

Nutrition-Press

Fachzeitschrift für Mikronährstoffe



Thomas Büttner
Neue Rechtsprechung
zur Health Claims
Verordnung



Delia Germeroth
Fisetin – ein sekundärer
Pflanzenstoff mit vielen
Wirkungen



Andreas Binniger
Was ist gesunde
Ernährung?



Manfred Scheffler
Freiheit und Ge-
rechtigkeit kommen
selten von allein

Europäischer Gerichtshof, Luxemburg

Mikronährstoffe

Vitalstoffe

Nahrungsergänzungsmittel

Hersteller und Vertriebe

Freiheit für gesunde Nahrung – ein Schritt weiter!

Etappensieg für den Verbraucher erreicht



Atrophie/Kachexie: Jährlich erkranken 490.000 Menschen in Deutschland neu an Krebs. An den Folgen versterben etwa 218.000 Menschen pro Jahr (Deutsche Krebshilfe e.V., 2012).

Neben Schmerzen, Fatigue, Haarausfall und anderen körperlichen sowie psychischen Begleiterscheinungen ist der Gewichtsverlust, auch Kachexie genannt, eine schwerwiegende Folge, die durch Chemotherapie, Operation und Radiotherapie verursacht werden kann (Theologides, 1979).

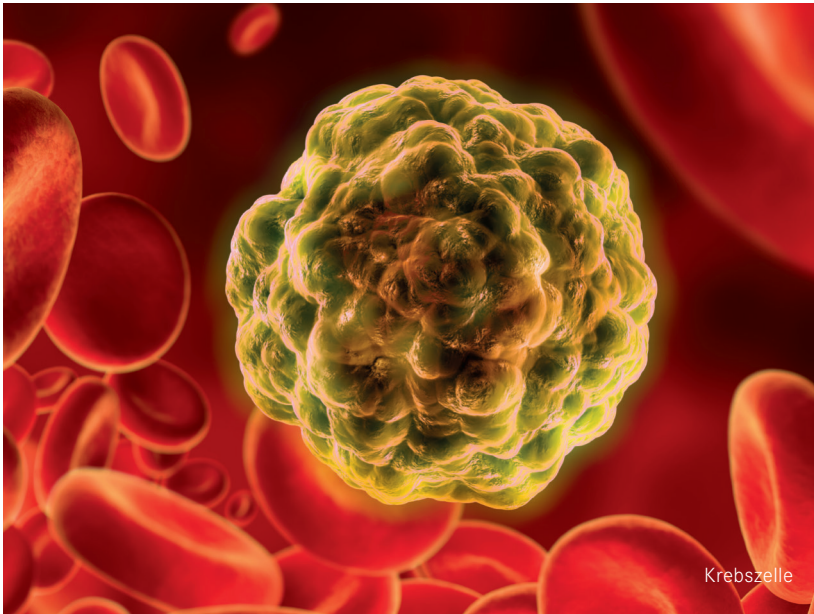
Unter Kachexie (zusammengesetzt aus dem Griechischen: kakos „schlecht“ und hexis: „Zustand“) versteht man die Abmagerung, Auszehrung, den Gewichtsverlust und progressive Veränderungen von lebenswichtigen Körperfunktionen (Busquets, Al-mendro, Barreiro, Fiqueras, Argilés, & López-Soriano, 2005). Oft wird dieser Zustand von Appetitlosigkeit begleitet (Bosaeus, Daneryd, & Lundholm, 2002).

Der Schweregrad der Kachexie ist abhängig vom Typ der Tumorerkrankung. Ein Gewichtsverlust wurde bei 30 bis 80 Prozent der Krebspatienten beobachtet (Dhanapal, Saraswathi, & Govind, 2011). Bei Pankreas- und Magenkrebspatienten tritt Kachexie am häufigsten auf, wobei Patienten mit Brustkrebs, Non-Hodgkin-Lymphomen und mit Sarkomen seltener betroffen sind (Fearon, Voss, Husted, & Cancer Cachexia Study Group, 2006).

Der tumorbedingte Gewichtsverlust ist ein wichtiger, prognostischer Faktor – je größer das Ausmaß, desto geringer ist die Überlebensdauer/-chance (Dhanapal, Saraswathi, & Govind, 2011).

