galt fast 150 Jahre lang als für Menschen und Vieh giftig *[281]*. 1957 wurde jedoch der Nutzen von Selen für Menschen und andere Säugetiere in bahnbrechenden Studien von Klaus Schwartz und Calvin Foltz aufgedeckt *[282]*. Sie zeigten, dass Selen in der Nahrung Ratten vor Lebernekrose schützte. Selen hat eine funktionelle Bedeutung in den menschlichen biochemischen Abläufen in den Zellen in den Bereichen des zentralen Nervensystems, der männliche Fortpflanzungsbiologie, dem endokrinen System, den Muskelfunktionen, dem Herz-Kreislauf-System und der Immunität. Selen ist ein essenzielles Spurenelement, das biologische Funktionen unterstützt, indem es Bestandteil von Selenocystein (Sec) ist. Sec ist eine selenhaltige Aminosäure, die in Proteinen von Organismen aller drei Domänen des Lebens (Eukarya, Archaea und Bakterien) sowie in Viren vorkommt. Etwa die Hälfte aller Eukaryoten besitzt Selenoproteine, während nur etwa 25 % der Bakterien und 15 % der Archaeen diese Proteine während der Evolution bewahrt haben *[283, 284]*.

Bis zu 1 von 7 Menschen ist von einer unzureichenden Selenaufnahme über die Nahrung betroffen, und auch bei Nutztieren kann sie sich negativ auf die Gesundheit auswirken *[285]*.

Die Verfügbarkeit von Selen in der Nahrung wird durch Wechselwirkungen zwischen Boden und Pflanze gesteuert, aber die Mechanismen, die seine großflächige Verteilung im Boden bestimmen, sind weitgehend unbekannt.

Es gibt organisches und anorganisches Selen. Beim anorganischen Selen besteht die Gefahr der Akkumulation und somit der Überdosierung. Die Paranuss erhält sehr viel anorganisches Selen, sollte aber wegen der Radioaktivität, den Aflatoxinen und der Möglichkeit der Akkumulation nicht empfohlen werden. Eine kleine Gruppe von Proteinen enthält Selen als 21. proteinogene Aminosäure Selenocystein in ihrer Primärsequenz im aktiven Zentrum, z. B. die Glutathionperoxidasen, Thioredoxinreduktasen, Iodthyronin-Deiodinasen *[286]*.

Beim Menschen wurden 25 Selenoprotein-Gene identifiziert und experimentell verifiziert. Selen beeinflusst die Zellproliferation und den apoptotischen Zelltod in gesunden und malignen Zellen.

Unter den fünf Selenocystein-haltigen menschlichen Glutathionperoxidasen (GPx) wird GPx2, die sogenannte intestinale GPx, wie andere Selenoproteinperoxidasen als antioxidatives Protein angesehen *[287]*. Es wurde festgestellt, dass GPx2 die Apoptose beeinflusst und die Selbsterneuerung des Darmepithels reguliert *[288]*, wodurch GPx2 einen wichtigen Beitrag zu gesunden Darmepithelien leistet. GPx2 trägt durch seine Hochregulierung durch Nrf2/Keap1 *[289]* zur Entgiftung von Karzinogenen bei, was auch im Hinblick auf die Krebsprävention als vorteilhaft angesehen werden kann. Diese Rolle von GPx2 kann jedoch vom Stadium des Krebses abhängen, da auch eine Hochregulation von Nrf2-Zielen Leberkrebszellen einen antioxidativen Vorteil verschafft *[290]*.

Selen in der gynäkologischen Onkologie

An Brustkrebs erkranken schätzungsweise 2,3 Millionen Frauen global pro Jahr und es gibt global ca. 685.000 Todesfällen pro Jahr. Dies wird eine große gesundheitliche Herausforderung in den nächsten Jahrzehnten sein.

Ein niedriger Selenspiegel im Serum und eine veränderte Tumor-RNA-Expression bestimmter Selenoproteine sind mit einer schlechten Brustkrebsprognose verbunden. Die Expression von Selenoproteinen hängt stark von der Selenverfügbarkeit ab, daher kann zirkulierendes Selen mit der Expression von Tumor-Selenoproteinen interagieren *[291]*.

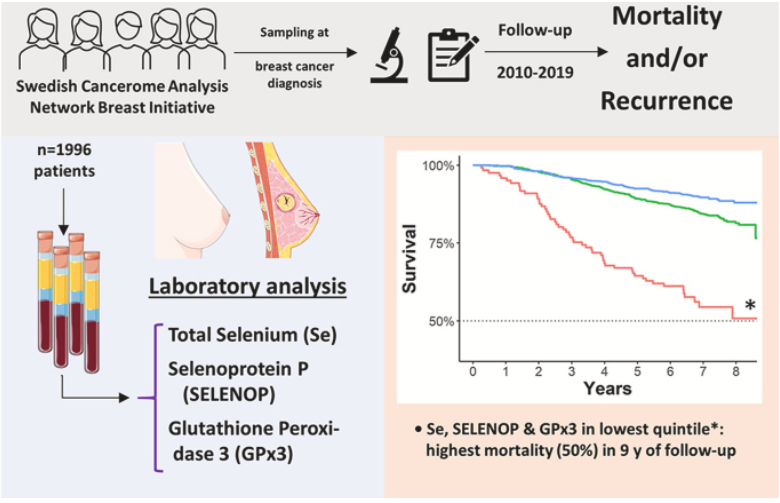
In mehreren großen epidemiologischen Studien wurde ein unabhängiger Zusammenhang zwischen geringer Nahrungsaufnahme oder marginalen Serumspiegeln von Se und einer ausgesprochen schlechten Prognose festgestellt *[292]*.

Eine marginale Se-Aufnahme mit niedrigen Serumkonzentrationen des Se-Transporters Selenoprotein P (SELENOP), führt zu einer suboptimalen systemischen Se-Versorgung *[293]*.

In der Niere führt das zu einer relativ geringen Biosynthese und Sekretion und damit zu einer geringeren Aktivität der Glutathionperoxidase 3 (GPx3) im Plasma. Dementsprechend wurden niedrige Serum-Se- und SELENOP-Konzentrationen sowie eine niedrige Serum-GPx3-Aktivität mit einem höheren Mortalitäts- und Rezidivrisiko nach der Diagnose Brustkrebs in Zusammenhang gebracht *[294]*.

In einer Studie mit 1.453 Patienten, die über 9 Jahre nachbeobachtet wurden, gleichzeitig drei komplementäre Biomarker des Se-Status (Gesamtserum-Se, SELENOP, GPx3) analysiert. Das Hauptziel bestand darin, festzustellen, ob der Zusammenhang zwischen der Tumor-RNA-Expression von Selenoproteingenen und der Brustkrebsprognose durch zirkulierende Se- und Selenoproteinwerte verändert wird. Die histopathologischen Informationen umfassten Tumorgröße, Seite der betroffenen Brust, histopathologischen Subtyp, histologischen Grad (Nottingham Histological Grade, NHG), Ki67-Expression, HER2-Expression, ER-Expression, PGR-Expression und Anzahl befallener Lymphknoten. Informationen zur Therapie umfassten den chirurgischen Eingriff an der Brust, an den Achsellymphknoten, die Anwendung von endokriner oder Immuntherapie, Bestrahlung oder Chemotherapie. Die Analyse der zirkulierenden Selenwerte und des Selenotranskriptoms von Brustkrebs ergab, dass Selen die Assoziationen der Expression von Typ-1-Deiodinase mit einer günstigen Prognose modifiziert (verstärkt). Aus mechanistischer Sicht trägt die Studie zu einem wachsenden Beweis für die Bedeutung von Schilddrüsenhormonen für das Fortschreiten von Krebs bei. Insbesondere die günstigen Auswirkungen von DIO1 und die gegensätzlichen Auswirkungen von DIO3 sprechen zusammen für eine günstige Wirkung der lokalen Schilddrüsenhormonwirkung im Gewebe.

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden drei komplementäre Biomarker für den Selenstatus im Serum in Bezug auf das Gesamtüberleben und das Wiederauftreten nach der Diagnose eines primär invasiven Brustkrebses untersucht *[295]*.



Das Ergebnis war: Drei verschiedene Serum-Biomarker des Selenstatus stehen in umgekehrter Beziehung zur Gesamtmortalität nach der Diagnose Brustkrebs. Eine geringere Glutathionperoxidase-3-Aktivität im Serum ist mit mehr Rückfällen nach Brustkrebs verbunden.

Patienten im untersten Quintil aller drei Serumbiomarker weisen eine besonders hohe Gesamtmortalität auf.

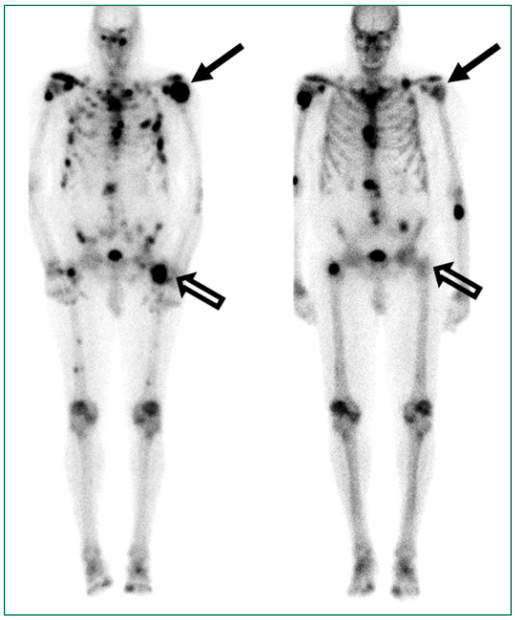
Der zusammengesetzte Biomarker des Se-Status übertraf bei der Vorhersage der Mortalität drei der wichtigsten Tumoreigenschaften:

- histologischen Nottingham-Grad
- die Tumorgröße
- die Anzahl der betroffenen Lymphknoten

Leider finden diese Ergebnisse noch keine Beachtung in den onkologischen Leitlinien.
In einer Studie von Mücke et al. *[296]* wurde untersucht, ob eine adjuvante Ergänzung mit Selen den Selenstatus verbessert und die Nebenwirkungen bei Patienten verringert, die wegen Cervix Ca und Endometrium Ca einer Strahlentherapie (RT) unterzogen wurden. Die Patientinnen wurden randomisiert und erhielten während der Strahlentherapie 500 ug anorganische Selen und an die therapiefreien Tagen 300 ug. Die Ergebnisse zeigten, dass die Nebenwirkungsrate deutlich niedriger waren bei Patientinnen mit Gabe von anorganischem Selen. In der Langzeitbeobachtung konnte sogar ein tendenziell besseres Überleben gezeigt werden, jedoch nicht statistisch relevant.
Das anorganische Selen wird im Gegensatz zum organischen Selen anders verstoffwechselt. Der Hauptunterschied besteht darin, dass der Stoffwechsel von Selenit den Zellen ein wichtiges Antioxidans, Glutathion (GSH), entzieht und zur Bildung von Superoxid führt, einem hochreaktiven und toxischen Radikal, das zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führt.
In einer Phase-1-Studie wurde Patienten mit einem Prostata Ca 33 mg Natriumselenit vor der Strahlentherapie gegeben mit einer guten Verträglichkeit. Da Natriumselenit GSH abbaut und beim Metabolisieren Superoxidradikale erzeugt, hat es das Potenzial, mehrere Tumorarten strahlensensibilisieren zu können *[296]*.
Patient Nr. 2, ein 76-jähriger Mann mit disseminiertem Prostatakarzinom, der Natriumselenit in Kombination mit Strahlentherapie gegen Metastasen in der linken Schulter und der linken Hüfte erhielt. Tc-99 m MDP-Knochenscans vor (A) und 15 Monate nach (B) der Behandlung zeigen eine nahezu vollständige Remission in der linken Hüfte (offene Pfeile) und eine teilweise Remission in der linken Schulter (Pfeile).

Fazit:

- 1 Milliarde Menschen leiden an einem Selendefizit.
- Selen ist eine essenzieller Mikronährstoff, der viele Funktionen intra- und extrazellulär hat.
- Onkologische Patienten sollte immer gemessen, am besten eignet sich hierfür Vollblutanalyse.
- Der Normwert in Deutschland wird zwischen 100 und 140 ug angegeben, der funktionelle Bereich liegt zwischen 160 und 230 ug.

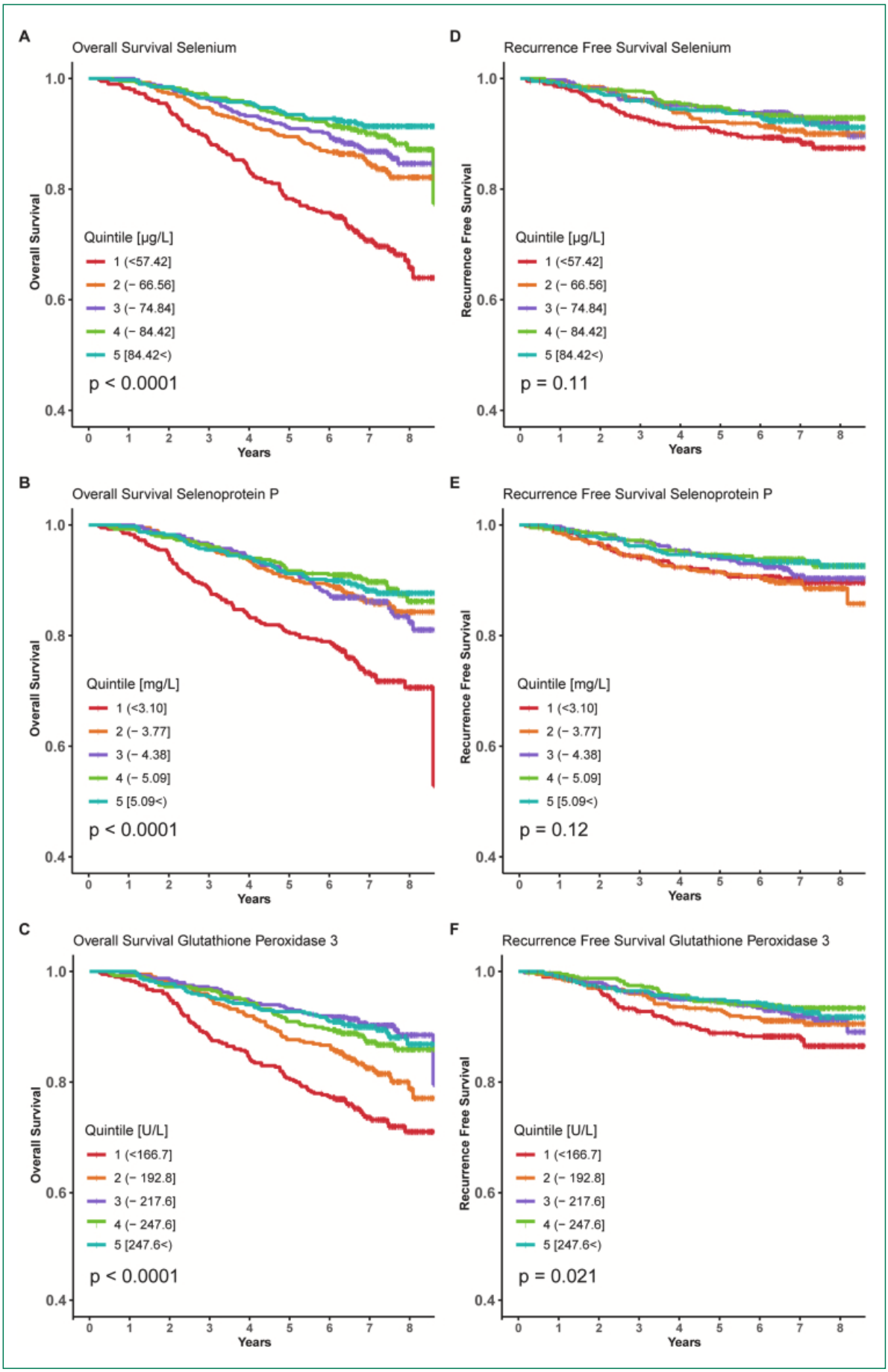


- Es sollte nur anorganisches Selen, Natriumselenit, verwendet werden.
- Es gibt unter der Gabe von Selen keine Interaktionen mit den Therapeutika.
- keine Einnahme von Paranüssen
- Empfohlene Dosierung: An den Therapietagen mind. 1.000 ug/d 1 h vor Beginn der Therapie, an therapiefreien Tagen 300 ug/d.

