



NEWSLETTER

INHALT

Probiotika bei allergischer Rhinitis **1** | Folsäure: verschiedene Formen **3** | Astaxanthin – ein starkes Antioxidans **4** | Leistungssteigerung mit Creatin **5** | Mikronährstoffe in der Migränetherapie **6** | Selen – ein Update **7** | Selen und Coenzym Q₁₀ halbieren die Herz-Kreislauf-Mortalität **8**

EDITORIAL

Nur mit Vitaminen und Spurenelementen wäre unsere Welt klein.

Das Spannende in der Welt der Mikronährstoffe ist, dass sie dauernd wächst, weil immer wieder Studiendaten publiziert werden, die Altes hinterfragen, und weil es immer wieder neue sekundäre Pflanzenstoffe gibt, die in Studien an Gesunden und Kranken ihre Wirksamkeit beweisen.

Dass Magnesium bei Migräne wirkt, geht heute fast vergessen – zu viele Ärzte und Patienten denken nur noch an Triptane und andere teure Medikamente. Selen und Q₁₀ haben erst gerade wieder eindrücklich ihre Rolle bei der Herzgesundheit gezeigt. Astaxanthin macht nicht nur Flamingos glücklich, sondern ist auch ein stark antioxidativ wirksames Carotinoid mit breitem Nutzen.

Die Bedeutung der Darmbakterien und die Möglichkeit, die persönliche Gesundheit durch Probiotika positiv zu beeinflussen, erfordert auch ein neues Denken. Wir können mit Darm-Probiotika sogar die Intensität unserer Immunantwort auf Heuschnupfen und andere Allergieformen beeinflussen.

Zu all diesen Themen haben wir spannende Daten für Sie zusammengetragen. Ich hoffe, dass Sie sich darauf freuen, auch mit dieser Ausgabe des Newsletters in die grosse Welt der Mikronährstoffe einzutauchen.

Ihre
Tanja Zimmermann-Burgerstein
Stiftungsrätin

Probiotika bei allergischer Rhinitis

In der Schweiz sind immer mehr Menschen von einer allergischen Rhinitis bzw. einer allergischen Rhinokonjunktivitis (mit Augensymptomen) betroffen. Allein 20 % der Schweizer leiden an einer Pollenallergie. Typische Symptome sind ständiges Niesen, eine „laufende Nase“ oder das Gefühl einer „verstopften Nase“, tränende und gerötete Augen sowie Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und Schlafstörungen.

Man unterscheidet die saisonale (ausgelöst z. B. durch Pollen, Gräser) und die ganzjährige (ausgelöst z. B. durch Hausstaubmilben, Haustiere) allergische Rhinitis.¹

Warum die Häufigkeit der allergischen Rhinitis ansteigt, ist noch nicht vollständig geklärt. Neben genetischen Faktoren spielen Umweltfaktoren (z. B. Schadstoffe) und auch eine veränderte Lebensweise, welche die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst, eine grosse Rolle (*siehe Kästen rechts*).²

DARMBAKTERIEN UND ALLERGISCHE RHINITIS

Wenn man bedenkt, dass sich 60 bis 80 % aller Immunzellen im Darm befinden, ist es eigentlich nicht verwunderlich, dass der Darm bei Allergien von grosser Bedeutung ist. Bei einer Allergie kommt es zu einer inadäquaten Immunantwort gegenüber harmlosen Umweltstoffen (Allergene wie z. B. Pollen).³ Bereits die ersten Kontakte mit dem Allergen sensibilisieren die körpereigene Abwehr, das Immunsystem bildet Antikörper (insbesondere IgE). Auf diese Weise "merkt" sich der Körper die betreffende Substanz, ohne dass es zu allergischen Symptomen kommt. Ein erneuter Kontakt mit dem Allergen bringt dann die Abwehrlawine ins Rollen: Das Immunsystem reagiert diesmal sofort mit den bereits vorhandenen,

an die Mastzellen gebundenen spezifischen IgE-Antikörpern. In der Folge schütten die Mastzellen vermehrt Histamin aus – ein Botenstoff, der an der Abwehr körperfremder Stoffe beteiligt ist. Histamin verursacht Entzündungen, Rötungen und Schwellungen und führt zu den typischen allergischen Symptomen wie z. B. Schleimhautreizungen.