Kurkumin zur Behandlung der Atrophie bzw. tumorinduzierten Kachexie





Krebszelle

Die Kachexie ist insgesamt für etwa 30 Prozent der Todesfälle bei Krebspatienten verantwortlich. Sie ist damit neben der Sepsis die zweithäufigste Todesursache von Krebspatienten und wird durch entzündliche Prozesse ausgelöst. Die Anwendung diätischer Lebensmittel soll daher unmittelbar nach der Diagnose der Krebserkrankung beginnen, um eine mögliche Kachexie der Patienten schon im statu nascendi zu verhindern. Gegenwärtig erfolgt als Begleittherapie lediglich die Gabe hochkalorischer Nahrung, was die Progredienz der Kachexie lediglich verzögert und weitere Komplikationen (Fettleber) hervorruft. Eine Mangelernährung tritt bei 30 bis 90 Prozent aller Krebspatienten im Laufe ihrer Erkrankung auf. Darunter fallen in erster Linie Menschen mit Tumoren des Magen-Darm-Traktes (v. a. in der Speiseröhre, Bauchspeicheldrüse oder im Magen) bzw. in der Lunge.

Laut Expertenmeinung kommt es bei bis zu 85 Prozent der Patienten mit einem Tumor im Gastrointestinaltrakt im Laufe der Erkrankung zur Kachexie. Bei Lungenkrebspatienten liegt das Kachexierisiko bei 50 Prozent. Prinzipiell kann Tumorkachexie in jedem Stadium der Krebserkrankung auftreten. Meist verliert etwa die Hälfte der Patienten bereits vor der Diagnose als Folge von Appetitverlust und frühem Sättigungsgefühl Gewicht. Die eigentliche Tumorkachexie tritt aber meist in einem sehr viel späteren Stadium auf.

Da bislang eine Ernährungstherapie allein keinen Erfolg versprach, wurde meist in regelmäßigen Abständen versucht, den Ernährungszustand des Patienten festzustellen, um einer Mangelernährung vorzubeugen. So kann rechtzeitig die Nahrungsmenge bzw. die täglich aufgenommene Kalorienzahl erhöht werden. Genügt

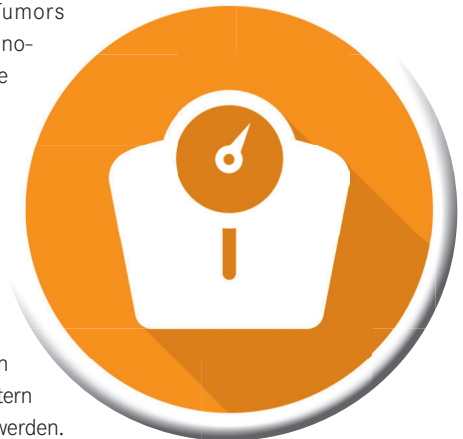
das aber auch nicht, um den Energie- und Nährstoffbedarf zu decken, kann Trinknahrung eingesetzt werden.

Bei der Verbesserung des Ernährungszustands geht es nicht allein um das Wohlbefinden des Patienten, sondern auch um die Wirksamkeit der Krebstherapie, die unter dem Einfluss von Mangelernährung oder Tumorkachexie verringert sein kann. So kann es nach einer Operation zu Wundheilungsstörungen durch entzündliche Reaktionen kommen, die häufig bei tumorkachektischen Patienten auftreten. Außerdem vertragen die Patienten mit Tumorkachexie eine Chemo- oder Strahlentherapie weniger gut. Eine erfolgreiche Krebsbehandlung erfordert vom Patienten viel Kraft, die ihm durch eine gesunde und ausgewogene Ernährung zur Verfügung gestellt werden muss. Daher ist es entscheidend, den Gewichtsverlust rechtzeitig zu verhindern, die Therapie- und Heilungschancen zu erhöhen und damit die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

Gegenstand aktueller Forschungen ist es, Wirkstoffe gegen die verheerenden Folgen der Kachexie zu entwickeln. Die Untersuchungen werden sowohl in vitro als auch in vivo durchgeführt und basieren auf verschiedensten Modellen.

In einem in vivo Modell konnten Eley und Mitarbeiter (Eley, Russell, & Tisdale, 2007) zeigen, dass die Behandlung mit Protein Kinase R (PKR)-Inhibitoren in kachektischen Mäusen, denen Fragmente eines MAC16 Tumors (Murine adeno carcinoma 16) subkutan in die seitliche Bauchregion transplantiert wurde, das Tumorstadium hemmte und dem Gewichtsverlust entgegen wirkte. Ähnliche Ergebnisse konnten in der Studie von Smith und Mitarbeitern (2005) gewonnen werden. Der Leucin Metabolit HMB (β -hydroxy- β -methylbutyrate) vermindert die Proteindegradation und stimuliert die Proteinsynthese in Skelettmuskeln.