Zusammenfassung:

Daraus leiten sich eine Vielzahl kausaler Handlungsmöglichkeiten ab:

1. Es lohnt sich, den Verzehr von Zucker, Süßstoffen, leeren kurzkettigen Kohlenhydraten, Süßgetränken, ultraverarbeiteten und konservierten Lebensmitteln, versteckten Zuckern (nach Robert Lustig 56 Arten) und Fruchtzucker zu reduzieren *[121, 122]*.
2. Im Spektrum therapeutischer Maßnahmen bieten Ernährungsmedizinische Strategien mit Natural Eating & Glycoplan; d.h. z.B. Gemüse, Kohl, Kräuter, Salate, Gewürze, Pilze, Nüsse, Mandeln, Beeren, Buchweizen, Hirse, Amaranth, Quinoa, Ziegen- und Schafprodukte mannigfaltige Alternativen *[123, 124]*.
3. Die individualisierte personalisierte Supplementation entsprechender Defizite im Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel, im Profil der Vitamine und Mineralstoffe und Omega-3 Fettsäuren kann weitreichende Hilfe zu Selbstregulation und Reparatur bieten *[125, 126]*.
4. Eine Stärkung der Darmgesundheit ist möglich mit phasenweisem Aussetzen von Gluten, Soja, Kuhmilchprodukten und Fruchtzucker –


A
Overall Survival Selenium
Overall Survival
Years
Quintile [µg/L]
1 (<57.42]
2 (− 66.56]
3 (− 74.84]
4 (− 84.42]
5 [84.42<)
p < 0.0001
D
Recurrence Free Survival Selenium
Recurrence Free Survival
Years
Quintile [µg/L]
1 (<57.42]
2 (− 66.56]
3 (− 74.84]
4 (− 84.42]
5 [84.42<)
p = 0.11
B
Overall Survival Selenoprotein P
Overall Survival
Years
Quintile [mg/L]
1 (<3.10]
2 (− 3.77]
3 (− 4.38]
4 (− 5.09]
5 [5.09<)
p < 0.0001
E
Recurrence Free Survival Selenoprotein P
Recurrence Free Survival
Years
Quintile [mg/L]
1 (<3.10]
2 (− 3.77]
3 (− 4.38]
4 (− 5.09]
5 [5.09<)
p = 0.12
C
Overall Survival Glutathione Peroxidase 3
Overall Survival
Years
Quintile [U/L]
1 (<166.7]
2 (− 192.8]
3 (− 217.6]
4 (− 247.6]
5 [247.6<)
p < 0.0001
F
Recurrence Free Survival Glutathione Peroxidase 3
Recurrence Free Survival
Years
Quintile [U/L]
1 (<166.7]
2 (− 192.8]
3 (− 217.6]
4 (− 247.6]
5 [247.6<)
p = 0.021

bei gleichzeitiger Einnahme von entsprechenden Präbiotika und Probiotika *[127]*.

5. Stoffwechsel- und redoxregulierende, insulinunabhängige, Darm-Immun-Gehirn-Achsen balancierende therapeutische Monosaccharide können den Immunmetabolismus in die Homöostase der gesunden Zellen fördern und einer Sarkopenie entgegenwirken *[128, 129]*. Über die speziellen „Glykan-Antennen" können darüber hinaus Metastasierungswege gehemmt werden *[130]*.
6. Die Stützung des physiologischen antioxidativen Schutzorchesters mit Selen, Zink, Magnesium usw. *[131]*
7. Die Stärkung der gesunden Mitochondrien (Energiekraftwerke und immunologische Instanz gleichermaßen) für die Regeneration der Immunmetabolismus: NADH, NAD^+, Coenzym Q10, Carnitin, Butyrat und MCT können hilfreiche Unterstützungen leisten *[132–135]*.
8. Hyperbarer Sauerstoff und eine Ozontherapie kann den Energiestoffwechsel der gesunden Zellen stärken, das Microenvironment der Tumorzellen regulieren und den anaeroben Vergärungsstoffwechsel der Tumorzellen mit erhöhten Konzentrationen von Sauerstoff unter Druck setzen *[136, 137]*.
9. Gezieltes Muskeltraining, Galileotraining, Muskel-Faszien-Längentraining mit KID und HIT unter Anleitung bietet auch während Chemotherapie und Bestrahlung große positive Effekte *[138]*. Mehrere dadurch ausgeschütteten Myokine können über verschiedene Mechanismen direkte Anticancer Wirkungen entfalten und zudem über den Stoffwechsel und das Microevironment den Krebszellen ihr Milieu entziehen *[139, 140]*
10. Die Berücksichtigung und Stoffwechselsanierung des Microenvironments von Tumoren, der bindegewebigen ECM Raum, wirkt sich nicht nur äußerst förderlich auf die pH Wert Redoxsysteme, gegen Inflammation, Schmerzen und Energiehaushaltsstörungen aus, sondern kann wesentliche Mechanismen gegen Krebs entfalten *[141]*.
11. Die Förderung von Schlaf, Schlafarchitektur und Innerem Rhythmus hilft innerhalb einer Vielzahl regulativer und reparativer Mechanismen. Entscheidend sind hier: Melatonin, Ashwagandha, Triphala und die B-Vitamine *[142, 143]*.
12. Ein Spektrum von Phytopharmaka und molekularen Natursubstanzen wie Curcumin, Reishi, Boswellia, Artemisia, Cordyceps, Triphala, Helmkraut, Grünteeextrakte, Indol-3-Carbinol, Myrobalan, Mistel, Ashwagandha, Trans-Resveratrol, Quercetin… können starke krebszellhemmende Wirkungen entfalten, körpereigene Krebsschutzsysteme wieder in Gang bringen und zudem über epigenetische Wirkspektren die Entwicklung von Krebs hemmen sowie DNA-Reparaturprozesse aktivieren.

Durch neue Formulierungen (wie z. B. Cordyceps und Curcuma in lipo-lyophilisierten Schmelztabletten) kann deren Bioverfügbarkeit und somit Wirksamkeit noch weiter erhöht werden. Angesichts des derzeitigen Tsunami an Krebserkrankungen sollten diese Konzepte der breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Dr. med. Matthias Kraft
Grütstrasse 55
8802 Kilchberg | Schweiz
kraftmatthias@web.de

Dr. med. Kurt Mosetter
Obere Laube 44
78462 Konstanz | Deutschland
kurt@mosetter.de
www.myoreflex.de

Univ. Prof. Dr. rer. nat. Florian Überall
Franz-Stockmayer-Straße 30A
6419 Telfs | Österreich
info@florianueberall.at
WWW.florianueberall.at

Dr. med. Olaf Katzler
Schäferkampsallee 34
20357 Hamburg | Deutschland
katzler@mammazentrum-hamburg.de
www.mammazentrum-hamburg.de

Literatur

[1] Islami F, Marlow EC et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, 2019 CA Cancer J Clin. 2024 74:405-432

[2] Robert Koch-Institut / Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Dr. Peter Kaatsch, Dr. Claudia Spix, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Stefan Hentschel, Dr. Sabine Luttmann, Christa Stegmaier: Krebs in Deutschland 2011/2012

[3] Calle E. E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nature reviews. Cancer 2004 4:579–591

[4] *Romaguera D., Vergnaud A.C. et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. The American journal of clinical nutrition, 2012 96:150–163.*

[5] *WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. 2000 Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/42330*

[6] *Jährliche Krebsneuerkrankungen und Todesfälle aufgrund von Krebs nach Geschlecht 2022. Veröffentlicht von Rainer Radtke, 06.11.2024. https://de.statista.com*

[7] *Islami F., Goding Sauer A et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. CA: a cancer journal for clinicians, 2018 68:31–54.*

[8] *Yang L., Li A. et al. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. Signal transduction and targeted therapy 2023 8:35*

[9] *Kong C., Liang, L. et al. Integrated metagenomic and metabolomic analysis reveals distinct gut-microbiome-derived phenotypes in early-onset colorectal cancer. Gut 2023 72:1129–1142*

[10] *Waghela B. N., Vaidya F. U. et al.. AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer. Molecular and cellular biochemistry 2021 476(2): 585–598.*

[11] *Belachew E. B., Sewasew D. T. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Positive Breast Cancer. Frontiers in endocrinology 2021 12:599586.*

[12] *Scalia P., Giordano A. et al. Isoform- and Paralog-Switching in IR-Signaling: When Diabetes Opens the Gates to Cancer. Biomolecules 2020 10:1617.*

[13] *Sohrab S. S., Raj R. et al. Chronic Inflammation's Transformation to Cancer: A Nanotherapeutic Paradigm. Molecules (Basel, Switzerland) 2023 28:4413*

[14] *Liu Y., Sun Y. et al. An Overview: The Diversified Role of Mitochondria in Cancer Metabolism. International journal of biological sciences 2023 19(3):897–915*

[15] *Jelic M. D., Mandic A. D. et al. Oxidative stress and its role in cancer. Journal of cancer research and therapeutics 2021 17(1):22–28*

[16] *Dai S., Mo, Y. Chronic Stress Promotes Cancer Development. Frontiers in oncology 2020 10:1492*

[17] *Cordova M. J., Riba M. B., Spiegel, D. Post-traumatic stress disorder and cancer. The lancet. Psychiatry 2017 4(4):330–338*

[18] *Rusin, A., Seymour, C. et al. Commonalities in the Features of Cancer and Chronic Fatigue Syndrome (CFS): Evidence for Stress-Induced Phenotype Instability?. International journal of molecular sciences 2022 23(2):691*

[19] *Shang, Q., Yu X. et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: A new strategy for tumor immunotherapy. Biomedicine & pharmacotherapy 2024 170:115976*

[20] *Lee, N. W. et al. Air-polluted environmental heavy metal exposure increase lung cancer incidence and mortality: A population-based longitudinal cohort study. The Science of the total environment 2022 810:152186*

[21] *Kerr J., Anderson C., Lippman S. M. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. The Lancet. Oncology 2017 18(8):e457–e471*

[22] *Wei L., Wu Z., Chen Y. Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids-an update. Cancer letters 2022 526:193–204*

[23] *Vega O. M., Abkenari S. et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Lung Cancer: nutrition or Pharmacology? Nutrition and cancer 2021 73(4):541–561*

[24] *Jiang B., Zhang J. et al. Filamentous GLS1 promotes ROS-induced apoptosis upon glutamine deprivation via insufficient asparagine synthesis. Molecular cell 2022 82(10):1821–1835.e.*

[25] *Sheeley M. P., Andolino, C. et al. Vitamin D regulation of energy metabolism in cancer. British journal of pharmacology 2022 179(12):2890–2905*

[26] *Yang C. S., Luo P. et al.. Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. Molecular carcinogenesis 2020 59(4):365–389*

[27] *Schöttker B., Holleczek B. et al. Strong associations of serum selenoprotein P with all-cause mortality and mortality due to cancer, cardiovascular, respiratory and gastrointestinal diseases in older German adults. European journal of epidemiology 2024 39(2):121–136*

[28] *Peng F., Lu J. et al. Oncogenic fatty acid oxidation senses circadian disruption in sleep-deficiency-enhanced tumorigenesis. Cell metabolism 2024 36(7):1598–1618.e11*

[29] *Reiter R. J., De Almeida Chuffa L. G. et al. Melatonin and vitamin D as potential synergistic adjuvants for cancer therapy (Review). International journal of oncology 2024 65(6):114*

[30] *Wong-Rolle A., Wei H. K. et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer. Protein & cell 2021 12(5):426–435*

[31] *Seyfried T. N., Flores R. E. et al. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. Carcinogenesis 2014 35(3):515–527*

[32] *Pavlova N. N., Zhu J., Thompson C. B. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. Cell metabolism 2022 34(3):355–377*

[33] *Zhang A. M. Y., Wellberg E. A. et al. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. Diabetes & metabolism journal 2021 45(3):285–311*

[34] *Muthyalaiah Y. S., Jonnalagadda B. et al.. Impact of Advanced Glycation End products (AGEs) and its receptor (RAGE) on cancer metabolic signaling pathways and its progression. Glycoconjugate journal 2021 38(6):717–734*

[35] *Ortmayr K., Dubuis S., Zampieri M. Metabolic profiling of cancer cells reveals genome-wide crosstalk between transcriptional regulators and metabolism. Nature communications 2019 10(1):1841*

[36] *Sharma A. K., Sharma V. R. et al. Advanced Glycation End Products (AGEs), Glutathione and Breast Cancer: Factors, Mechanism and Therapeutic Interventions. Current drug metabolism 2019 20(1):65–71*

[37] *Pan D., Guo J. et al. Association of the controlling nutritional status score with all-cause mortality and cancer mortality risk in patients with type 2 diabetes: NHANES 1999-2018. Diabetology & metabolic syndrome 2023 15(1):175*

[38] *Silbernagel G., Grammer T. B. et al. Glycated hemoglobin predicts all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in people without a history of diabetes undergoing coronary angiography. Diabetes care 2011 34(6):1355–1361.*

[39] *Peila R., Roha T. E. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and Risk of Cancer in the UK Biobank Study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2020 29(6):1107–1119*

[40] *Hart G. W. Nutrient regulation of signaling and transcription. The Journal of biological chemistry 2019 294(7):2211–2231*

[41] *Krisanits B. A., Woods P. et al. Non-enzymatic glycoxidation linked with nutrition enhances the tumorigenic capacity of prostate cancer epithelia through AGE mediated activation of RAGE in cancer associated fibroblasts. Translational oncology 2022 17:101350*

[42] *Scott E., Hodgson K. et al. Upregulation of GALNT7 in prostate cancer modifies O-glycosylation and promotes tumour growth. Oncogene 2023 42(12):926–937*

[43] *Stanczak M. A., Rodrigues Mantuano N. et al. Targeting cancer glycosylation repolarizes tumor-associated macrophages allowing effective immune checkpoint blockade. Science translational medicine 2022 14(669):eabj1270*

[44] *Goyette M. A., Stevens L. E. et al. Cancer-stromal cell interactions in breast cancer brain metastases induce glycocalyx-mediated resistance to HER2-targeting therapies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2024 121(20):e2322688121.*

[45] *Stewart N., Daly J. et al. The glycoimmune checkpoint receptor Siglec-7 interacts with T-cell ligands and regulates T-cell activation. The Journal of biological chemistry 2024 300(2):105579*

[46] *White J. Sucrose, HFCS, and Fructose: History, Manufacture, Composition, Applications, and Production 2014 pp. 13–33. Humana Press, New York, NY.*

[47] *Jung S, Bae H et al. Dietary fructose and fructose-induced pathologies. Annu Rev Nutr 2022 42:45–66*

[48] *Bode J, Empie M., Brenner K. Evolution of high fructose corn syrup within the sweeteners industry. In Fructose, High Fructose Corn Syrup, Sucrose and Health (JM Rippe, ed.), 2014 pp. 137–148. Springer, New York, NY.*

[49] *Parker K, Salas M & Nwosu V High fructose corn syrup: production, uses and public health concerns. Biotechnol Mol Biol Rev (2011) 5, 71–78*

[50] *Elliott SS, Keim NL et al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. Am J Clin Nutr. (2002) 76:911–22.*

[51] *Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. Am J Clin Nutr. 2004 79:537–43*

[52] *Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. The toxic truth about sugar. Nature. 2012 482:27–9.*

[53] *Ting KKY. Fructose overconsumption-induced reprogramming of microglia metabolism and function. Front Immunol 2024 15:1375453*

[54] *Goodman BE Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. Adv Physiol Educ 2010 34:44–53*

[55] *Holmes R. Carbohydrate digestion and absorption. J Clin Pathol 1971 s3-5:10–13*

[56] *Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. Pflugers Arch 2020 472:1207–1248*

[57] *Chen L, Tuo B et al. Regulation of intestinal glucose absorption by ion channels and transporters. Nutrients 2016 8:43.*

[58] *Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 2011 91:733–794.*

[59] *Hediger MA, Rhoads DB Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. Physiol Rev 1994 74:993–1026*

[60] *Kellett GL, Brot-Laroche E et al. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. Annu Rev Nutr 2008 28:35–54*

[61] *Mueckler M, Thorens B The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Asp Med 2013 34:121–138*

[62] *Uldry M, Ibberson M et al. GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter. FEBS Lett 2002 524:199–203*

[63] *Kellett GL, Brot-Laroche E Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. Diabetes 2005 54:3056–3062*

[64] *Kellett GL The facilitated component of intestinal glucose absorption. J Physiol 2001 531:585–595*

[65] *Burant CF, Takeda J et al. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. J Biol Chem 1992 267:14523–14526*

[66] *Kane S, Seatter MJ et al. Functional studies of human GLUT5: effect of pH on substrate selection and an analysis of substrate interactions. Biochem Biophys Res Commun 1997 238:503–505*

[67] *Blakemore SJ, Aledo JC et al. The GLUT5 hexose transporter is also localized to the basolateral membrane of the human jejunum. Biochem J 1995 309:7–12*

[68] *Alam YH, Kim R, Jang C Metabolism and health impacts of dietary sugars. J Lipid Atheroscler 2022 11:20–38*

[69] *Dashty M A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. Clin*

[Biochem 2013 46:1339–1352

[70] *Frey PA The Leloir pathway: a mechanistic imperative for three enzymes to change the stereochemical configuration of a single carbon in galactose. FASEB J 1996 10:461–470*

[71] *Heinz F, Lamprecht W, Kirsch J Enzymes of fructose metabolism in human liver. J Clin Invest 1968 47:1826–1832*

[72] *Tappy L., Lê K-A. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. Physiol Rev 2010 90:23–46*

[73] *Lim JS, Mietus-Snyder M. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010 7: 251–264*