Mikrobiota-assoziierte Faktoren, die das Allergierisiko erhöhen

- Kaiserschnitt
- Einzelkind
- Einseitige Ernährung (Junkfood, hochverarbeitete Lebensmittel)
- Desinfektionsmittel, antiseptische Substanzen
- Antibiotika

Mikrobiota-assoziierte Faktoren, die das Allergierisiko reduzieren

- Haustiere
- Steigende Anzahl Familienmitglieder
- Ernährung, die reich an Nahrungsfasern und fermentierten Lebensmitteln ist
- Stillen
- Diverse Darmflora; Probiotika

Die Bildung der spezifischen IgE-Antikörper und somit die Entstehung von Allergien wird durch eine vermehrte T-Helfer-(Th2-)Immunantwort im Darm gefördert.⁴ Eine vielfältige Darmflora² sowie bestimmte probiotische Stämme können helfen, die Th2-Immunantwort zu hemmen und somit die immunologische Toleranz gegenüber auslösenden Allergenen zu erhöhen. In der Folge wird die Lebensqualität von Allergikern verbessert.³

PROBIOTIKA BEI ALLERGISCHER RHINITIS

In einer Metaanalyse⁵ wurde untersucht, ob der Einsatz von Probiotika bei einer allergischen Rhinitis sinnvoll ist. Berücksichtigt wurden 22 randomisierte placebokontrollierte Studien. In allen 5 Studien, in denen *Lactobacillus paracasei*-Stämme eingesetzt wurden, konnten klinisch signifikante Verbesserungen der Symptome erzielt werden. Besonders wirksam war der Stamm *Lactobacillus paracasei* LP-33 (LP-33).

WIRKSAMKEIT VON LP-33 BEI HAUSTAUBMILBEN-ALLERGIEN

Kinder und Jugendliche, die an einer Hausstaubmilbenallergie (positiver Hautpricktest oder Serum-IgE gegen Allergene der Hausmilbe) litten, wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Die Placebogruppe erhielt 4 Wochen lang Milch mit *Streptococcus thermophilus*- und *Lactobacillus bulgaricus*-Bakterien, während die Milch (200 ml) der Verumgruppe mit 2 Mrd. KBE (koloniebildende Einheiten) LP-33-Bakterien angereichert war. Vor Beginn der Studie und nach 4 Wochen wurden mittels Fragebogen (mPRQLQ, modifizierter Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) die Häufigkeit und der Schweregrad der Rhinitis-Symptome erfasst. Durch die Behandlung mit LP-33 wurden die Lebensqualität und insbesondere der Schweregrad der nasalen Symptome signifikant verbessert.⁶

Die Wirksamkeit von LP-33 scheint interessanterweise nicht davon abzuhängen, ob die Bakterien leben oder abgetötet wurden.⁷ Auch in dieser Studie wurden Kinder und Jugendliche mit perennialer allergischer Rhinitis (Durchschnittsalter 16) mit LP-33 behandelt. Eine Gruppe (n = 30) erhielt 2 Kapseln mit je 5 Mrd. KBE lebenden LP-33 Bakterien, die zweite Gruppe (n = 30) erhielt 2 x 5 Mrd. KBE abgetötete Bakterien und die dritte Gruppe (n = 30) ein Placebopräparat. Sowohl die lebenden als auch die abgetöteten LP-33-Bakterien verbesserten nahezu gleichermassen die Lebensqualität als auch nasale Symptome und die Augensymptome. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass bestimmte Zellbestandteile der LP-33-Bakterien für die immunmodulierende Wirkung verantwortlich sind.⁷