In einem weiteren in vivo Kachexie-Modell konnte der Anstieg von inflammatorischen Zytokinen (IL-6) in Mäusen, denen die Zelllinie C-26.IVX transplantiert wurde, detektiert werden. Durch die Zugabe eines monoklonalen IL-6 Antikörpers konnte die IL-6-Aktivität inhibiert und damit die Kachexieprogression verhindert werden (Strassmann, Fong, Kenney, & Jacob, 1992).



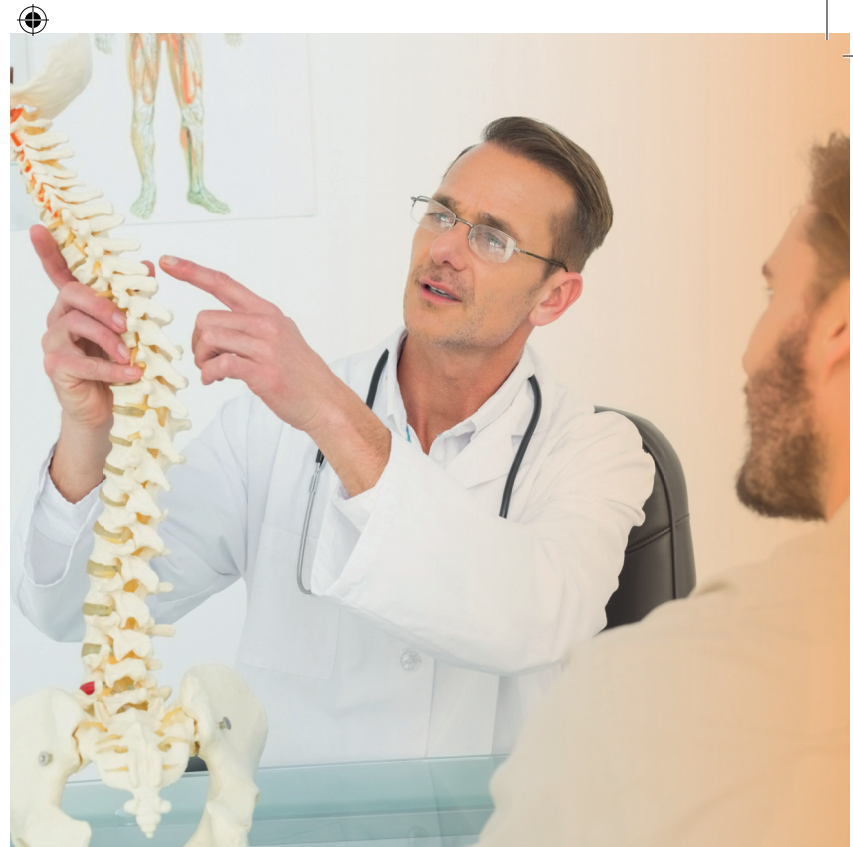
Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur besteht aus ca. 15 cm langen, schlauchförmigen Muskelfasern. Charakteristisch sind hierbei die vielen marginalen Zellkerne sowie die typische Querstreifung. In jeder Muskelfaser sind viele Myoblasten zusammengefügt. An der Muskelfaseroberfläche befinden sich einkernige, zum Teil differenzierte Myoblasten. Diese werden bei Reparaturvorgängen aktiviert, proliferieren und vereinigen sich mit anderen Satellitenzellen sowie den Muskelfasern zu neuem Muskelgewebe (Morgan & Partridge, 2003). Die Ausbildung spezifisch funktioneller und morphologischer Eigenschaften einer Zelle nennt man Differenzierung. Dem Austritt aus dem Zellzyklus folgt die terminale Differenzierung der Muskelzelle, d.h. sie kann sich fortan nicht mehr teilen (Brand-Saberi, 2005, Gehring, 1995).