[74] van den Berghe G, Bronfman M et al. The mechanism of adenosine triphosphate depletion in the liver after a load of fructose. A kinetic study of liver adenylate deaminase. Biochem J 1977 162:601–609
[75] Johnson RJ, Nakagawa T. et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. Diabetes 2013 62:3307–3315
[76] Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. J Biol Chem 2012 287:40732–40744
[77] Zhao S, Jang C et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. Nature 2020 579:586–591
[78] Bizeau ME, Pagliassotti MJ Hepatic adaptations to sucrose and fructose. Metabolism 2005 54:1189–1201
[79] Jang C, Hui S et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids. Cell Metab 2018 27:351–361.e3
[80] Rajas F, Bruni N et al. The glucose-6 phosphatase gene is expressed in human and rat small intestine: regulation of expression in fasted and diabetic rats. Gastroenterology 1999 117:132–139
[81] Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. Nutrients 2017 8:43
[82] Jang C, Wada S et al The small intestine shields the liver from fructose-induced steatosis. Nat Metab 2020 2:586–593
[83] Zhang C, Li L et al. Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia. Biomed Pharmacother 2020 131:10795
[84] Warburg O. The metabolism of carcinoma cells1. J Cancer Res. 1925 9:148–63
[85] Warburg O, Wind F, Negelein E. Über den Stoffwechsel von Tumoren im Körper. Klinische Wochenschrift 1926 5:829–32
[86] Nam M, Xia W et al. Glucose limitation protects cancer cells from apoptosis induced by pyrimidine restriction and replication inhibition. Nat Metab 2024 16:2338-2353
[87] Warburg O. On the origin of cancer cells. Science 1956 123:309–14
[88] Vander Heiden MG, Cantley LC et al. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science 2009 324:1029-33
[89] Gonzalez JT, Betts JA. Dietary Fructose Metabolism by Splanchnic Organs: Size Matters. Cell Metab 2018 27:483-485
[90] Bian Z, Zhang J. et al. LncRNA-FEZF1-AS1 promotes tumor proliferation and metastasis in colorectal cancer by regulating PKM2 signaling. Clin Cancer Res. 2018 24:4808–19.
[91] Kuo CC, Ling HH et al. Metastatic colorectal cancer rewrites metabolic program through a glut3-YAP-dependent signaling circuit. Theranostics 2019 9:2526–40
[92] Shen C, Xuan B et al. m6A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression. Mol Cancer 2020 19:72
[93] Ji Y, Yang C et al. Adenylate kinase hCINAP determines self-renewal of colorectal cancer stem cells by facilitating LDHA phosphorylation. Nat Commun. 2017 8:15308
[94] Shen Z, Li Z et al. GLUT5-KHK axis-mediated fructose metabolism drives proliferation and chemotherapy resistance of colorectal cancer. Cancer Lett. 2022 534:215617.
[95] Włodarczyk J, Włodarczyk M et al. Blockade of fructose transporter protein GLUT5 inhibits proliferation of colon cancer cells: proof of concept for a new class of anti-tumor therapeutics. Pharmacol Rep. 2021 73:939–45
[96] Pan R, Liu J et al. Causal links of human serum metabolites on the risk of prostate cancer: insights from genome-wide Mendelian randomization, single-cell RNA sequencing, and metabolic pathway analysis. Front. Endocrinol. 2024 15:1443330
[97] Chen WL, Jin X et al. GLUT5-mediated fructose utilization drives lung cancer growth by stimulating fatty acid synthesis and AMPK/mTORC1 signaling. JCI Insight. 2020 5
[98] Weng Y, Fan X et al. SLC2A5 promotes lung adenocarcinoma cell growth and metastasis by enhancing fructose utilization. Cell Death Discovery 2018 4:38
[99] Zhang Y, Yu X et al. Dietary fructose-mediated adipocyte metabolism drives antitumor CD8(+) T cell responses. Cell Metab. 2023 35:2107–18.e6.
[100] Jiang Y, Pan Y et al. Asucrose-enriched diet promotes tumorigenesis in mammary gland in part through the 12-lipoxygenase pathway. Cancer Res. 2016 76:24–9
[101] Zamora-Leon SP, Golde DW et al. Expression of the fructose transporter GLUT5 in human breast cancer. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1996 93:1847–52.
[102] Fan X, Liu H et al. Increased utilization of fructose has a positive effect on the development of breast cancer. PeerJ. 2017 5:e3804.
[103] Chan KK, Chan JYW et al. Inhibition of cell proliferation in human breast tumor cells by antisense oligonucleotides against facilitative glucose transporter 5. J Cell Biochem. 2004 93:1134–42
[104] Monzavi-Karbassi B, Hine RJ et al. Fructose as a carbon source induces an aggressive phenotype in MDA-MB-468 breast tumor cells. Int J Oncol. 2010 37:615–22
[105] Kim J, Kang J et al. Ketohexokinase-A acts as a nuclear protein kinase that mediates fructose-induced metastasis in breast cancer. Nat Commun. 2020 11:5436
[106] Chen W-L, Wang Y-Y et al. Enhanced fructose utilization mediated by SLC2A5 is a unique metabolic feature of acute myeloid leukemia with therapeutic potential. Cancer Cell. 2016 30:779–91
[107] Jeong S, Savino AM et al. High fructose drives the serine synthesis pathway in acute myeloid leukemic cells. Cell Metab. 2021 33:145–59.e6.
[108] Carreño DV, Corro NB et al. Dietary fructose promotes prostate cancer growth. Cancer Res. 2021 81:2824–32
[109] Liu H, Huang D et al. Fructose induces transketolase flux to promote pancreatic cancer growth. Cancer Res. 2010 70:6368–76

[110] *Su C, Li H, Gao W. GLUT5 increases fructose utilization and promotes tumor progression in glioma. Biochem Biophys Res Commun. 2018 500:462–9.*

[111] *Gao W, Li N et al. Ketohexokinase is involved in fructose utilization and promotes tumor progression in glioma. Biochem Biophys Res Commun. 2018 503:1298–306*

[112] *Li X, Qian X. et al. A splicing switch from ketohexokinase-C to ketohexokinase-A drives hepatocellular carcinoma formation. Nat Cell Biol. 2016 18:561–71*

[113] *Tee SS, Kim N et al. Ketohexokinase-mediated fructose metabolism is lost in hepatocellular carcinoma and can be leveraged for metabolic imaging. Sci Adv. 2022 8:eabm7985*

[114] *Ishimoto T, Lanaspa MA et al. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. Proc Natl Acad Sci. 2012 109:4320–5.*

[115] *Syamprasad NP, Jain S et al. AKR1B1 drives hyperglycemia-induced metabolic reprogramming in MASLD associated hepatocellular carcinoma. JHEP Rep. 2024 6:100974*

[116] *Zhou P, Chang WY et al. High dietary fructose promotes hepatocellular carcinoma progression by enhancing O GlcNAcylation via microbiota-derived acetate. Cell Metab. 2023 35:1961–75.e6*

[117] *Vásquez Martínez IP, Pérez-Campos E et al. O-GlcNAcylation: Crosstalk between Hemostasis, Inflammation, and Cancer. Int J Mol Sci. 2024 25:9896*

[118] *Huang X, Fang J et al. IL-6/STAT3 axis activates glut5 to regulate fructose metabolism and tumorigenesis. Int J Biol Sci. 2022 18:3668-75.*

[119] *Singh N, Baby D et al. Inflammation and cancer. Ann Afr Med. (2019) 18:121–6*

[120] *Fowle-Grider R, Rowles JL et al. Dietary fructose enhances tumour growth indirectly via interorgan lipid transfer. Nature. 2024 636:737-744*

[121] *Seyfried, T. N., Flores, R. E. et al. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. Carcinogenesis, 2014 35(3):515–527*

[122] *Pavlova N. N., Zhu J. et al. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. Cell metabolism 2022 34(3):355–377*

[123] *Klement R. J., Pazienza, V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2019 55(4):84*

[124] *Zhu H., Bi D. et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. Signal transduction and targeted therapy 2022 7(1):11*

[125] *Ngo B., Van Riper J. M. et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. Nature reviews. Cancer 2019 19(5):271–282.*

[126] *Ninomiya S., Nakamura N. et al. Low Levels of Serum Tryptophan Underlie Skeletal Muscle Atrophy. Nutrients 2020 12(4):978.*

[127] *Yadav M. K., Kumari I. et al.. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. Applied microbiology and biotechnology, (2022)106(2), 505–521*

[128] *Homolak J., Babic Perhoc, A. et al. The Effect of Acute Oral Galactose Administration on the Redox System of the Rat Small Intestine. Antioxidants (Basel, Switzerland) 2021 11(1):37*

[129] *Homolak J., Babic Perhoc, A. et al. D-galactose might mediate some of the skeletal muscle hypertrophy-promoting effects of milk-A nutrient to consider for sarcopenia?. BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology 2024 46(2):e2300061*

[130] *Isenberg J., Stoffel B. et al. Liver lectin blocking with D-galactose to prevent hepatic metastases in colorectal carcinoma patients. Anticancer research 1997 17(5B):3767–3772*

[131] *Razaghi A., Poorebrahim M. et al. Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. European journal of cancer (Oxford, England:1990) 2021 155:256–267*

[132] *Missiroli S., Perrone M. et al. Cancer metabolism and mitochondria: Finding novel mechanisms to fight tumours. EBioMedicine 2020 59:102943*

[133] *Beltrà M., Pöllänen N. et al. NAD+ repletion with niacin counteracts cancer cachexia. Nature communications 202314(1):1849*

[134] *Choi D. NADH-Reductive Stress in Cancer Cell Proliferation. Molecules and cells 2023 46(8):473–475*

[135] *Kraft M., Kraft K. et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)--a randomized multicentre trial. Nutrition journal 2012 11:52*

[136] *Xiong Y., Yong Z. et al. Hyperbaric Oxygen Activates Enzyme-Driven Cascade Reactions for Cooperative Cancer Therapy and Cancer Stem Cells elimination. Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany) 2023 10(21):e2301278*

[137] *Yanchu L, Rong P et al. Ozone therapy for high-grade glioma: an overview. Front Oncol. 2023 13:1161206*

[138] *Schönsteiner S. S., Bauder Mißbach H. A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises. Experimental hematology & oncology 2017 6:5*

[139] *Huang Q., Wu M. et al. Muscle-to-tumor crosstalk: The effect of exercise-induced myokine on cancer progression. Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer 2022 1877(5):188761*

[140] *Roy P., Chowdhury S., Roy H. K. Exercise-induced myokines as emerging therapeutic agents in colorectal cancer prevention and treatment. Future oncology (London, England) 2018 14(4):309–312*

[141] *Poff A., Koutnik A. P., et al. Targeting the Warburg effect for cancer treatment: Ketogenic diets for management of glioma. Seminars in cancer biology 2019 56, 135–148*

[142] *Kraft M., Mosetter K. Melatonin, das Mikrobiom und die Ernährung – eine „Star Alliance"? OM & E 2024 189: F36-39*

[143] *Li Y., Li S. et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. Oncotarget, 2017 8(24):39896–39921.*

[144] Kraft M. Sekundäre Pflanzenstoffe in der Prävention von Krebserkrankungen - von der Zelle zum Organismus OM&E 2020, 173
[145] Kraft M. L-Carnitin – Therapeutische Optionen in der Medizin mit besonderem Fokus auf Tumorerkrankungen OM&E 2021 SH 120
[146] Kraft M., Pfeifer B. Metformin in der Krebstherapie. Der Onkologe, 2021 Forum Onkologie
[147] Kraft M. Stellenwert der hochdosierten intravenösen Vitamin-C-Gabe in der Tumortherapie. OM&E 2023, SH 130
[148] Kraft M., Mosetter K. Stellenwert von Cordycepin in der Tumortherapie und bei SARS-CoV-2. OM&E 2023, 184
[149] Kraft M., Pfeifer B. Indol-3-Carbinol – ein Blockbuster in der Prävention und Behandlung von Brustkrebs? Onkologe, 5/2023, 25-32
[150] Kraft M., Pfeifer B. Vertiefende Betrachtungen zur Entstehung, Ausbreitung und Metastasierung von Krebs. Onkologe, 5/2023, Suppl. 1
[151] Kraft M., Pfeifer B. Langzeitüberleben mit metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Onkologie heute 8/2023, 1-7
[152] Kraft M. Hyperthermie – was ist relevant bei der Tumortherapie? Gynäkologie & Geburtshilfe, 2023; 28(4), 48-50
[153] Kraft M., Mosetter K. Melatonin – nur ein Schlafhormon, oder doch mehr? OM&E 2024, 186
[154] Kraft M., Mosetter K., Pfeifer B. Melatonin in der Tumortherapie – eine Option? OM&E 2024, 187
[155] Kraft M. Artemisinin und dessen Derivate in der Krebstherapie: nur Ferroptose oder doch mehr? OM&E 2022, 181
[156] Kraft M. Veränderung der Tumormikroumgebung (TME) im Rahmen einer Hyperthermie. OM&E 2023, 183
[157] Bocci V. Mistletoe (viscum album) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review. Biol Regul Homeost Agents 1993 7(1):1
[158] Ganguly C., Das S. Plant lectins as inhibitors of tumos growth and modulations of host immune response. Chemotherapy 1994 40: 272-278
[159] Boneberg E. M., Hartung TMistletoe Lectin-1 Increases Tumor Necrosis Factor-α Release in Lipopolysaccharide-Stimulated Whole Blood via Inhibition of Interleukin-10 Production. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2001 298(3): 996-999
[160] Beuth J, Stoffel B et al. Mistellektin-1 Neue therapeutische Perspektiven in der Onkologie. Onkologie 1995 18 (suppl 1):36-40
[161] Knezovic A., Osmanovic Barilar J. Glucagon-like peptide-1 mediates effects of oral galactose in streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. Neuropharmacology 2018 135:48-62
[162] Homolak J., Babic Perhoc A. Is Galactose a Hormetic Sugar? An Exploratory Study of the Rat Hippocampal Redox Regulatory Network. Molecular nutrition & food research, 2021 65(21):e2100400.
[163] Banik S. M., Pedram K. et al. Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins. Nature, 2020 584(7820), 291–297.
[164] Skolik R. A., Solocinski, J. et al. Global changes to HepG2 cell metabolism in response to galactose treatment. American journal of physiology. Cell physiology, 2021 320(5): C778–C793.
[165] Sharif Swallah M., Bondzie-Quaye P. et al. Potentialities of Ganoderma lucidum extracts as functional ingredients in food formulation. Food research international (Ottawa, Ont.) 2023 172:113161.
[166] Zhang J., Tang Q. et al. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from Ganoderma lucidum. Life sciences 2002 71(6):623–638.
[167] Swallah M. S., Bondzie-Quaye P. Therapeutic potential and nutritional significance of Ganoderma lucidum - a comprehensive review from 2010 to 2022. Food & function 2023 14(4):1812–1838.
[168] Batra P, Sharma AK et al. Probing Lingzhi or Reishi medicinal mushroom Ganoderma lucidum (higher Basidiomycetes): a bitter mushroom with amazing health benefits. Int J Med Mushrooms. 2013 15(2):127-43.
[169] Popović V, Živković J. et al. Mycotherapy of cancer: an update on cytotoxic and antitumor activities of mushrooms, bioactive principles and molecular mechanisms of their action. Curr Top Med Chem. 2013 13 (21):2791-806.
[170] Sun L. X., Li W. D. et al. Protection against lung cancer patient plasma-induced lymphocyte suppression by Ganoderma lucidum polysaccharides. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 2014 33(2):289–299.
[171] Wu, G. S., Guo, J. J. et al. Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from Ganoderma lucidum - a review. Expert opinion on investigational drugs, 2013 22(8): 981–992.
[172] Suarez-Arroyo I. J., Rosario-Acevedo R. et al. Anti-tumor effects of Ganoderma lucidum (reishi) in inflammatory breast cancer in in vivo and in vitro models. PloS one 2013 8(2):e57431.
[173] Loganathan J., Jiang, J. et al. The mushroom Ganoderma lucidum suppresses breast-to-lung cancer metastasis through the inhibition of pro-invasive genes. International journal of oncology 2014 44(6):2009–2015.
[174] Acevedo-Díaz A., Ortiz-Soto G. et al. Ganoderma lucidum Extract Reduces the Motility of Breast Cancer Cells Mediated by the RAC Lamellipodin Axis. Nutrients 2019 11(5): 1116.
[175] Swallah M. S., Bondzie-Quaye P. et al. Therapeutic potential and nutritional significance of Ganoderma lucidum - a comprehensive review from 2010 to 2022. Food & function 2023 14(4):1812–1838.
[176] Ratovitski E. A. Anticancer Natural Compounds as Epigenetic Modulators of Gene Expression. Current genomics 2017 18(2):175–205.
[177] Lai G., Guo Y. et al. Alcohol Extracts From Ganoderma lucidum Delay the Progress of Alzheimer's Disease by Regulating DNA Methylation in Rodents. Frontiers in pharmacology 2019 10:272.
[178] Seweryn E., Ziała, A. & Gamian A.. Health-Promoting of Polysaccharides Extracted from Ganoderma lucidum. Nutrients 2021 13(8):2725.