LP-33 IN KOMBINATION MIT ANTIHISTAMINIKA

LP-33 kann sogar eine zusätzliche Symptomreduktion bei der allergischen Rhinitis bewirken, wenn die Allergiker bereits ein Antihistaminikum (Loratadin) einnehmen.⁸ In einer grossen Studie wurden 425 Personen in 2 Gruppen eingeteilt. Beide Gruppen erhielten 1 Woche lang 10 mg des Antihistaminikums Loratadin. Anschliessend wurde die Verumgruppe für 5 weitere Wochen mit Loratadin und 2 Mrd. LP-33-Bakterien (1 Kapsel pro Tag) behandelt, während die Placebogruppe Loratadin und ein Placebopräparat erhielt. Am Ende der Probiotika-Therapie hatten sich sowohl die Lebensqualität als auch die Augensymptome signifikant verbessert. Dies zeigt, dass ein probiotisches Präparat mit LP-33 auch als Add-on-Therapie (zusätzlich zu einem Antihistaminikum) vorteilsbringend eingesetzt werden kann.⁸

WEITERE LACTOBACILLUS PARACASEI-STÄMME UND ATOPISCHE ERKRANKUNGEN

Auch andere *Lactobacillus paracasei*-Stämme können Symptome von atopischen Erkrankungen (erhöhte Bereitschaft, auf Umweltfaktoren mit einer Allergie zu reagieren) mildern. So verbesserte die tägliche Gabe von 2 Mrd. KBE *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 die Symptome der atopischen Dermatitis und auch die Lebensqualität der Betroffenen. Bemerkenswert ist, dass in dieser Studie auch verschiedene Marker untersucht wurden und die Probiotika die allergische Aktivität im Darm, z. B. die Bildung von IgE und IL-4 (Zytokin, das die Th2-Immunantwort fördert) reduzierten.⁹ Es muss jedoch beachtet werden, dass nicht alle, sondern nur individuelle *Lactobacillus paracasei*-Stämme eine Aktivierung der Mastzellen hemmen können.¹⁰

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Probiotika, insbesondere individuelle *Lactobacillus paracasei*-Stämme, helfen, die Symptome einer atopischen Erkrankung zu lindern. Bei der allergischen Rhinitis scheint speziell der *Lactobacillus paracasei*-LP-33 Stamm wirksam zu sein. Pollenallergiker sollten idealerweise 1 bis 2 Wochen vor der Pollensaison mit der Einnahme eines geeigneten Präparates beginnen.

¹ Galliker N, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P. Allergische Rhinokonjunktivitis. der informierte arzt;02.2017:27–31.

² Aitoro R, Paparo L, Amoroso A et al. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. Nutrients 2017;9:672;doi:10.3390/nu9070672.

³ Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T et al. Microbiome and allergic diseases. Frontiers in immunology 2018;9:article 1584.

⁴ Ohnmacht C & Fedoseeva M. Kann die Darmflora Allergien verhindern? Deutsches Ärzteblatt 2016;2:29–31.

⁵ Güvenç IA, Muluk NB, Mutlu FS et al. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy 2016;30:e157–e175.

⁶ Wang MF et al. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:1–7.

⁷ Peng GC & Hsu CH: The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:433–438.

⁸ Costa DJ, Marteau P, Amougal M et al. Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). Eur J Clin Nutr 2014;68(5):602–607.

⁹ Wang JI & Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. Clin Exp Allergy 2015;45:779–787.

¹⁰ Cassard L, Lalanne AI, Garault P et al. Individual strains of *Lactobacillus paracasei* differentially inhibit human basophil and mouse mast cell activation. Immun Inflamm Dis 2016;4(3):289–299.

Wie sinnvoll sind die verschiedenen Folsäure-Formen in Supplementen?

LITERATUR:

Bailey SW et al. The pharmacokinetic advantage of 5-methyltetrahydrofolate for minimization of the risk for birth defects. *Sci Rep.* 2018 Mar 6;8(1):4096.

Plumtree L. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr* 2015;102(4):848–857.

Rees JR et al. Unmetabolized folic acid, tetrahydrofolate and colorectal adenoma risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017;10(8):451–458.