Kurkumin

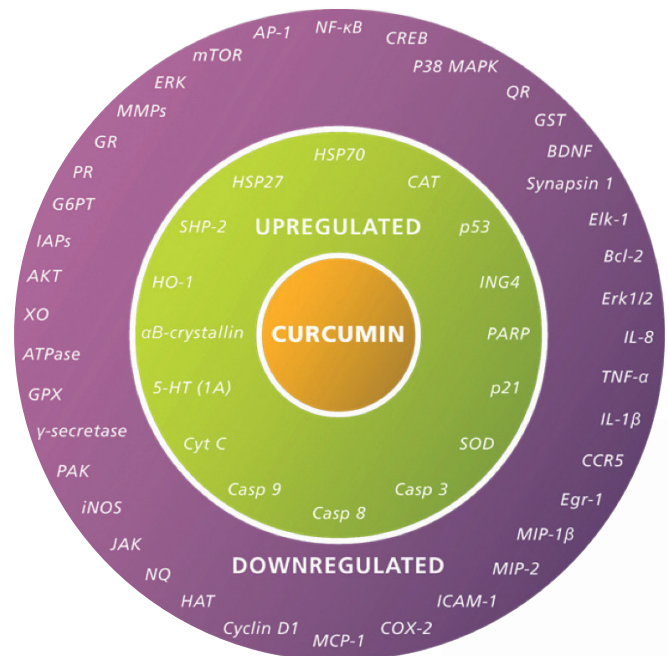
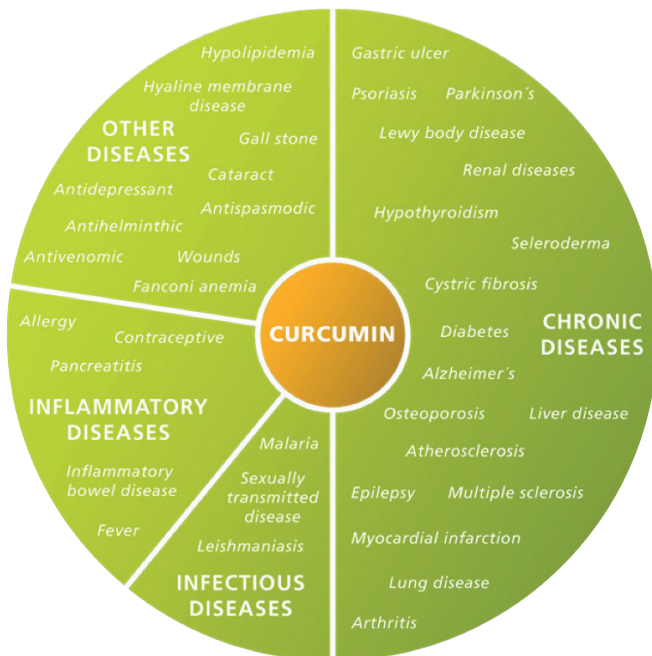
Kurkumin ist ein Bestandteil des alkoholischen Extrakts aus dem Rhizom der Pflanze *Curcuma longa*, welche zu der Familie der Ingwergewächse gehört. Das Rhizom ähnelt dem des Ingwers, die Farbe des Fleisches ist intensiv gelb bis orange. Das auch Turmeric genannte Pulver wird in asiatischen Regionen z.B. als Mittel zur Wundheilung eingesetzt (Aggarwal, Sundaram, Malani, & Ichikawa, 2007).

Intensive Forschungen konnten zeigen, dass Kurkumin der Wirkstoff des Pflanzenpulvers ist. Seither wird Kurkumin auch als Farbstoff unter Bezeichnung E100 in der Industrie verwendet. Es gibt u. a. Curry und Senf die typisch gelbe Farbe.



Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass Kurkumin eine anti-inflammatorische, antiseptische, antimalarische und antioxidative Wirkung zugesprochen werden kann (zusammengefasst in (Aggarwal, Sundaram, Malani, & Ichikawa, 2007)). Die folgende Abbildung zeigt das Wirkungsspektrum von Kurkumin.

Die Wirkung von Kurkumin kann in vitro durch die Aktivierung von Apoptosesignalwegen begründet werden, welche gewebe- bzw. zellspezifisch zu sein scheint.



Wirkungsspektrum von Kurkumin bei verschiedenen Krankheiten (links) und auf Genebene (rechts) (Modifiziert nach Aggarwal, Sundaram, Malani, & Ichikawa, 2007)



Die Aktivierung der Caspase-3 und 8 durch Kurkumin wird bei Bush und Mitarbeiter dargestellt (Bush, Cheung Jr., & Li, 2001). In einer anderen Studie wird die Aktivierung des extrinsischen Apoptosesignalweges in Magen- und Darmkrebszelllinien beschrieben. Kurkumin aktiviert auch hier die Caspase-8 (Moragoda, Jaszewski, & Majumdar, 2001). Ebenso kann die Regulierung der Apoptose über den intrinsischen Signalweg erfolgen. Shi und Mitarbeiter (Shi, Cai, Yao, Mao, Ming, & Ouyang, 2006) konnten in ovariellen Krebszellen zeigen, dass durch Zugabe von Kurkumin die antiapoptotischen Proteine Bcl-2 und Bcl-XL herunterreguliert wurden.