[179] *Bouchardat, Apollinaire De la Glykosurie ou Diabète sucré. Paris 1875. Külz: Beitr. Diabetes, Marburg 1874*

[180] *Bouchardat Apollinaire (1883). de la Glycosurie Ou Diabète Sucré, Son Traitement Hygiénique, Avec Notes Et Documents: Sur La Nature Et Le Traitement de la Goutte*

[181] *Brünings W. Beiträge zum Krebsproblem. 1. Mitteilung: Über eine diätetisch-hormonale Beeinflussung des Krebses. Münchener Medizinische Wochenschrift 1941 88:117–23.*

[182] *Mohammad M. A., Sunehag A. L. et al. Galactose promotes fat mobilization in obese lactating and nonlactating women. The American journal of clinical nutrition, 2011 93(2), 374–381.*

[183] *Warburg O., Posener K., Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochem Z. 1924 152:309-344*

[184] *Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. Science 1956 123 (3191):309ff.*

[185] *Warburg O., Geissler A. W., & Lorenz S. Über Wachstum von Krebszellen in Medien, deren Glucose durch Galaktose ersetzt ist [On growth of cancer cells in media in which glucose is replaced by galactose]. Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie 1967 348(12):1686–1687.*

[186] *Beuth J., Ko H.L. et al.: Inhibition of liver tumor cell colonization in two animal tumor modeis by lectin blocking with d-galactose or arabinogalactan. Clin Exp Metastasis 1988 6(2):115-120*

[187] *Isenberg J., Stoffel B. et al.: Liver lectin blocking with D-galactose to prevent hepatic metastases in colorectal carcinoma patients. Anticancer Res. 1997 17:3767-3772.*

[188] *Roseman J. M., Miller E. et al. The effect of L-fucose on rat mammary tumor growth. II. In vitro studies. J Surg Oncol 1971 3:79-88.*

[189] *Pulverer G., Ko H. L. et al. Combined immunmodulation (Propionibacterium avidum KP-40) and lectin blocking (D-galactose) prevents liver tumor colonization in BALB/c-mice. Int J Med Microbiol Virol Parasitol. Infect Dis 1994 281:491-494.*

[190] *Beuth J., Ko, H.L et al. Inhibition of liver metastasis in mice by blocking hepatocyte lectins with arabinogalactan infusions and D-galactose. J Cancer Res Clin Oncol. 1987 113(1):51-55*

[191] *Pulverer G, Ko H.L. et al. Blockade der Leberlektine durch Galaktoseinfusionen: therapeutisches Konzept zur Metastasenprophylaxe. Onkologie 1995 18(suppl 1):51-54*

[192] *Isenberg J., Stoffel B. et al. Liver lectin blocking with D-galactose to prevent hepatic metastases in colorectal carcinoma patients. Anticancer research 1997 17:3767–3772*

[193] *Warczynski P., Gil J. et al. Prevention of hepatic metastases by liver lectin blocking with D-galactose in colon cancer patients. A prospectively randomized clinical trial. Anticancer Res. 1997 17:1223-6.*

[194] *Kosik J., Gil J., et al. Prevention of hepatic metastases by liver lect in blocking with D-galactose in stomach cancer patients. A prospectively randomized clinical trial. Anticancer research 1997 17:1411–1415.*

[195] *Foell D, Kucharzik T, Kraft M et al. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. Gut 2003 52(6):847-53*

[196] *Stanczak M. A., Rodrigues Mantuano, N. et al. Targeting cancer glycosylation repolarizes tumor-associated macrophages allowing effective immune checkpoint blockade. Science translational medicine 2022 14(669):eabj1270*

[197] *Conte F., van Buuringen N. et al. Galactose in human metabolism, glycosylation and congenital metabolic diseases: Time for a closer look. Biochimica et biophysica acta. General subjects 2021 1865(8):129898.*

[198] *Sosicka P., Ng B. G., & Freeze H. H. Therapeutic Monosaccharides: Looking Back, Moving Forward. Biochemistry 2020 59(34):3064–3077.*

[199] *Park J. H. 2023 SLC39A8-CDG. In M. P. Adam (Eds.) et. al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.*

[200] *Homolak J., Babic Perhoc A. et al. D-galactose might protect against ionizing radiation by stimulating oxidative metabolism and modulating redox homeostasis. Journal of radiation research, 2023 64(4):743–745.*

[201] *Zhu T., Wang Z. et al. D-galactose protects the intestine from ionizing radiation-induced injury by altering the gut microbiome. Journal of radiation research 2022 63(6):805–816.*

[202] *Klein A, Wrulich OA, Uberall F. Pathway-focused bioassays and transcriptome analysis contribute to a better activity monitoring of complex herbal remedies. BMC Genomics. 2013 14:133*

[203] *Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 100(1):57-70*

[204] *Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 144(5):646-74*

[205] *Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. Curr Biol. 2020 30(16):R921-R925*

[206] *Jenny M, Schwaiger W, Ueberall F. Apoptosis induced by the Tibetan herbal remedy PADMA 28 in the T cell-derived lymphocytic leukaemia cell line CEM-C7H2. J Carcinog. 2005 4:15*

[207] *Wang R, Wang C et al. Baicalin and baicalein in modulating tumor microenvironment for cancer treatment: A comprehensive review with future perspectives. Pharmacol Res. 2024 199:107032*

[208] *Wu H, Long X et al. Combined use of phospholipid complexes and self-emulsifying microemulsions for improving the oral absorption of a BCS class IV compound, baicalin. Acta Pharm Sin B. 2014 4(3):217-26*

[209] *Akao T, Kawabata K, et al. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of scutellariae radix, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form. J Pharm Pharmacol. 2000 52(12):1563-8*

[210] *Rahmani AH, Almatroudi A et al. The Multifaceted Role of Baicalein in Cancer Management through Modulation of Cell Signalling Pathways. Molecules 2022 27(22):8023*

[211] *Kim D.H., Hossain M.A. et al. Baicalein, an active component of Scutellaria baicalensis Georgi, induces apoptosis in human colon cancer cells and prevents AOM/DSS-induced colon cancer in mice. Int. J. Oncol. 2013 43:1652–1658*

[212] Takahashi H, Chen MC et al. Baicalein, a component of Scutellaria baicalensis, induces apoptosis by Mcl-1 down-regulation in human pancreatic cancer cells. Biochim Biophys Acta. 2011 1813(8):1465-74

[213] Chen F, Zhuang M et al. Baicalein inhibits migration and invasion of gastric cancer cells through suppression of the TGF-β signaling pathway. Mol Med Rep. 2014 10(4):1999-2003.

[214] Liu J, Qi X et al. Baicalin Induces Gastric Cancer Cell Pyroptosis through the NF-κB-NLRP3 Signaling Axis. J Cancer. 2024 15(2):494-507

[215] Zhu Y, Fang J. et al. Baicalin suppresses proliferation, migration, and invasion in human glioblastoma cells via Ca2+-dependent pathway. Drug Des Devel Ther. 2018 12:3247-3261

[216] Choi EO, Cho EJ et al. Baicalein Inhibits the Migration and Invasion of B16F10 Mouse Melanoma Cells through Inactivation of the PI3K/Akt Signaling Pathway. Biomol Ther (Seoul). 2017 25(2):213-221

[217] Susmitha GD, Miyazato K et al. Anti-metastatic Effects of Baicalein by Targeting STAT3 Activity in Breast Cancer Cells. Biol Pharm Bull. 2020 43(12):1899-1905

[218] Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2017 17(9):559-572.

[219] de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. Cancer Cell. 2023 41(3):374-403

[220] Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. Nat Rev Immunol. 2015 15(2):73-86

[221] Qian BZ. Inflammation fires up cancer metastasis. Semin Cancer Biol. 2017 Dec;47:170-176

[222] Ke M, Zhang Z, Xu B, Zhao S, Ding Y, Wu X, Wu R, Lv Y, Dong J. Baicalein and baicalin promote antitumor immunity by suppressing PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma cells. Int Immunopharmacol. 2019 Oct;75:105824

[223] Schroecksnadel S, Jenny M, Kurz K, Klein A, Ledochowski M, Uberall F, Fuchs D. LPS-induced NF-kappaB expression in THP-1Blue cells correlates with neopterin production and activity of indoleamine 2,3-dioxygenase. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Sep 3;399(4):642-6

[224] Prendergast GC. Cancer: Why tumours eat tryptophan. Nature. 2011 478(7368):192-4

[225] Opitz CA, Litzenburger UM et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. Nature. 2011 478(7368):197-203

[226] Chen S, Corteling R et al. Natural inhibitors of indoleamine 3,5-dioxygenase induced by interferon-gamma in human neural stem cells. Biochem Biophys Res Commun. 2012 429(1-2):117-23

[227] Becker K, Geisler S, Ueberall F et al. Immunomodulatory properties of cacao extracts - potential consequences for medical applications. Front Pharmacol. 2013 4:154

[228] Gostner JM, Becker K, Ueberall F, Fuchs D. The good and bad of antioxidant foods: An immunological perspective. Food Chem Toxicol. 2015 80:72-79

[229] Saleem A, Husheem M et al. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of Terminalia chebula retz. fruit. J Ethnopharmacol. 2002 81(3):327-36

[230] Jenny M, Schwaiger W, Ueberall F. Apoptosis induced by the Tibetan herbal remedy PADMA 28 in the T cell-derived lymphocytic leukaemia cell line CEM-C7H2. J Carcinog. 2005 4:15

[231] Saller R, Melzer J. Multimorbidität und multi-target-therapie in der phytotherapie [Multimorbidity and multi-target therapy in phytotherapy]. Forsch Komplementmed. 2013 20 Suppl 2:1. German

[232] Peterson CT, Denniston K, Chopra D. Therapeutic Uses of Triphala in Ayurvedic Medicine. J Altern Complement Med. 2017 23(8):607-614

[233] Prasad S, Srivastava SK. Oxidative Stress and Cancer: Chemopreventive and Therapeutic Role of Triphala. Antioxidants (Basel). 2020 9(1):72

[234] Reddy P, Pradeep S et al. Cell cycle arrest and apoptotic studies of Terminalia chebula against MCF-7 breast cancer cell line: an in vitro and in silico approach. Front Oncol. 2023 13:1221275

[235] Hu S, Li S et al. The antitumor effects of herbal medicine Triphala on oral cancer by inactivating PI3K/Akt signaling pathway: based on the network pharmacology, molecular docking, in vitro and in vivo experimental validation. Phytomedicine. 2024 128:155488

[236] Lu G, Wang X et al. The multifaceted mechanisms of ellagic acid in the treatment of tumors: State-of-the-art. Biomed Pharmacother. 2023 165:115132.

[237] Kumar G, Madka V et al. Molecular Mechanisms of Cancer Prevention by Gooseberry (Phyllanthus emblica). Nutr Cancer. 2022 74(7):2291-2302

[238] Singai C, Pitchakarn P et al. Chemopreventive Potential of Phyllanthus emblica Fruit Extract against Colon and Liver Cancer Using a Dual-Organ Rat Carcinogenesis Model. Pharmaceuticals (Basel). 2024 17(7):818

[239] Baliga MS, Dsouza JJ. Amla (Emblica officinalis Gaertn), a wonder berry in the treatment and prevention of cancer. Eur J Cancer Prev. 2011 20(3):225-39

[240] Chang Z, Jian P et al. Tannins in Terminalia bellirica inhibit hepatocellular carcinoma growth by regulating EGFR-signaling and tumor immunity. Food Funct. 2021 12(8):3720-3739

[241] Sales MS, Roy A et al. Octyl gallate and gallic acid isolated from Terminalia bellarica regulates normal cell cycle in human breast cancer cell lines. Biomed Pharmacother. 2018 103:1577-1584

[242] Patra S, Panda PK et al. Terminalia bellirica extract induces anticancer activity through modulation of apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma. Food Chem Toxicol. 2020 136:111073

[243] Jiang J, Yang Z et al. The potential mechanism of Chebulae Fructus in the treatment of hepatocellular carcinoma on the basis of network pharmacology. Ann Hepatol. 2022 27(4):100701

[244] *Kuo YC, Kuo PL et al. Ellipticine induces apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Life Sci. 2006 78(22):2550-7.*

[245] *Kuo PL, Hsu YL et al. The mechanism of ellipticine-induced apoptosis and cell cycle arrest in human breast MCF-7 cancer cells. Cancer Lett. 2005 223(2):293-301.*

[246] *Vadde R, Radhakrishnan S et al. Triphala Extract Suppresses Proliferation and Induces Apoptosis in Human Colon Cancer Stem Cells via Suppressing c-Myc/Cyclin D1 and Elevation of Bax/Bcl-2 Ratio. Biomed Res Int. 2015 2015:649263.*

[247] *Russell LH Jr, Mazzio E et al. Differential cytotoxicity of triphala and its phenolic constituent gallic acid on human prostate cancer LNCap and normal cells. Anticancer Res. 2011 31(11):3739-45.*

[248] *Sandhya T, Mishra KP. Cytotoxic response of breast cancer cell lines, MCF 7 and T 47 D to triphala and its modification by antioxidants. Cancer Lett. 2006 18;238(2):304-13*

[249] *Zhang Z, Huang L et al. Annexin 1 induced by anti-inflammatory drugs binds to NF-kappaB and inhibits its activation: anticancer effects in vitro and in vivo. Cancer Res. 2010 70(6):2379-88*

[250] *Zhao Y, Wang M et al. An Integrated Study on the Antitumor Effect and Mechanism of Triphala Against Gynecological Cancers Based on Network Pharmacological Prediction and In Vitro Experimental Validation. Integr Cancer Ther. 2018 17(3):894-901*

[251] *Tsering J, Hu X. Triphala Suppresses Growth and Migration of Human Gastric Carcinoma Cells In Vitro and in a Zebrafish Xenograft Model. Biomed Res Int. 2018 2018:7046927*

[252] *Cheriyamundath S, Mahaddalkar T et al. Aqueous extract of Triphala inhibits cancer cell proliferation through perturbation of microtubule assembly dynamics. Biomed Pharmacother. 2018 98:76-81*

[253] *Shi Y, Sahu RP et al. Triphala inhibits both in vitro and in vivo xenograft growth of pancreatic tumor cells by inducing apoptosis. BMC Cancer. 2008 Oct 10;8:294*

[254] *Gurjar S, Pal A, Kapur S. Triphala and its constituents ameliorate visceral adiposity from a high-fat diet in mice with diet-induced obesity. Altern Ther Health Med. 2012 Nov-Dec;18(6):38-45. PMID: 23251942.*

[255] *Kalaiselvan S, Rasool M. Triphala exhibits anti-arthritic effect by ameliorating bone and cartilage degradation in adjuvant-induced arthritic rats. Immunol Invest. 2015 44(4):411-26*

[256] *Čižmáriková M, Michalková R et al. Ellagic Acid and Cancer Hallmarks: Insights from Experimental Evidence. Biomolecules. 2023 13(11):1653*

[257] *Wang M, Li Y et al. Chebulinic acid derived from triphala is a promising antitumour agent in human colorectal carcinoma cell lines. BMC Complement Altern Med. 2018 [18(1):342*

[258] *Ghadimi M, Foroughi F et al. Decreased insulin resistance in diabetic patients by influencing Sirtuin1 and Fetuin-A following supplementation with ellagic acid: a randomized controlled trial. Diabetol Metab Syndr. 2021 13(1):16*

[259] *Mirzaie Z, Bastani A et al. Effects of Ellagic Acid on Oxidative Stress Index, Inflammatory Markers and Quality of Life in Patients With Irritable Bowel Syndrome: Randomized Double-blind Clinical Trial. Clin Nutr Res. 2022 11(2):98-109*

[260] *Dhingra D, Chhillar R. Antidepressant-like activity of ellagic acid in unstressed and acute immobilization-induced stressed mice. Pharmacol Rep. 2012 64(4):796-807*

[261] *Liu Y, Yu S et al. Chronic administration of ellagic acid improved the cognition in middle-aged overweight men. Appl Physiol Nutr Metab. 2018 43(3):266-273*

[262] *Mohanty S, Gupta AC et al. Ameliorative Effects of Dietary Ellagic Acid Against Severe Malaria Pathogenesis by Reducing Cytokine Storms and Oxidative Stress. Front Pharmacol. 2021 12:777400*

[263] *Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon-gamma-induced tryptophan degradation: neuropsychiatric and immunological consequences. Curr Drug Metab. 2000 1(2):193-204*

[264] *Schröcksnadel K, Wirleitner B et al. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. Clin Chim Acta. 2006 364(1-2):82-90*

[265] *Gostner JM, Becker K et al. Disturbed Amino Acid Metabolism in HIV: Association with Neuropsychiatric Symptoms. Front Psychiatry. 2015 6:97*

[266] *Gargaro M, Scalisi G et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 activation in mature cDC1 promotes tolerogenic education of inflammatory cDC2 via metabolic communication. Immunity. 2022 55(6):1032-1050.e14*

[267] *Hajiluian G, Karegar SJ et al. The effects of Ellagic acid supplementation on neurotrophic, inflammation, and oxidative stress factors, and indoleamine 2,3-dioxygenase gene expression in multiple sclerosis patients with mild to moderate depressive symptoms: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. Phytomedicine. 2023 121:155094.*

[268] *Oana Zanoaga et al. Implications of dietary ω-3 and ω-6 polyunsaturated fatty acids in breast cancer (Review). Experimental and therapeutic medicine 2018 15:1167-1176*

[269] *Philippe Bougnoux et al., Fatty acids and breast cancer: sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth, Prog Lipid Res. 2010 49(1):76-86*

[270] *Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. Am J Clin Nutr. 1999 70(3 Suppl):560S-569S*

[271] *Uwe Gröber, Orthomolekulare Medizin – Ein Leitfaden für Apotheker und Ärzte, 4. Auflage. 2021, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (WVG , ISBN 978-3-8047-2271-2*

[272] *Chavarro JE, Stampfer MJ et al. A prospective Study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012 21(2):319-26*

[273] *Jing K, Song KS. et al. Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53. Autophagy 2011; 7:11,1348-1358*

[274] *Yang B, Ren XL et al. Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies, BMC Cancer. 2014 14:105*

[275] *Kang JX, Liu A. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis Cancer Metastasis Rev. 2013 32(1-2):201-10*

[276] *Gago-Dominguez M, Yuan JM et al., Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study, Br J Cancer. 2003 89(9):1686-92*

[277] *Aglago EK, Huybrechts I. et al. Consumption of Fish and Long-chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in a Large European Cohort. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 18(3):654-666.e6*

[278] *Chajès V, Torres-Mejía G et al. ω-3 and ω-6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 21(2):319-26*

[279] *Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence, Am J Clin Nutr. 2003 77(3):532-43*

[280] *Newell M, Mazurak V. et al., N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid, and the Role of Supplementation during Cancer Treatment: A Scoping Review of Current Clinical Evidence, Cancers (Basel). 2021 13(6):1206*

[281] *Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, editors. Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health. Springer Science+Business Media, LLC; 2012.*

[282] *Schwarz K, Foltz CM. Faktor-3-Aktivität von Selenverbindungen. J. Biol. Chem. 1958;233:245–251*

[283] *Zhang Y, Gladyshev VN. Comparative genomics of trace element dependence in biology. J. Biol. Chem. 2011;286:23623–23629. doi: 10.1074/jbc.R110.172833*

[284] *Gerrad D Jones, Boris Droz, Peter Greve, Pia Gottschalk, Deyan Poffetd, Steve P McGrath, Sonia I Seneviratne, Pete Smith, Lenny H E Winkel: Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change, 2017 Feb 21;114(11):2848–2853. doi: 10.1073/pnas.1611576114, Proc Natl Acad Sci USA*