Scaglione F et al. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014;44(5):480–8.

Sicińska E et al. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces serum homocysteine concentrations in older adults. *Int J Food Sci Nutr.* 2018 Feb;69(1):64–73.

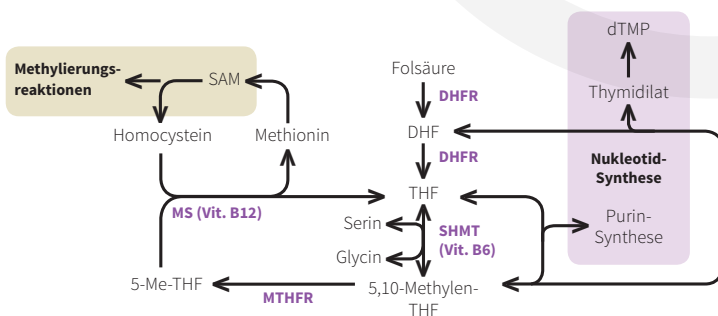
Ströhle F et al. Folsäure und Neuralrohrdefekte. *Frauenarzt* 2014;55(6):596–605.

Die Gesamtheit aller Folsäure-Metaboliten wird als Folate bezeichnet. Sie unterscheiden sich durch unterschiedliche Substituenten, die an den Pteridin-Ring der Folsäure gebunden sind, sowie durch die Anzahl der angehängten Glutamate (bis zu 8). Als Folsäure wird streng genommen nur die synthetisch hergestellte unsubstituierte Form mit einem Monoglutamat bezeichnet.

Damit die Folate via Rezeptoren in eine Zelle (inkl. Darmzellen) aufgenommen werden können, müssen sie als Monoglutamat vorliegen. Da dies bei synthetischer Folsäure der Fall ist, wird diese Form quasi zu 100 % von den Darmzellen absorbiert. Bei Folaten aus der Nahrung, die als Polyglutamate vorliegen, müssen die überschüssigen Glutamate im Darm zuerst abgetrennt werden. Die Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolaten beträgt daher nur rund 50 %.

In menschlichen Zellen spielen die folgenden Folat-Verbindungen eine zentrale Rolle. Entscheidend ist, dass die verschiedenen Formen je nach Bedürfnissen umgewandelt werden müssen, um ihre metabolischen Aufgaben wahrzunehmen (siehe Grafik):

- Dihydrofolsäure (DHF)
- Tetrahydrofolsäure (THF)
- 5,10-Methylen-THF
- (5-Me-THF, auch das Folat von Quatrefolic®)



In die Umwandlungsschritte involvierte Enzyme (inkl. erforderlicher Vitamine als Co-Faktoren):

DHFR: Dihydrofolat-Reduktase
SHMT: Serin-Hydroxymethyltransferase (Vit. B6)
MTHFR: 5,10-Methylen-THF-Reduktase
MS: Methionin-Synthase (Vit. B12)

Da die Folate in den Körperzellen in diversen Synthese-Zyklen für Aminosäuren, für die Nukleotid-Synthese und für die Bereitstellung von Methylgruppen essenziell sind, kann man diskutieren, in welcher Form sie am besten zugeführt werden. Am besten untersucht ist die klassische Folsäure, aber es steht auch 5-Methyl-Tetrahydrofolat (5-Me-THF), bekannt als Quatrefolic®, als Rohstoff für Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung.

WELCHE FOLSÄURE-FORM IN DER SCHWANGERSCHAFT?

Als Zielwert vor Beginn der Schwangerschaft werden Erythrozyten-Folsäure-Spiegel von 906 nmol/l

angestrebt. Es scheint, dass bei Supplementierung gleicher Mengen von 5-Me-THF statt Folsäure dies etwas schneller erreicht werden kann. Auch steigen mit 5-Me-THF-Supplementierungen die 5-Me-THF-Spiegel im Serum etwas stärker an. Dieser Anstieg im Serum ist von Bedeutung, da Serum-Folat und nicht die Folsäure in den Erythrozyten für die Versorgung des Embryos entscheidend ist.