In in vivo Studien konnte gezeigt werden, dass Kurkumin während einer Sepsis die NF- κ B-Aktivität reduziert und somit der Muskelproteolyse entgegenwirkt (Poylin, et al., 2008). Thaloor und Mitarbeiter (1999) fanden heraus, dass Kurkumin die Muskelregeneration nach einer Verletzung stimuliert. Antikachektische Effekte von Kurkumin konnte dagegen im gastrointestinalen Tumormodell nicht gezeigt werden (Busquets, Carbó, Almdro, Quiles, López-Soriano, & Argilés, 2001).

Hat Kurkumin anti-kachektische Eigenschaften?

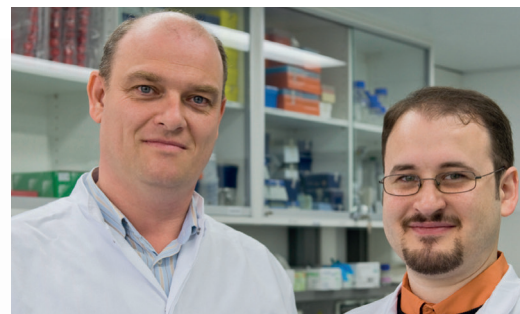
Für die Inhibierung der Atrophie wurden daher in eigenen Studien, Muskelzellen mit verschiedenen Konzentrationen Kurkumin behandelt. Die Auswirkung auf den Zellindex (CI, Zelldurchmesser wird hierbei über den elektrischen Widerstand gemessen) wurde dabei kontinuierlich beobachtet und nach 24 h zusätzlich mikroskopisch überprüft. Der CI ist ein Maß für die Impedanz und korreliert direkt mit der Adhäsion der Muskelzelle, ihrem Differenzierungsgrad und dem zellulären elektrischen Widerstand. Es können generell keine Aussagen über eine Dosisabhängigkeit der Wirkung von Kurkumin getroffen werden. Während durch die Zugabe der Konzentration von 5 μ M Kurkumin am Tag 5 und 7 nach der Atrophieinduktion zunächst eine Abnahme des Zellindex (CI) hervorgerufen wurde, hatte sich dieser Prozess nach 10 Tagen normalisiert. Durch die Zugabe von 5 μ M über einen längeren Zeitraum stieg der CI um bis zu 60 Prozent an. Das könnte heißen, dass Kurkumin über längere Zeiträume eingenommen, zu einem veränderten Muskelstoffwechsel einhergehend mit einer verstärkten Muskelbildung führt.

Zusammenfassung und Ausblick

Ziel unserer Forschungen ist es, sekundäre Pflanzenstoffe auf ihre anti-atrophische Wirkung auf murine C2C12-Myotuben zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen als Grundlage für die Entwicklung einer Technologieplattform dienen. Diese Plattform besteht aus einem etablierten System, welches die Bereitstellung von atrophischen Muskelzellen ermöglicht. Anschließend können verschiedene Substanzen mit anti-atrophischen Eigenschaften getestet werden. Im Hinblick auf diese Zielstellung sollten die Experimente zur Atrophieinduktion mittels Dexamethason wiederholt und optimiert werden. Ebenso wird die Verwendung weiterer Substanzen zur Auslösung der Atrophie empfohlen.

Durch die Zugabe von pro-inflammatorische Zytokinen wie TNF- α wird die Akkumulation von Ceramid erhöht, welches u. a. die Proteinsynthese in Myotuben inhibiert (De Larichaudy, et al., 2012). In einer Studie von Eley und Mitarbeitern (2007) wird beschrieben, dass PIF (Proteolyse-induzierender Faktor) und Ang II (Angiotensin II) die Autophosphorylierung von PKR (RNA-abhängige Proteinkinase) induzieren und somit die Proteinsynthese in Myotuben vermindern. Ebenso ist die erhöhte Expression von Murf-1 und MAFbx ein Index für die erhöhte Proteindegradation in atrophischen Zellen (Stitt, et al., 2004).

Der gleiche Effekt wird erzeugt, wenn rekombinantes Myostatin die DNA- und Proteinsynthese in Myoblasten und teilweise in Myotuben inhibiert (Taylor, et al., 2001). In dieser Studie wird jedoch die Proteindegradation durch die Einbindung des radioaktiv-markierten [14 C] Leucins nachgewiesen. Die Verwendung des xCELLigence Systems zum Nachweis der Atrophie wäre somit eine sicherere Alternative zu den derzeit verwendeten, auf radioaktiver Markierung basierenden Methoden.



Dr. Andreas Schubert (links) und Christopher Oelkrug (rechts)
Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI), Leipzig