[285] *Winkel LHE, et al. Selenium cycling across soil-plant-atmosphere interfaces: A critical review. Nutrients. 2015;7(6):4199–4239. doi: 10.3390/nu7064199*

[286] *Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, Gladyshev VN Selen und Selenocystein: Rollen bei Krebs, Gesundheit und Entwicklung. Trends Biochem. Sci. 2014;39:112–120. doi: 10.1016/j.tibs.2013.12.007.*

[287] *Flohé L, Brigelius-Flohé R. Selenoproteins of the glutathione peroxidase family. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, editors. Selenium: Its molecular biology and role in human health. 3rd edn. Springer Science+Business Media, LLC; 2012. pp. 167–180.*

[288] *Banning A, et al. Glutathione peroxidase 2 and its role in cancer. In: Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN, editors. Selenium: Its molecular biology and role in human health. 3rd edn. Springer Science+Business Media, LLC; 2012. pp. 271–282*

[289] *Brigelius-Flohe R, et al. The yin and yang of nrf2-regulated selenoproteins in carcinogenesis. Int. J. Cell Biol. 2012;2012:486147. doi: 10.1155/2012/486147*

[290] *Dewa Y, et al. Molecular expression analysis of beta-naphthoflavone-induced hepatocellular tumors in rats. Toxicol. Pathol. 2009;37(4):446–455. doi: 10.1177/0192623309335506*

[291] *Kamil Demircan, Ylva Bengtsson, Thilo Samson Chillon, Johan Vallon-Christersson, Qian Sun, Christer Larsson, Martin Malmberg, Lao H Saal, Lisa Rydén, Åke Borg, Jonas Manjer, Lutz Schomburg: Matched analysis of circulating selenium with the breast cancer selenotranscriptome: a multicentre prospective study; J Transl Med. 2023 Sep 23;21:658. doi: 10.1186/s12967-023-04502-y*

[292] *Demircan K, Bengtsson Y, Sun Q, Brange A, Vallon-Christersson J, Rijntjes E, et al. Serumselen, Selenoprotein P und Glutathionperoxidase 3 als Prädiktoren für Mortalität und Rezidiv nach Brustkrebsdiagnose: eine multizentrische Kohortenstudie. Redox Biol. 2021;47:102145. doi: 10.1016/j.redox.2021.102145.*

[293] *Hoffmann PR, Höge SC, Li PA, Hoffmann FW, Hashimoto AC, Berry MJ. The selenoproteome exhibits widely varying, tissue-specific dependence on selenoprotein P for selenium supply. Nucleic Acids Res. 2007;35(12):3963–3973. doi: 10.1093/nar/gkm355*

[294] *Demircan K, Sun Q, Bengtsson Y, Seemann P, Vallon-Christersson J, Malmberg M, et al. Autoimmunity to selenoprotein P predicts breast cancer recurrence. Redox Biol. 2022;53:102346. doi: 10.1016/j.redox.2022.102346*

[295] *Kamil Demircan, Ylva Bengtsson, Qian Sun, Annie Brange, Johan Vallon-Christersson, Eddy Rijntjes, Martin Malmberg, Lao H Saal, Lisa Rydén, Åke Borg, Jonas Manjer, Lutz Schomburg: Serum selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase 3 as predictors of mortality and recurrence following breast cancer diagnosis: A multicentre cohort study; Redox Biol. 2021 Sep 21;47:102145. doi: 10.1016/j.redox.2021.102145*

[296] *Ralph Muecke, M.D., Lutz Schomburg, Ph.D.†, Michael Glatzel, M.D., Norman Willich, M.D., Oliver Micke, M.D.: CLINICAL INVESTIGATIONVolume 78, Issue 3P828-835November 01, 2010; Download Full IssueMulticenter, Phase 3 Trial Comparing Selenium Supplementation With Observation in Gynecologic Radiation Oncology*

[297] *Susan J Knox, Priya Jayachandran, Christine A Keeling †, Kathryn J Stevens †, Navjot Sandhu, Stacy Leanne Stamps-DeAnda, Rada Savic §, Lei Shura, Mark K Buyyounouski, Kevin Grimes: Results from a Phase 1 Study of Sodium Selenite in Combination with Palliative Radiation Therapy in Patients with Metastatic Cancer; Transl Oncol. 2019 Aug 24;12(11):1525–1531. doi: 10.1016/j.tranon.2019.08.006*

Phytotherapeutika in der Behandlung von Menopause-Beschwerden

Dr. med. Matthias Kraft
Dr. med. Olaf Katzler
Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer

Die Menopause: Vergangenheit und Gegenwart – eine Einführung

Jahrhundertelang waren die Wechseljahre ein unverstandener Aspekt im Leben einer Frau. Frauen mit Wechseljahresbeschwerden wurden eher als lästiges Übel, denn als Menschen mit einem natürlichen Versiegen der Hormonproduktion und den daraus folgenden Kollateralschäden für Körper, Geist und Seele, betrachtet. In dieser Zeit vertrat das medizinische Establishment die Theorie des „klimakterischen Wahnsinns" und behauptete, dass das Ausbleiben der Menstruation ein „gefährliches Verhalten" auslösen könne. Infolgedessen wurden viele Frauen in Irrenanstalten eingewiesen oder invasiven Eingriffen, wie der Ovarektomie, unterzogen *[1]*. Das Ziel war, ihre angebliche geistige Instabilität zu heilen. Diese Auffassung hielt sich leider noch bis weit in die viktorianische Zeit (1837–1901) hinein *[2]*. Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts begannen medizinische und politische Reformen diese überholten Ansichten in Frage zu stellen. Die Ärzte verstanden zunehmend die den Wechseljahren zugrunde liegenden hormonellen Veränderungen und erkannten diese mehr und mehr an. Dieser neue Denkansatz ebnete allmählich den Weg für humanere Behandlungen und ein besseres Verständnis der Menopause als einen natürlichen biologischen Prozess, der das Ende der reproduktiven Jahre markiert *[3]*. Auch bei Männern kommt es im Alter physiologisch zu einem kontinuierlichen Abfall der Testosteronspiegel (Andropause). Dieser verläuft jedoch nicht so rapide und die Symptome setzen erst in einem wesentlich höheren Alter ein. Die Beschwerden treten nicht so deutlich hervor und werden zudem meist tabuisiert oder überspielt, wenn auch die Folgen für Körper, Seele und Geist nicht minder ausgeprägt sind. Gesellschaftlich ist die Einstellung zur Menopause aber leider immer noch verbesserungswürdig *[4]*. Viele Frauen sehen sich nach wie vor mit vielen Stigmata konfrontiert und oft gezwungen, aus Scham ihre Symptome zu verbergen. Sie verzichten deshalb auf professionelle Unterstützung, insbesondere im meist von Männern dominierten beruflichen Umfeld. Bis heute gibt es kein Land der Welt, indem es einen gesetzlichen Schutz für Frauen in den Wechseljahren am Arbeitsplatz gibt. Im Allgemeinen gilt sowohl bei Frauen als auch bei Männern: je rapider und abrupter der Hormonabfall erfolgt, umso stärker werden die Symptome wahrgenommen – dies gilt vor allem bei Tumorpatienten nach chirurgischen Eingriffen, im Rahmen einer antihormonellen Therapie (AHT) oder einer radio-/chemotherapeutischen Behandlung (RCTx). Leider werden diesbezüglichen Folgen therapeutischer Interventionen von den behandelnden Ärzten vor der Therapie nur selten kommuniziert. Die Folgen treffen die Patientinen dann umso heftiger, da sie aus dem nichts heraus auftreten *[5–7]*.

Die Menopause: Symptome und Auslöser

Bei den Wechseljahren handelt es sich, wie bereits angesprochen, um eine natürliche Lebensphase jeder Frau. In dieser kommt es aufgrund des abnehmenden Eizellvorrates und den daraus resultierenden sinkenden Hormonspiegeln unter anderem zunächst zu Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus, bis dieser schließlich ganz erlischt. Die ersten Hormonschwankungen beginnen meist ganz schleichend oder sogar unbemerkt um das 40. Lebensjahr. Man unterscheidet somit allgemeinhin die Prämenopause (Abfall des Progesteronspiegels), die Perimenopause mit zunehmenden Zyklusunregelmässigkeiten (zunehmender Abfall des Östrogenspiegels und Anstieg des Follikel-stimulierenden Hormons, FSH), die Menopause (Tag der letzten Regelblutung, eigentlich nur retrospektiv nach 12 Monaten zu definieren) sowie die Postmenopause (langfristiges Versiegen der Östrogen- und Progesteronspiegel). Die eigentliche Menopause tritt laut Metaanalysen typischerweise zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, im Mittel mit 49 Jahren ein, und markiert das Ende der Fertilität.

Zu den häufigsten Wechseljahresbeschwerden gehören laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2024 Hitzewallungen und Nachtschweiss (vasomotorische Beschwerden), Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Gehirnnebel (neudeutsch „brain fog"), Gelenkschmerzen und sexuelle Probleme wie vaginale Trockenheit und Libidoverlust. Andere, weniger häufige Symptome sind Beschwerden in der Brust, Probleme beim Wasserlassen, Ameisenlaufen in den Extremitäten und vermehrte Gesichtsbehaarung (Abb. 1) *[8]*. Diese Symptome können die Lebensqualität einer Frau stark beeinträchtigen und sich auf ihr körperliches, geistiges, seelisches, emotionales und soziales Wohlbefinden auswirken. Die Schwere der Symptome können von Frau zu Frau stark variieren. Der Beschwerdezeitraum hält durchschnittlich sieben Jahre an, bei manchen Frauen jedoch bis zu 14 Jahre und länger *[9]*. Etwa 10 % der Frauen kommen vor dem 45. Lebensjahr in die vorzeitige Menopause *[10]*. Einer der häufigsten Auslöser für eine vorzeitige Menopause sind Tumortherapien wie resezierende

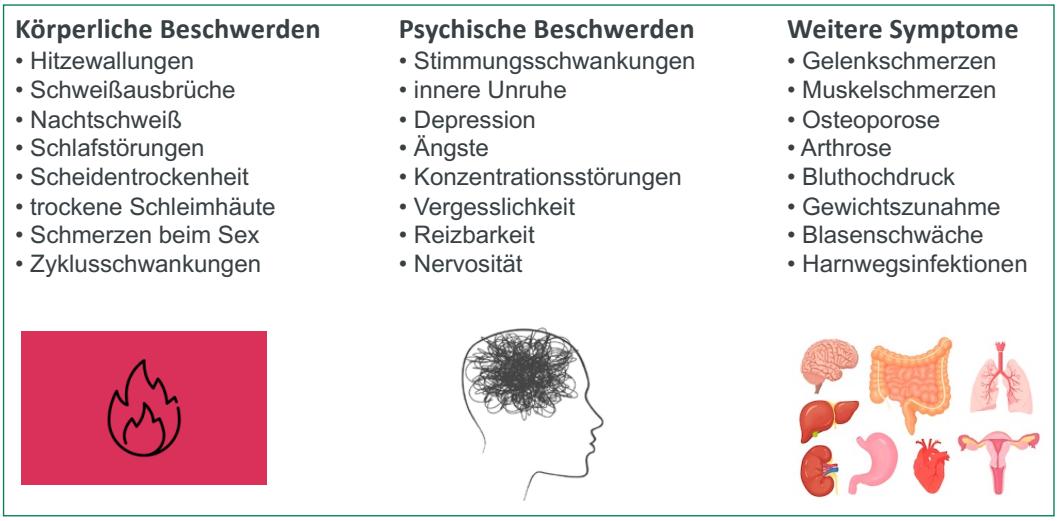


Abb. 1 *Menopause-Symptome*

chirurgische Verfahren (z. B. Ovarektomie und Hysterektomie) sowie eine antihormonelle, Chemo- und/oder Strahlentherapie. Bei prämenopausalen Krebsüberlebenden tritt die therapieinduzierte Menopause häufig schon mit ca. 40 Jahren ein (frühe Menopause), bei einigen Frauen sogar schon im Alter von 30 Jahren (premature Menopause oder „premature ovarian failure, POF") *[11,12]*. Aber auch andere Faktoren wie Genetik, chronische Erkrankungen sowie endogene und exogene Disruptoren (z. B. Rauchen, Umweltgifte, Alkohol, Essstörungen, chronische Infektion, Chronodysruption, usw.) können Auslöser für eine verfrühte Menopause sein *[13]*. Besorgniserregend ist, dass sich eine verfrühte Menopause negativ auf die Gesundheit auswirkt. So erhöht sich zum Beispiel das Risiko für Osteoporose, Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie, kognitive Leistungseinschränkung, gemischte Hyperlipidämie, eine gestörte Glukosetoleranz, bis hin zur Steigerung der Mortalitätsrate *[13–16]*. Noch besorgniserregender ist, dass das Risiko einer therapiebedingten Menopause kumulativ ist. Frauen vor der Menopause, die entweder eine Strahlentherapie oder alkylierende Wirkstoffe allein erhielten, haben ein 3,7- bzw. 9,2-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patientinnen ohne Krebstherapie. Wenn beide Therapien kombiniert werden, steigt das Risiko einer therapiebedingten Menopause sogar auf das 27-Fache an. In einer Kohortenstudie mit prämenopausalen Frauen, die sowohl mit Chemo- als auch mit Strahlentherapie behandelt wurden, erlebten über 90 % von ihnen eine therapiebedingte Menopause *[17]*. Obwohl die Auswirkungen bestimmter Krebstherapien auf die Fruchtbarkeit und die POF bekannt sind, wird dieses Risiko den Patienten häufig nicht in ausreichender Weise kommuniziert. Etwa ein Drittel der prämenopausalen Krebspatientinnen sind unzufrieden mit den Informationen, die ihnen ihre Ärzte über die reproduktiven Nebenwirkungen ihrer Behandlung, einschließlich des Risikos einer therapieinduzierten frühzeitigen Menopause, geben *[18]*. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Menstruationszyklus nach einer therapiebedingten Menopause wieder einsetzt, ist gering, denn weniger als 5 % der Frauen erlangen ihre Ovarialfunktion zurück *[19, 20]*.

Antihormonelle Therapien (AHT) sind zwar nicht direkt toxisch für die Ovarien, können aber vorübergehend Wechseljahresbeschwerden hervorrufen. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM, z. B. Tamoxifen) und Aromatasehemmer (z. B. Anastrozol, Letrozol) hemmen die Östrogenaktivität. Ziel ist natürlich, das Wachstum von hormonempfindlichen Krebsarten zu hemmen. Insbesondere blockieren SERMs die Östrogenrezeptoren im Brustgewebe, während Aromatasehemmer den Östrogenspiegel senken, indem sie die Umwandlung von Androgenen in Östrogene verhindern. Diese Therapien zerstören zwar nicht die Eierstockzellen, aber sie imitieren häufig die Symptome der Wechseljahre, indem sie die Östrogenaktivität unterdrücken *[21]*.

Aktuelle Strategien zur Bewältigung der Wechseljahre

Eine erfolgreiche Therapie von Wechseljahresbeschwerden, seien diese nun natürlicher Genese oder aber therapiebedingt, ist entscheidend für die Verbesserung der Lebensqualität einer Frau. Zu den schulmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten gehört nach den derzeitigen Leitlinien in erster Linie die Hormonersatztherapie (HRT). Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat die Hormonersatztherapie (HRT) mit synthetischen Östrogenen – ob nun mit oder ohne Gestagen (synthetische Form von Progesteron, engl. Progestin) – als erste Behandlungslinie für die Menopause zugelassen *[22]*. Diese Zulassung basiert einzig und allein auf klinischen Studien, die gezeigt haben, dass die HRT die Knochenmineraldichte verbessert und somit das Frakturrisiko bei menopausalen Frauen senkt. Die positiven

Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor umstritten. In einer wegweisenden systematischen Übersichtsarbeit wurde berichtet, dass die HRT zwar das Risiko für koronare Herzkrankheiten senken kann, gleichzeitig erhöht sich aber das Risiko für venöse Thromboembolien (Blutgerinnsel) und Schlaganfälle *[23]*. Eine HRT bei Frauen mit hormonabhängig wachsenden Tumoren (z. B. Mamma, Ovar, Uterus, Kolon), thrombembolischen Ereignissen in der Anamnese oder einer chronischen Lebererkrankung ist kontraindiziert *[22]*. Die HRT hat darüber hinaus weitere Nebenwirkungen und Kontraindikationen *[24]*. Zu den Nebenwirkungen gehören insbesondere Brustspannen, Stimmungsschwankungen und Wassereinlagerungen (Side effects of hormone replacement therappy, NHS). Diese Risiken machen den Einsatz der HRT für viele Frauen ungeeignet. Dies gilt insbesondere auch für Frauen mit einer therapiebedingten POF, zum Grossteil also Tumorpatientinnen. Gerade in dieser Patientengruppe gilt es, therapeutische Optionen zu finden, welche diese Nebenwirkungen nicht aufweisen. Schulmedizinisch kommen hierbei meist pharmakologische Therapiestrategien zum Einsatz. Es dominieren Neurotransmitter-modulierenden Medikamente, wie z. B. Antidepressiva und Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonisten, um die vasomotorischen Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, zu lindern (25). Diese Symptome sind vor allem die Folge einer funktionellen Störung des thermoregulatorischen Zentrums im Gehirn auf dem Boden eines dysregulierten Östrogensensings *[26]*. Auf Grund des Nebenwirkungsprofils dieser Medikamente treibt man jedoch damit meist den Teufel mit dem Belzebub aus.

Aus diesem Grunde haben pflanzliche Wirkstoffe als ergänzende Therapie zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden an Popularität gewonnen. Östrogenähnliche Verbindungen aus Pflanzen, sogenannte Phytoöstrogene, ahmen die Wirkung von Östrogen nach, und können Beschwerden, die durch den Östrogenentzug hervorgerufen werden, wirksam lindern *[27]*.

Phytotherapeutika – nicht nur bei Menopausebeschwerden

Eine HRT ist wegen des bereits zuvor erwähnten Risikoprofils bei Frauen mit hormonempfindlich wachsenden Krebserkrankungen kontraindiziert *[22]*. Dies schafft somit ein Dilemma für diejenigen, die eine Linderung der Wechseljahresbeschwerden unter Hormonablation suchen. Die Leitliniengruppe der European Society of Human Reproduction and Embryology *[28]* gibt hier auch keine wirkliche Hilfestellung. Hier wird lediglich betont, wie wichtig es ist, einen gesunden Lebensstil anzunehmen, um die mit der Menopause verbundenen Gesundheitsrisiken, insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Osteoporose, zu verringern – was bei den meisten Tumorpatientinnen in der Praxis eh schon der Fall ist. Die Symptome aber persistieren. Zur Förderung der Herzgesundheit empfiehlt die ESHRE z. B. nachdrücklich, das Rauchen aufzugeben, während zur Aufrechterhaltung der Knochendichte und zur Vorbeugung von Knochenbrüchen körperliche Aktivität und eine kalziumreiche Ernährung empfohlen werden *[28]*. Nicht erwähnt wird, wie wichtig eine ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen (allem voran Vitamin D3) und Spurenelementen (insbesondere Selen), sowie die bedarfsdeckende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren ist. Auf psychosomatischer Ebene haben klinischen Studien gezeigt, dass die kognitive Verhaltenstherapie und Achtsamkeitstraining die Schwere von Hitzewallungen, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen bei Frauen in den Wechseljahren verringern können *[29, 30]*.

Wie können wir den Betroffenen in diesem Dilemma nun hilfreich zur Seite stehen?

Fakten schaffen hilft – ein kleiner Exkurs in Richtung Wahrheit: der Goldstandard für die Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention sind randomisierte, prospektive und kontrollierte Studien (RCTs), am besten noch Placebo kontrolliert. RCTs minimieren Verzerrungen und Störfaktoren, indem die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip entweder der Versuchs- oder der Kontrollgruppe zugewiesen werden. Dieses Verfahren gewährleistet, dass alle Variablen – wie Alter, Lebensstil oder Vorerkrankungen – gleichmäßig auf die Gruppen verteilt sind. Infolgedessen können die beobachteten Ergebnisse mit Sicherheit auf die getestete Intervention zurückgeführt werden und nicht auf andere zugrunde liegende Faktoren. Gerade bei der HRT mit Östrogenen wird dieser Sachverhalt sehr klar. Von der Gabe von Östrogenen zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden bei Frauen mit gynäkologischen Tumoren wird abgeraten. Die Erkenntnisse stammen aus gepoolten Daten von Studien, die retrospektiv ausgewertet, und nicht prospektiv randomisiert erhoben wurden. Es sind epidemiologisch mathematisch konstruierte Ergebnisse von Studien, die dafür so nicht angelegt waren. Man könnte somit also eigentlich von einem wissenschaftlichen „Blindflug" sprechen. In diesem Zusammenhang wirft eine aktuelle, prospektiv angelegte Studie Fragen bezüglich dem Dogma der Östrogentherapie auf. Es konnte gezeigt werden, dass die alleinige Gabe von Östrogenen das Brustkrebsrisiko menopausaler Frauen eher nicht erhöht, sondern senken könnte *[31, 32]*. Sogar stark erhöhte Spiegel endogener Östrogene, die im Rahmen von Fruchtbarkeitsbehandlungen wie IVF/ART hervorgerufen werden, scheinen keine nachteiligen Auswirkungen auf das Brustkrebsrisiko oder das Wiederauftreten desselbigen zu haben. Es

sollte hier auch darauf hingewiesen werden, dass die Gabe von Östrogenen im Rahmen einer oralen Kontrazeption das Risiko für das Auftreten von Uterus- und Ovarialkarzinomen eher senken. Die gesammelten Erkenntnisse deuten somit inzwischen darauf hin, dass eine Östrogentherapie in Kombination mit einer geringen Menge eines Gestagens durchaus eine Option für Frauen sein könnte, die eine HRT benötigen *[33]*. Eine Behandlung mit mikronisierten, bioidentischen Hormonen steigert das Brustkrebsrisiko erfahrungsgemäss nicht. Nichtsdestotrotz hält sich das Dogma in Fachkreisen weiterhin beharrlich und lässt sich wahrscheinlich auch nicht so schnell erschüttern – wie so vieles in der Medizin.

Phytotherapeutika – eine Auswahl und deren Wirkweise

2024 wurde in der Fachzeitschrift Phytotherapy Research eine Metaanalyse veröffentlicht, in welcher Wissenschaftler die Wirksamkeit von Pflanzenextrakten bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden untersuchten. Die Studie fasste Daten von 61 RCTs aus mehreren Ländern zusammen *[34]*. Die Ergebnisse zeigten positive Wirkungen von Pflanzenextrakten in vier Fragebögen, mit denen die Häufigkeit und der Schweregrad häufiger Wechseljahresbeschwerden erfasst wurden. Im Vergleich zu Placebo berichteten die mit Pflanzenextrakten supplementierten Teilnehmer über:

- 1,6-mal geringere Häufigkeit von Hitzewallungen (n = 24 RCTs)
- 6,8 Punkte weniger auf dem Kupperman's Index (n = 18 RCTs)
- 3,1 Punkte weniger auf der Greene Climacteric Scale (n = 13 RCTs)
- 4,6 Punkte niedriger auf der Menopause Rating Scale (n = 10 RCTs)

Der Blatt-Kupperman-Index (allgemein bekannt als Kupperman-Index oder KI) ist ein 11 Punkte umfassender Fragebogen zu Wechseljahresbeschwerden, der in hunderten von klinischen Studien verwendet wurde, um die Prävalenz von Wechseljahresbeschwerden zu bestimmen und die Wirksamkeit einer Reihe von Therapien zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden zu bewerten. Er wurde immer wieder auch als Grundlage für die Validierung anderer Fragebögen verwendet. Die Greene Climacteric Scale, auch bekannt als Greene Menopause Index, ist ebenfalls ein Fragebogen zur Bewertung von Wechseljahresbeschwerden. Er bewertet die psychologischen, somatischen und vasomotorischen Symptome, die Frauen während der Perimenopause und der Menopause erleben. Die Menopause Rating Scale (MRS) ist eine gesundheitsbezogene Lebensqualitätsskala (HRQoL) und wurde als Reaktion auf den Mangel an standardisierten Skalen zur Messung der Schwere von Alterssymptomen und deren Auswirkungen auf die HRQoL (neuerdings auch als Healthspan bezeichnet) in den frühen 1990er Jahren entwickelt *[35, 36]*.

In dieser Meta-Analyse wurde zwischen zwei Arten von Pflanzenextrakten unterschieden: Phytoöstrogenen und andere pflanzliche Inhaltsstoffe. Während beide Kategorien statistisch signifikante Verbesserungen der Wechseljahresbeschwerden zeigten, erwiesen sich die Phytoöstrogene als wirksamer. Frühere Meta-Analysen haben ebenfalls einen positiven Nettoeffekt von Pflanzenextrakten, insbesondere von Phytoöstrogenen, bei der Linderung von Wechseljahresbeschwerden festgestellt. Auf der Grundlage einzelner RCTs, die in die Meta-Analysen einbezogen wurden, waren Pflanzenextrakte beteiligt, die mindestens ein Symptom der Menopause verbesserten:

- Phytoöstrogene: Sojaprotein, Sojabohnen, Rotklee, Genistein, Leinsamen
- andere Pflanzenextrakte: Traubensilberkerze, Ginkgoblätter, Pollen, Hopfenblüten, Maca, roter Ginseng, Anis, Granatapfelsamenöl, Nachtkerzenöl, Fenchelöl, Süßholz, Bockshornklee, Schisandra, Johanniskraut, Baldrian- und Ashwagandha-Wurzel, Melisse, M-Resveratrol.

Die Fähigkeit von Phytoöstrogenen, Wechseljahresbeschwerden zu lindern, beruht auf ihrer Fähigkeit, hormonelle Aktivitäten nachzuahmen oder zu modulieren. Phytoöstrogene haben eine ähnliche chemische Struktur wie natürliche Östrogene, so dass sie an Östrogenrezeptoren im Körper binden können. Man unterscheidet im Moment zwischen im Wesentlichen drei Östrogenrezeptortypen (ER): ERα, ERβ sowie den „G protein-coupled receptor 30 (GPR30)/G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1)". ERα wird vor allem in den Fortpflanzungsorganen (z. B. Gebärmutter und Eierstöcke), Knochen, weißem Fettgewebe, Nieren, Leber und Brust exprimiert. Im Gegensatz dazu wird ERβ in den männlichen Fortpflanzungsorganen, im Zentralnervensystem (ZNS), im Herz-Kreislauf-System, in der Lunge, im Immunsystem, im Dickdarm und in den Nieren exprimiert. GPER1 ist weit verbreitet und wird in Skelettmuskeln, Neuronen, Gefäßendothelien, verschiedenen Immunzellen und Zielorganen exprimiert. Darüber hinaus wird GPER1 in Brust-, Eierstock- und Lungenkrebsgewebe exprimiert *[37]*.

Im Gegensatz zu endokrinen Disruptoren, welche den Rezeptor blockieren, vermitteln Phytoöstrogene nach Bindung an den Östrogenrezeptor physiologische Wirkungen und blockieren den Rezeptor nicht nur. Darüber hinaus besitzen viele Pflanzenextrakte antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaf-

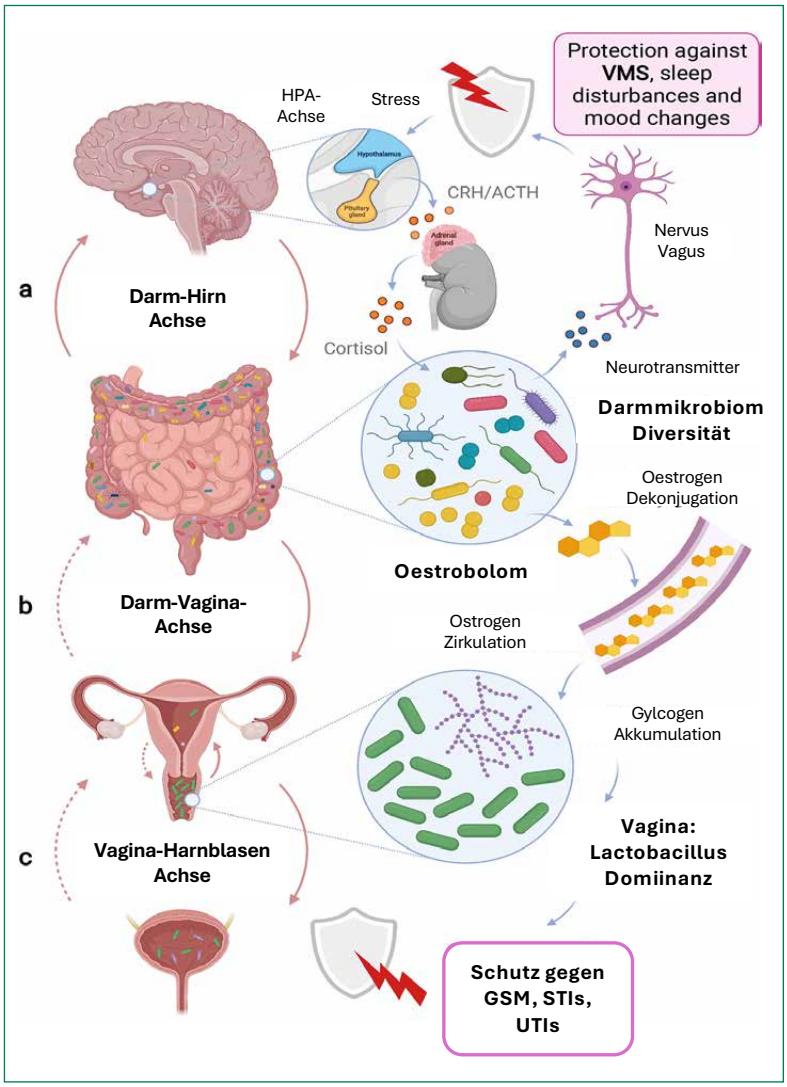


Abb. 2 *Mikrobiom und Menopause*

a-c: Die Mikrobiom-Achsen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gesundheit und Homöostase im gesamten Körper. Insbesondere bei alternden Frauen könnten Wechselwirkungen zwischen Darm und Gehirn (a), Darm und Vagina (b), sowie Vagina und Blase (c) zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden beitragen.

GSM = genito-urinäres Syndrom der Menopause

UTI = urogenitale Harnwegsinfektionen

STI = sexual transmitted Infektion

VSM = vasomotorische Beschwerden

[modif. n. Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Connecting microbiome and menopause for healthy ageing. Nat Microbiol. 2022 Mar;7(3):354–358

ten, was ebenfalls zu ihren therapeutischen Eigenschaften beiträgt, wie für die einzelnen Substanzen im Weiteren noch ausgeführt werden wird.

Die drei häufigsten Arten von Phytoöstrogenen sind:

- Isoflavone: Enthalten in Rotklee und Sojaprodukten (Tofu, Sojamilch, usw.)
- Lignane: Enthalten in Leinsamen, Sesam, Vollkorngetreide (Roggen, Gerste, usw.)
- Cumestane: enthalten in Alfalfa, Kleesprossen und Spalterbsen

Obwohl sich ihr Stoffwechsel und ihre Mechanismen leicht unterscheiden, wirken diese Phytoöstrogene als selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs). Sie können entweder die östrogene Aktivität verstärken, indem sie die Östrogenrezeptoren aktivieren (insbesondere in einem östrogenarmen Umfeld), oder sie hemmen diese, indem sie mit dem natürlichen Östrogen um dieselben Rezeptoren konkurrieren und so eine übermäßige östrogene Stimulation verringern. Dank dieser Doppelrolle sind Phytoöstrogene somit vielseitig einsetzbar, wenn es um die Behandlung östrogenbedingter Erkrankungen geht.

Phytoöstrogene und das Mikrobiom

Das Mikrobiom und dessen Metabolom spielen eine wesentliche Rolle bei der Wirkung von Phytoöstrogenen. Neben den, von einigen Bakterien produzierten β-Glucuronidasen, spielen Equol-bildenden Bakterien eine zentrale Rolle. Nach der Einnahme werden die Isoflavone von diesen Darmbakterien in aktive Verbindungen umgewandelt, nämlich Genistein, Daidzein, und aus Genistein Equol. Diese Verbindungen, vor allem Equol, ähneln der Struktur nach den Östrogenen, so dass sie an Östrogenrezeptoren binden können. Diese Bindung fördert die östrogene Wirkung und trägt zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden bei. Das Ausmaß der Symptomlinderung hängt von der Zusammensetzung der individuellen Darmmikrobiota ab. Eine angemessene Zufuhr von Isoflavonen, insbesondere aus Sojaprodukten, unterstützt nachweislich auch die Stoffwechselgesundheit, indem sie die Leberenzyme so beeinflusst, dass die Produktion von Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin und Triglyceriden verringert wird.

In ähnlicher Weise werden Lignane von Darmbakterien in Enterolignane (d. h. Enterodiol und Enterolacton) umgewandelt, die eine schwache östrogene Wirkung aufweisen. Diese Verbindungen können auch den Sexualhormonstoffwechsel beeinflussen, indem sie die Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) stimulieren, was die Verfügbarkeit von zirkulierendem Östrogen verringert. Zudem zeigt die Gut-Vagina Achse, dass die physiologischen Veränderungen des Mikrobioms im Alter starke Auswirkungen auf die vaginale Atrophie und die Häufigkeit auf Harnwegsinfekte haben (Abb. 2).

Allgemeines über Mikronährstoffe und die Menopause – häufig vergessen

Der regelmäßige Verzehr von Lignanen wird mit einer schützenden Wirkung gegen östrogenbedingte Erkrankungen in Verbindung gebracht, die über Wech-

seljahresbeschwerden hinausgehen, darunter Brustkrebs, Osteoporose und kognitiver Abbau. Obwohl Cumestane weniger häufig verzehrt werden als andere Phytoöstrogene, deuten Forschungsergebnisse darauf hin, dass sie im Vergleich zu Isoflavonen und Lignanen eine höhere Bindungsaffinität für Östrogenrezeptoren aufweisen. Trotz ihres biochemischen Potenzials sind Cumestane jedoch in den meisten Lebensmitteln nur in Spuren vorhanden. Dennoch haben Cumestane, wenn sie in ausreichender Konzentration verzehrt werden, nachweislich schützende östrogene Wirkungen und sind in der Lage, Wechseljahresbeschwerden zu lindern. Auch spielen sie bei der Aufrechterhaltung der Knochengesundheit und der Verringerung des Risikos für östrogenbedingte Krankheiten, eine zentrale Rolle.

Neben den Phytoöstrogenen können auch andere Kräuterextrakte über verschiedene Mechanismen Wechseljahresbeschwerden lindern. So wirkt die Traubensilberkerze beispielsweise auf die Serotoninrezeptoren ein, um Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche zu reduzieren. Sie reguliert die Körpertemperatur, während Ginseng das allgemeine Wohlbefinden verbessert, indem er als Adaptogen die Stressreaktion des Körpers moduliert. Nachtkerzenöl, das reich an der entzündungshemmenden γ-Linolensäure ist, kann helfen, Brustspannen, Stimmungsschwankungen und trockene Haut zu lindern. Hier sind Omega-3-Fettsäuren jedoch noch hilfreicher, da Linolensäure im menschlichen Körper nicht wirklich quantitativ zu den Omega-3-Säuren EPA und DHA metabolisiert wird. Insbesondere DHA hat sich in Studien als sehr hilfreich bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden gezeigt *[39]*. Somit soll in jedem Fall eine bedarfsdeckende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren (2–4 g/Tag zu den Mahlzeiten, Omega-3-Index 8–12) angestrebt werden. Auch Vitamin D3 in Kombination mit Vitamin K2 ist ein unerlässlicher Bestandteil in der Therapie von Menopausebeschwerden, und dies nicht nur wegen der Knochengesundheit *[40]*. Es verbessert vulvovaginale Atrophie *[41]*, stärkt das Immunsystem (innate und adaptiv), verbessert die Muskelfunktion, hemmt die Arteriosklerose und vieles mehr *[42]*.

Wirkweise einzelner, ausgewählter Pflanzenextrakte im Einzelnen (Tab. 1)

In dem Maße, wie sich die Forschung über die therapeutischen Wirkungen von Pflanzenextrakten zur Linderung der Wechseljahresbeschwerden ausweitet, beginnen wir, eine breitere Anwendung dieser natürlichen Verbindungen zur Unterstützung der Frauengesundheit zu sehen. Epidemiologische und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Phytoöstrogene das Risiko von Osteoporose, Stoffwechselkrankheiten und hormonbedingten Krebserkrankungen verringern könnten. Asiatische Frauen, die sich phytoöstrogenreich ernähren, weisen im Vergleich zu Frauen in anderen Regionen eine geringere Prävalenz von Brust- und Gebärmutterkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie eine bessere Knochenmasse auf. Dies liegt auch an einer deutlich veränderten Zusammensetzung des Mikrobioms und nicht nur an einer anderen genetischen Ausstattung.

Phytoöstrogene haben auch ein günstiges Langzeit-Sicherheitsprofil bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden gezeigt. Die häufigsten Nebenwirkungen von Phytoöstrogenen sind leichte Magen-Darm-Beschwerden wie Blähungen und Verstopfung, die wahrscheinlich auf den hohen Ballaststoffgehalt phytoöstrogenreicher Lebensmittel zurückzuführen sind. Wichtig ist, dass Phytoöstrogene im Gegensatz zu pharmazeutischen selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs; z. B. Tamoxifen) oder einer Hormonersatztherapie (HRT) das Risiko von Gebärmutterkrebs oder thromboembolischen Ereignissen (Blutgerinnsel) nicht erhöhen, was Phytoöstrogene zu einer relativ risikoarmen Therapieoption macht.

Hopfen

Hopfen (Humulus) ist seit Jahrhunderten als Heilpflanze bekannt und reich an Bitterstoffen und ätherischen Ölen. Es enthält Prenylflavonoide (Xanthohumol, Isoxanthohumol und verschiedene Prenylnaringenine), welche in der Lage sind, die Aromataseaktivität zu modulieren und die Östrogensynthese zu verringern *[43, 44]*. Das im Hopfen enthaltende Prenylnaringenin gilt als eines der potentesten Phytoöstrogene und bindet an ERα- und ERβ-Rezeptoren. Somit ist es in der Lage, Hitzewallungen und nächtliches Schwitzen, also vasomotorische Beschwerden bei Frauen in den Wechseljahren, zu lindern. Die ätherischen Öle im Hopfen haben beruhigende Wirkung und können den Schlaf verbessern. Experimentelle Daten zeigen, dass die Inhaltsstoffe des Hopfens auch den Schlaf-Wach-Rhythmus steuern und so eine ähnliche Wirkung entfalten können wie das Schlafhormon Melatonin und eine bestehende Chronodysruption ausgleichen helfen. Die Wirkung von Hopfen beruht auf der Synergie verschiedener biologisch aktiver Verbindungen wie Harze, Flavonoide (Xanthohumol) und Terpene. Es wird angenommen, dass einige Bestandteile von Hopfen, welche auch in (alkoholfreiem) Bier enthalten sind, im ZNS wirken, indem sie die Neurotransmission von GABA, Adenosin, Serotonin und Melatonin beeinflussen, und eine wirksame sedierende Wirkung haben, die sowohl die zirkadianen Rhythmen als auch den Schlaf-Wach-Zyklus regulieren *[45–50]*. Der Lupuli flos-Extrakt z. B. ist ein Agonist des Melatoninrezeptors1 – MT1 *[51]*.

Humulon, eine α-Hopfenbittersäure, ist ein positiver allosterischer Modulator von GABA A-Rezeptoren und hemmt die Cyclooxygenase 2 *[52]*. Einige Bestandteile

Pflanzen-extrakt	bioaktive Komponenten	Mechanismen / Wirkungsweise	Effekte in der Menopause	RCTs
Rotklee	Isoflavone (Daidzein and Genistein – Equol)	phytoöstrogene Wirkung	■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden um 30 % ■ ↓ Scheidentrockenheit um 40–50% ■ ↓ Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche um 70 %	*73–76*
Dong Quai	Phthalide und Ferulinsäure	phytoöstrogene Wirkung	■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden um 35% ■ ↓ Hitzewallungen um 70%	*77*
Mönchspfeffer	Flavonoids (Apigenin und Penduletin)	Wirkung: Dopamin und Prolaktin	■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden um 25 % ■ ↓ Angstzustände um 60 % ■ ↓ Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche um 90 %	*78–80*
Linum Life® (Leinsamen)	Lignane (Enterodiol und Enterolacton)	phytoöstrogene Wirkung	■ ↑ psychische Gesundheit um 10 % ■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden um 40 % ■ ↑ körperliche Gesundheit um 45 %	*81, 82*
Maca-Wurzel	Phytosterole ■ β-sitosterol ■ Kampesterol	Verbesserung der allgemeinen adaptiven Stressreaktionen	■ ↓ sexuelle Dysfunktion um 20 % ■ ↓ Angstzustände und Depressionen um 35 % ■ ↓ unterbrochener Schlaf um 70% ■ ↓ Hitzewallungen um 75 %	*83–85*
Salbei	Ursocholsäure Rosmarinsäure	modulieren Neurotransmitter, die für die Kognition und die Regulierung der Körpertemperatur wichtig sind	■ ↓ Hitzewallungen um 30 % ■ ↓ Müdigkeit um 30 % ■ ↑ Konzentration um 35 % ■ ↓ Depressionen und Angstzustände 30-40 % ■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden 40 % ■ ↓ Gelenkschmerzen um 50 %	*86–88*
Lifenol® (Hopfen)	Prenylflavonoide	modulieren Östrogenspiegel	■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden um 20 % ■ ↓ Schmerzen um 50 %	*89–91*
Johanniskraut	Hypericin Hyperforin	modulieren Neurotransmitter, Stimmung und Körpertemperatur	■ ↓ Hitzewallungen um 30 % ■ ↓ Depressionen um 60 %	*92–96*
SoyLife® (Soja)	Isoflavone ■ Genistein ■ Daidzein ■ Equol	phytoöstrogene Wirkung	■ ↑ Verbesserung der Lebensqualität 10 % ■ ↑ Gedächtnisleistung x 2 ■ ↓ Scheidentrockenheit um 20 % ■ ↓ Schlaflosigkeit um 25 % ■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden um 45 % ■ ↓ Hitzewallungen um 60 %	*97–104*
Traubensilberkerzen-extrakt	N-Methylserotonin Triterpenglykoside	modulieren Neurotransmitter, Stimmung, Schlaf und Körpertemperatur	■ ↓ Hitzewallungen um 10 % ■ ↓ Schlaflosigkeit um 10 % ■ ↓ allgemeine Wechseljahresbeschwerden um 35 %	*105–107*

Tab. 1 *randomisierte kontrollierte Studien mit Phytoöstrogenen in der Menopause*

des Hopfenharzes (einschließlich des Abbauprodukts 2-Methyl-3-buten-2-ol) erhöhen die GABA-Aktivität, indem sie GABA A-Rezeptoren modulieren *[43]*.

Rotklee

Rotklee (Trifolium pratense) enthält viele sekundäre Pflanzenstoffe, vor allem Isoflavone, welche phytoöstrogene Eigenschaften entfalten. Es gilt als „sanftes" Mittel bei Wechseljahresbeschwerden, da die im Rotklee enthaltenen Isoflavone nicht direkt den Östrogenspiegel im Körper erhöhen, sondern die Empfindlichkeit der Östrogenrezeptoren modulieren. Ihre Wirkung ist dabei schwächer und sanfter als die einer Hormonersatztherapie (HRT). Laut EFSA, der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit, eignet sich Rotklee besonders für Frauen in der Postmenopause. Rotklee enthält zudem Kaempferol, welches biochemisch dem Progesteron ähnelt. Die phytoöstrogenen Effekte von Kaempferol verbessern die postmenopausale Osteoporose und wirken auch antimikrobiell, antientzündlich, analgetisch, kardio- und neuroprotektiv, antitumoral sowie angstlösend *[53]*. Rotklee ist auch reich an einer Art von Isoflavon namens Biochanin A. Biochanin A ist für seine schützende Wirkung gegen

chronische Krankheiten bekannt. Laborexperimente zeigen, dass Biochanin A den Zellzyklus von Krebszellen unterbrechen kann, um ein unkontrolliertes Zellwachstum zu verhindern. Gleichzeitig unterdrückt Rotklee mehrere Entzündungs- und Oxidationswege, die an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sind. Darüber hinaus ist Biochanin A ein potenter Aktivator einer Klasse von Rezeptoren (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren, PPAR's), die für die Aufrechterhaltung der Insulinempfindlichkeit und die Verhinderung von Diabetes und Fettleibigkeit von entscheidender Bedeutung sind *[55]*.

Traubensilberkerzenwurzel

Extrakte der Traubensilberkerzenwurzel (Cimicifuga racemosa, CR) enthalten wertvolle Inhaltsstoffe wie N-Methylserotonin (Wirkung im ZNS) und Triterpenglykoside (Ginsenoside). CR hat eine direkte östrogene Aktivität. Die Forschung hat gezeigt, dass der CR-Extrakt eine gewebespezifische Wirkung besitzt, die sich in bestimmten Geweben als Östrogen-Agonist und in anderen Geweben als Östrogen-Antagonist *[56–59]* verhält. Daraus kann man schließen, dass der CR-Extrakt als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) wirkt. Ein idealer SERM kann definiert werden als ein Wirkstoff, der sich in Knochen und Gehirn wie ein Östrogen verhält, aber in der Gebärmutter und der Brust nicht wie ein solches wirkt. Daher können die Verbindungen im CR-Extrakt die SERM-Kriterien erfüllen.

Das Triterpenglykosid, dass ein Hauptbestandteil von CR ist, bindet nicht an die Östrogenrezeptoren und hat daher keine östrogene Wirkung *[60]*. Es wirkt eher auf serotonerge als auf östrogene Weise und könnte auf 5-HT1A-, 5-HT1D- und 5-HT7-Rezeptoren wirken *[61]*. Die Daten belegen das Vorhandensein einer Verbindung namens Nω-Methylserotonin im CR-Extrakt, die für seine Wirkung auf serotonerge Rezeptoren verantwortlich ist, indem sie auf 5-HT1A- und 5-HT7-Rezeptoren wirkt *[62, 63]*. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) sind wirksam bei der Linderung von Hitzewallungen bei Frauen in den Wechseljahren, haben jedoch einige Nebenwirkungen. Der CR-Extrakt bindet an den Serotoninrezeptor, am stärksten an den Serotoninrezeptor 5-HT7 und 5-HT1A als gemischter konkurrierender Ligand. Diese beiden Rezeptor-Subtypen sind an der Thermoregulation im Hypothalamus beteiligt. 5-HT1A interagiert mit dem Serotonintransporter im Hypothalamus, um die Wiederaufnahme von Serotonin zu regulieren. Der CR-Extrakt könnte also Substanzen enthalten, die über diesen Mechanismus die postmenopausalen Hitzewallungen lindern. Eine andere Studie behauptet, dass die Wirkung des CR-Extrakts auf seine Affinität zum menschlichen μ-Opiat-Rezeptor ((3H) DAMGO) zurückzuführen ist *[64]*. Wie bereits erwähnt, sind es wahrscheinlich die Veränderung des Serotoninspiegels während der Postmenopause, entweder aufgrund der veränderten Aktivität des Serotonintransporters (SERT) oder der verstärkten Serotoninwiederaufnahme, die den Serotoninspiegel am postsynaptischen neuronalen 5HT-Rezeptor (5HT-R) erheblich verringert. Diese drastische Verschiebung des Serotoninspiegels zusammen mit einer Veränderung des zirkulierenden Östrogenspiegels führt zu einer mitochondrialen Dysfunktion, erhöht den Grundumsatz (BMR) und verursacht ein ionisches Ungleichgewicht, Tachykardie und thermische Dysregulation, was zu Hitzewallungen führt. Darüber hinaus führt der verringerte Serotonin- und Östrogenspiegel auch zu kognitiven Störungen.

In einer der jüngsten Studien zeigte sich, dass CR signifikante krebshemmende Eigenschaften auf Zellen aufweist. Darüber hinaus zeigte sich, dass in Gegenwart von CR die proliferative Wirkung von Östrogen verringert wurde, wodurch das Wachstum hormonabhängiger Brustkrebszellen verändert wurde *[65]*. Eine andere Studie, in der die Auswirkungen eines standardisierten CR-Extrakts und seines Haupt-Triterpens, Actein, auf die Wachstumsraten und den Metabolismus des Steroidhormons in menschlichen Brustkrebszelllinien untersucht wurden, kam zu dem Schluss, dass es das Zellwachstum in Brustkrebszelllinien nicht förderte und auch keinen Einfluss auf die Östrogenkonzentration hatte. Stattdessen stimulierten sie die Androgen-Bildung, was zu einer Verbesserung der Wechseljahresbeschwerden bei erwachsenen Frauen beitragen könnte *[66]*. Osteoporose stellt bei Frauen nach der Menopause ein relevantes Problem dar. Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen bei Frauen in den Wechseljahren und steht in engem Zusammenhang mit einer schlechten Lebensqualität. Die beiden Triterpenoide Actein und Desoxyactein aus CR scheinen osteoprotektive Eigenschaften aufzuweisen. Actein schützt den Knochen, indem es bei Osteoporose-Patienten oxidative Schäden an den Osteoblasten verhindert, und Desoxyactein führt zu einem erheblichen Anstieg des Zellwachstums, des Kollagengehalts, der Wirkung der alkalischen Phosphatase und der Mineralisierung der Zellen und schützt so die Knochendichte *[67–70]*.

Johanniskraut, Hypericum perforatum (HPL)

Bestandteile von HPL sind verschiedene Formen von Hypericin und Hyperforin (Antrachinone) sowie andere Flavonoide. Diese hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, Glutamat und GABA an den neuronalen Synapsen. Zudem hemmt Johanniskraut die Monoaminoxidase, was zu einer erhöhten Bildung von Noradrenalin führt. Erhöhte Spiegel an Neurotransmittern sind bei der Behandlung von Depressionssymptomen hilfreich.

Hypericum perforatum wirkt in diesem Zusammenhang aber auch über das Darmmikrobiom. Im Mausmodell fördert HPL das Wachstum von Akkermansia muciniphila (AKK). In der zusätzlich durchgeführten Metabolomanalyse zeigte sich ein Einfluss auf den Tryptophanstoffwechsel mit einer verminderten Kynurenin(KYN)-Produktion bei Erhöhung des 5-HTP. Eine Supplementierung mit KYN aktivierte den NFκB-NLRP2-Caspase1-IL1β-Signalweg. Der Anstieg des proinflammatorischen IL1β im Hippocampus führte zu einer erhöhten Depressionsrate im Mausmodel. Die exogene Zufuhr von AKK erhöhte den 5-Hydroxytryptamin (5-HT)-Spiegel deutlich und senkte den KYN-Spiegel, wodurch die Depressionssymptome durch Modulation des NFκB-NLRP2-Caspase1-IL1β-Signalwegs gelindert wurden *[71]*. Kritisch angemerkt werden sollte, dass HPL zu einer Aktivierung der Cytochrome des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) führt. Dieser ist wichtig für den Vitamin D3 Abbau. Es kommt somit zu einer Aktivierung des Cytochrom-P450-Systems, insbesondere dem CYP3A4-Enzym und dem P-Glykoprotein. Dies beeinflusst Entgiftungsreaktionen und begünstigt Interaktionen mit multiplen Medikamenten. Auch hier gilt jedoch: die Dosis macht das Gift.

Zusammenfassung

Der Umgang mit den Wechseljahren kann eine grosse Herausforderung sein, vor allem angesichts der Stigmatisierung und des begrenzten Bewusstseins. Aber die richtige Unterstützung zu finden, sollte nicht schwierig sein. Die Phytotherapie mit wissenschaftlich geprüften Inhaltsstoffen stellt eine vertrauenswürdige Wahl zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden dar, und kann auch mit der Hormon-Ersatz Therapie (HRT) kombiniert werden. Längsschnittstudien haben das Sicherheitsprofil der Pflanzenextrakte für die Menopause bestätigt. Es ist wichtig zu betonen, dass Phytotherapeutika mit bestimmten Medikamenten in Wechselwirkung treten können. Dies muss unbedingt im Zuge der Phytotherapie Beachtung finden. Dies gilt insbesondere für die Interaktionen mit Chemotherapeutika sowie der antihormonellen Therapie beim Einsatz von hoch dosiertem Johanniskraut. Auch das Mikrobiom mit seinem Metabolom spielen eine entscheidende Rolle in der Steuerung des Hormonhaushaltes und der Wirksamkeit einzelner Phytotherapeutika. Bei Therapieversagen sollte dies unbedingt untersucht werden. Wie bei der Diabetes- und Hypertoniebehandlung sollten die Dosen der Pflanzenextrakte so gewählt werden, dass Interaktionen und Nebenwirkungen möglichst geringgehalten werden, die Wirkungen sich aber voll entfalten können. Dies gelingt nur durch eine optimale Kombination mehrerer Phytotherapeutika, da hierbei die maximale Dosierung der Einzelsubstanzen nicht überschritten werden muss – wie Paracelsus bereits sagte: die Dosis macht das Gift. Die Dosierung der einzelnen Inhaltsstoffe sollte jedoch so kalibriert werden, dass sie die in randomisierten kontrollierten Studien nachweislich wirksamen Werte widerspiegelt. Dies ist bei dem Präparat Menofèmme der Fa. MedPro, Holland, in hervorragender Weise umgesetzt worden. Auch über die Menopause hinaus können Phytotherapeutika langfristig die Gesundheit durch Ihre anti-inflammatorischen, antioxidativen, krebshemmenden und immunmodulierenden Eigenschaften unterstützen. Die Einbeziehung von Pflanzenextrakten in die allgemeine Gesundheitsfürsorge bietet somit einen ganzheitlicheren Ansatz für die Gesundheit von Frauen, der nicht nur Wechseljahresbeschwerden bekämpft, sondern auch das Risiko chronischer Krankheiten verringert, die Frauen im Alter betreffen.

Dr. med. Matthias Kraft
Zürichstrasse 52
8134 Adliswil | Schweiz
m.kraft@swissmedicalclinic.ch
www.swissmedicalclinic.ch

Dr. med. Olaf Katzler
Schäferkampsallee 34
20357 Hamburg | Deutschland
katzler@mammazentrum-hamburg.de
www.mammazentrum-hamburg.de

Prof. Dr. Dr. med. Ben Pfeifer
Aeskulap International AG
Grendel 2
6004 Luzern | Schweiz
bpf@aeskulap-international.org

Literatur

[1] Studd, J. Ovariotomy for menstrual madness and premenstrual syndrome – 19th century history and lessons for current practice. Gynecological Endocrinology 2006. 22: 411–415

[2] Skae F. Climacteric Insanity in Women. Journal of Mental Science. 1865. 11:275–278

[3] Wren BG. The history and politics of menopause. In: Panay N, Briggs P, Kovacs G, eds. Managing the Menopause: 21st Century Solutions. Cambridge University Press 2015; 20–28

[4] Editorial: Attitudes towards menopause: time for change. The Lancet ; 2022 ; 399 : 2243

[5] UK Parliament : 'Considerable stigma' faced by women going through menopause in the workplace 2022

[6] *Menopause Support – What Is Being Done To Help Women Around The World? Horton International, 2024*

[7] *J. Braithwhite. UK Menopause Statistics: attitudes to Menopause at work FORTH, 2023*

[8] *Fang Y. et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2024. 24:1767*

[9] *Avis NE et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. JAMA Intern Med. 2015. 175:531–539*

[10] *Mishra GD et al. Optimising health after early menopause. Lancet. 2024; 403: 958–968*

[11] *Schoenaker DA et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol. 2014. 43(5): 1542–62*

[12] *Overbeek A et al. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2017. 53:10–24*

[13] *Sochocka M et al. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause. Int J Mol Sci. 2023. 24:6566*

[14] *Liu J et al. Early menopause is associated with increased risk of heart failure and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2023. 176:107784;*

[15] *Anagnostis P et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2020. 135:74–79*

[16] *Huan L et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. Biomed Res Int. 2021. 2021:6636856*

[17] *Wan J et al. Incidence of chemotherapy- and chemoradiotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women with stage II/III colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015. 14:31–4*

[18] *Scanlon M et al. Patient Satisfaction with Physician Discussions of Treatment Impact on Fertility, Menopause and Sexual Health among Pre-menopausal Women with Cancer. J Cancer. 2012. 3:217–25*

[19] *H. C. Moore et al. Predictors of permanent menopause after chemotherapy for early-stage breast cancer in premenopausal women. JCO. 2009. 575 (abstract)*

[20] *Bedoschi G et al. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. Future Oncol. 2016. 22:2333–44*

[21] *Hickey M. Managing menopause after cancer. Lancet. 2024. 403:984–996*

[22] *Harper-Harrison G et al. Hormone Replacement Therapy. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/*

[23] *Boardman HM et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015. 2015(3)*

[24] *Farrel E. A tailored approach to manage menopausal syndroms. Medicine Today 2023. 24(6 Suppl): 15–18*

[25] *Mishra GD et al. Optimising health after early menopause. Lancet. 2024. 403(10430):958–968*

[26] *Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014. 142:115–20*

[27] *Annelies H. Boekhout et al. Schellens, Symptoms and Treatment in Cancer Therapy-Induced Early Menopause, The Oncologist, Volume 11, Issue 6, June 2006, Pages 641–654,*

[28] *The ESHRE Guideline Group on POI, L. Webber, M. Davies, R. Anderson, J. Bartlett, D. Braat, B. Cartwright, R. Cifkova, S. de Muinck Keizer-Schrama, E. Hogervorst, F. Janse, L. Liao, V. Vlaisavljevic, C. Zillikens, N. Vermeulen, ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency, Human Reproduction, Volume 31, Issue 5, May 2016, Pages 926–937*

[29] *van Driel CM et al. Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2019. 126(3):330–339*

[30] *Pyri F et al. The Effect of Mindfulness on Quality of Life among Women with Premature Ovarian Insufficiency: A Randomized Clinical Trial. J Midlife Health. 2021. 12(2):116–121*

[31] *Manson JE et al. The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice: a review. JAMA. 2024. 331(20):1748–1760*

[32] *Chlebowski RT et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. JAMA. 2020. 324(4):369–380*

[33] *J. Kim, P. N. Munster Estrogens and breast cancer Ann Oncol. 2025 36(2): 134–148*

[34] *Oh MR et al. Efficacy of plant-derived dietary supplements in improving overall menopausal symptoms in women: An updated systematic review and meta-analysis. Phytother Res. 2024 38(3):1294–1309*

[35] *Chen MN et al. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric. 2015. 18(2):260–9*

[36] *Hauser GA et al. Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopause Rating Scale [MRS]) [Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale)]. Zentralbl Gynakol. 1994. 116(1):16–23*

[37] *Chen P. et al. Role of estrogen receptors in health and disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2022. 18;13:839005*

[38] *Tang ZR et al. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. Cells. 2019. 8(10):1123*

[39] *Minihane AM. Omega-3 fatty acids, brain health and the menopause. Post Reprod Health. 2025. 31(2):97–104*

[40] *Maria S et al. Melatonin-micronutrients Osteopenia Treatment Study (MOTS): a translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblast-osteoclast co-cultures. Aging (Albany NY). 2017. 9(1):256–285*

[41] *Kamronrithisorn T, et al. Effect of Vitamin D Supplement on Vulvovaginal Atrophy of the Menopause. Nutrients. 2020. 12(9):2876*

[42] *Rusu ME et al. Investigating the Effects and Mechanisms of Combined Vitamin D and K Supplementation in Postmenopausal Women: An Up-to-Date Comprehensive Review of Clinical Studies. Nutrients. 2024. 16(14):2356*

[43] *Nagy, Mučaji & Grančai, 2017*

[44] *Monteiro R et al. Effect of hop (Humulus lupulus L.) flavonoids on aromatase (estrogen synthase) activity. J Agric Food Chem. 2006. 54(8):2938–43*

[45] *Abourashed EA et al. In vitro binding experiments with a Valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors. Phytomedicine 2004. 11(7–8):633–638;*

[46] *Brattström A. Scientific evidence for a fixed extract combination (Ze 91019) from valerian and hops traditionally used as a sleep-inducing aid. Wiener Medizinische Wochenschrift 2007. 157(13–14):367–370*

[47] *Butterweck V et al. Hypothermic effects of hops are antagonized with the competitive melatonin receptor antagonist luzindole in mice. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2007. 59(4):549–552*

[48] *Dietz BM et al. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT5a receptor in vitro. Brain Research Molecular Brain Research 2005. 138(2):191–197*

[49] *Franco L et al. The sedative effect of non-alcoholic beer in healthy female nurses. PLOS ONE 2012. 7(7):e37290*

[50] *Savage K et al. GABA-modulating phytomedicines for anxiety: a systematic review of preclinical and clinical evidence. Phytotherapy Research 2018. 32(1):3–18*

[51] *Grundmann O et al. Hypothermic effects of hops could be antagonized with the competitive melatonin receptor antagonist luzindole. Planta Medica 2006. 72(11):281).*

[52] *Benkherouf AY et al. Humulone modulation of GABAAreceptors and its role in hops sleep-promoting activity. Frontiers in Neuroscience 2020. 14:594708*

[53] *Ren J et al. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases. Exp Ther Med. 2019. 18(4):2759–2776*

[54] *Schilling T et al. Effects of phytoestrogens and other plant-derived compounds on mesenchymal stem cells, bone maintenance and regeneration. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014. 139:252–61*

[55] *Sarfraz A et al. Biochanin A: A novel bioactive multifunctional compound from nature. Sci Total Environ. 2020. 722:137907*

[56] *Seidlová-Wuttke D et al. Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: Bone, fat and uterus. Maturitas. 2003. 44:S39–S50*

[57] *Wuttke W et al. Effects of black cohosh (Cimicifuga racemosa) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women. Menopause. 2006. 13:185–196*

[58] *Nappi R.E et al. Efficacy of Cimicifuga racemose on climacteric complaints: A randomized study versus low-dose transdermal estradiol. Gynecol. Endocrinol. 2005. 20:30–35*

[59] *Szmyd M et al. The effects of black cohosh on the regulation of estrogen receptor (ERα) and progesterone receptor (PR) in breast cancer cells. Breast Cancer Targets Ther. 2018. 10:1–11*

[60] *Wuttke W et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (Cimicifuga or Actaea racemosa) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014.139:302–310*

[61] *Burdette J.E et al. Black Cohosh Acts as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist of the Serotonin Receptor. J. Agric. Food Chem. 2003. 51:5661–5670*

[62] *Powell S.L. et al. In Vitro Serotonergic Activity of Black Cohosh and Identification of Nω-Methylserotonin as a Potential Active Constituent. J. Agric. Food Chem. 2008. 56:11718–11726;*

[63] *Nikolić D. et al. Metabolism of Nω-methylserotonin, a serotonergic constituent of black cohosh (Cimicifuga racemosa, L. (Nutt.)), by human liver microsomes. Biomed. Chromatogr. 2014. 28:1647–1651*

[64] *Rhyu M.-R. et al. Black Cohosh (Actaea racemosa, Cimicifuga racemosa) Behaves as a Mixed Competitive Ligand and Partial Agonist at the Human μ Opiate Receptor. J. Agric. Food Chem. 2006. 54:9852–9857*

[65] *Crone M et al. The antiestrogenic effects of black cohosh on BRCA1 and steroid receptors in breast cancer cells. Breast Cancer Targets Ther. 2019. 11:99–110*

[66] *Poschner S et al. Actaea racemosa L. extract inhibits steroid sulfation in human breast cancer cells: Effects on androgen formation. Phytomedicine. 2020. 79:153357*

[67] *Lee Y.S. et al. Actein Isolated from Black Cohosh Promotes the Function of Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. J. Med. Food. 2014. 17:414–423;*

[68] *Choi E.M. Deoxyactein stimulates osteoblast function and inhibits bone-resorbing mediators in MC3T3-E1 cells. J. Appl. Toxicol. 2013. 33:190–195;*

[69] *Suh K.S. et al. Actein protects against methylglyoxal-induced oxidative damage in osteoblastic MC3T3-E1 cells. J. Sci. Food Agric. 2017. 97:207–214;*

[70] *Zakir F et al. Design and development of a commercially viable in situ nanoemulgel for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Nanomedicine. 2020. 15:1167–1187*

[71] *Jiang ZM et al. Hypericum perforatum L. attenuates depression by regulating Akkermansia muciniphila, tryptophan metabolism and NFκB-NLRP2-Caspase1-IL1β pathway. Phytomedicine. 2024. 132:155847*

[72] *Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Connecting microbiome and menopause for healthy ageing. Nat Microbiol. 2022. 7(3):354–358*

[73] *Hidalgo LA et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gynecol Endocrinol. 2005. 21(5):257–64*

[74] *Kanadys W et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (Trifolium pratense L.) Extract to Relieve Hot Flushes and Menopausal Symptoms in Peri- and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2021. 11;13(4):1258*

[75] *Lipovac M et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2012; 28(3):203–7*

[76] *Shakeri F et al. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. Climacteric. 2015. 18(4):568–73*

[77] *Kupfersztain C et al. The immediate effect of natural plant extract, Angelica sinensis and Matricaria chamomilla (Climex) for the treatment of hot flushes during menopause. A preliminary report. Clin Exp Obstet Gynecol. 2003. 30(4):203–6*

[78] *Naseri R et al. Comparison of Vitex agnus-castus Extracts with Placebo in Reducing Menopausal Symptoms: A Randomized Double-Blind Study. Korean J Fam Med. 2019. 40(6):362–367*

[79] *van Die MD et al. Vitex agnus-castus (Chaste-Tree/Berry) in the treatment of menopause-related complaints. J Altern Complement Med. 2009; 15(8):853–62*

[80] *Maffei S et al. Long-term effects of a combination of isoflavones, agnus castus and magnolia extracts on climacteric symptoms and cardiometabolic risk profile in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2022. 38(4):339–344*

[81] *Shrivastava R et al. Effects of Flaxseed on Perimenopausal Symptoms: Findings From a Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Cureus. 2024. 3;16(9):e68534*

[82] *Cetisli NE et al. The effects of flaxseed on menopausal symptoms and quality of life. Holist Nurs Pract. 2015. 29(3):151–7*

[83] *Meissner HO et al. Hormone-Balancing Effect of Pre-Gelatinized Organic Maca (Lepidium peruvianum Chacon): (II) Physiological and Symptomatic Responses of Early-Postmenopausal Women to Standardized doses of Maca in Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Centre Clinical Study. Int J Biomed Sci. 2006. 2(4):360–74*

[84] *Brooks NA et al. Beneficial effects of Lepidium meyenii (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. Menopause. 2008. 15(6):1157–62*

[85] *Stojanovska L et al. Maca reduces blood pressure and depression, in a pilot study in postmenopausal women. Climacteric. 2015. 18(1):69–78*

[86] *Wilfried D et al. Effectiveness of Menosan® Salvia officinalis in the treatment of a wide spectrum of menopausal complaints. A double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. Heliyon. 2021 . 7(2):e05910*

[87] *Dadfar F, Bamdad K. The effect of Saliva officinalisextract on the menopausal symptoms in postmenopausal women: An RCT. Int J Reprod Biomed. 2019. 17(4):287–92*

[88] *Zeidabadi A et al. The effect of Salvia officinalis extract on symptoms of flushing, night sweat, sleep disorders, and score of forgetfulness in postmenopausal women. J Family Med Prim Care. 2020. 9(2):1086–1092*

[89] *Štulíková K et al. Therapeutic Perspectives of 8-Prenylnaringenin, a Potent Phytoestrogen from Hops. Molecules. 2018. 23(3):660*

[90] *Simons R et al. Prenylated isoflavonoids from plants as selective estrogen receptor modulators (phytoSERMs). Food Funct. 2012. 3(8):810–27*

[91] *Heyerick A et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. Maturitas. 2006. 54(2):164–75*

[92] *Castelo-Branco C et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. Climacteric. 2021. 24(2):109–119*

[93] *Eatemadnia A et al. The effect of Hypericum perforatum on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2019. 45:109–113*

[94] *Fahami F et al. A comparative study on the effects of Hypericum Perforatum and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. Iran J Nurs Midwifery Res. 2010 15(4):202–7*

[95] *van Die MD et al. Effects of a combination of Hypericum perforatum and Vitex agnus-castus on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. J Altern Complement Med. 2009. 15(9):1045–8*

[96] *Al-Akoum M et al. Effects of Hypericum perforatum (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial. Menopause. 2009. 16(2):307–14*

[97] *Perna S et al. Multidimensional Effects of Soy Isoflavone by Food or Supplements in Menopause Women: a Systematic Review and Bibliometric Analysis. Nat Prod Commun. 2016. 11(11):1733–1740*

[98] *Duffy R et al. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. Pharmacol Biochem Behav. 2003. 75(3):721–9*

[99] *Nahas EA et al. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. Maturitas. 2007. 58(3):249–58*

[100] Hachul H et al. , Brandão LC, D'Almeida V, Bittencourt LR, Baracat EC, Tufik S. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. Menopause. 2011. 18(2):178–84

[101] Choquette S et al. Effects of soya isoflavones and exercise on body composition and clinical risk factors of cardiovascular diseases in overweight postmenopausal women: a 6-month double-blind controlled trial. Br J Nutr. 2011. 105(8):1199–209

[102] Riesco E et al. Effect of exercise combined with phytoestrogens on quality of life in postmenopausal women. Climacteric. 2011. 14(5):573–80

[103] Carmignani LO et al. Effects of a soy-based dietary supplement compared with low-dose hormone therapy on the urogenital system: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. Menopause. 2015. 22(7):741–9

[104] Purzand B et al. The comparison of the effect of soybean and fish oil on supplementation on menopausal symptoms in postmenopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Complement Ther Clin Pract. 2020. 41:101239

[105] Frei-Kleiner S et al. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Maturitas. 2005. 51(4):397–404

[106] Jiang K et al. Black cohosh improves objective sleep in postmenopausal women with sleep disturbance. Climacteric. 2015. 8(4):559–67

[107] Pkhaladze L et al. Is More Effective in Combination with Rhodiola rosea L. for Relief of Menopausal Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Pharmaceuticals (Basel). 2020. 13(5):102