Da sich in der Frühschwangerschaft das Neuralrohr beim Embryo bereits wenige Tage nach dem Ausbleiben der Menstruation verschliesst, kann ein rascherer Anstieg des Serumfolatspiegels zur Vermeidung einer Spina bifida bei Kinderwunsch hilfreich sein. Unmetabolisierte (freie) Folsäure ist bei einigen Leuten im Pfortaderblut ab 200 µg pro Dosis kurzfristig nachweisbar. Die klinische Relevanz hiervon ist unbekannt. Da bei der Folsäure-Supplementierung während des aktiven Kinderwunsches bzw. in der Schwangerschaft relativ hohe Dosierungen von 600–800 µg empfohlen werden, sehen wir hier einen weiteren potenziellen Benefit für den Einsatz von 5-Me-THF (z. B. Quatrefolic®) in Supplementen für Schwangere.

WELCHE FOLSÄURE-FORM ZUR HOMOCYSTEIN-SENKUNG?

Man könnte vermuten, dass 5-Me-THF besser geeignet sei, um erhöhte Homocystein-Werte zu reduzieren. Vor allem bei den ca. 40 % der Menschen in Europa, die enzymatisch langsamere Varianten der MTHFR haben.

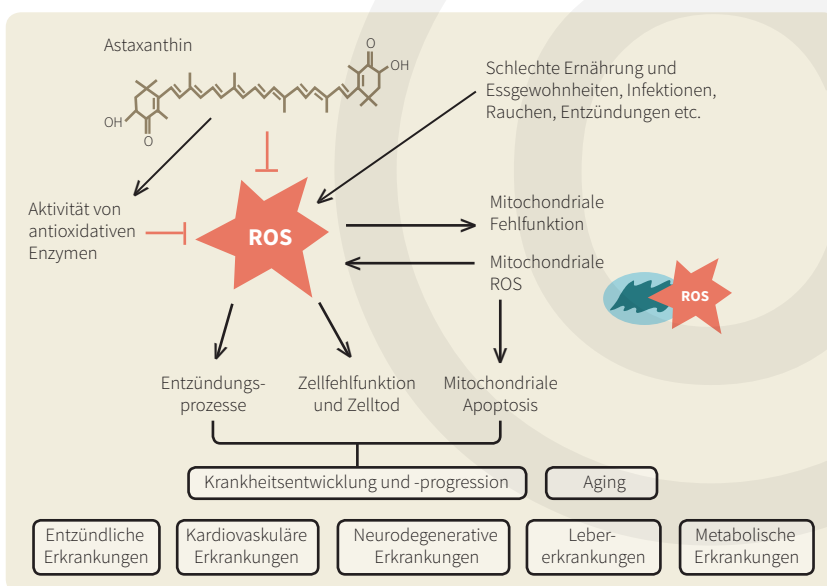
Nach der Aufnahme der Folsäure durch die Darmzellen und nach der Metabolisierung in der Leber (via Pfortadersystem) gibt es aber zwischen den einzelnen supplementierten Folat-Formen für die weiteren Stoffwechselschritte in den Zellen des Organismus keine Unterschiede mehr. Zudem muss man sich vergegenwärtigen, dass die verschiedenen Folsäure-Derivate im Zellmetabolismus laufend ineinander umgewandelt werden. Der aufgrund von MTHFR-Mutationen entstandene "Stau" im Folsäurekreislauf kann nicht durch eine spezielle Form von Folsäure besser behoben werden. So zeigen Studien, dass sowohl Folsäure als auch 5-Me-THF das Homocystein ungefähr in gleichem Masse senken; je nach Mutation des MTHFR-Gens ist eventuell sogar Folsäure wirksamer.

SCHLUSSFOLGERUNG

Bei Frauen mit Kinderwunsch und bei Schwangeren ist der Einsatz von 5-Me-THF durchaus sinnvoll. Für alle anderen Personen empfehlen wir weiterhin Folsäure, da diese besser untersucht ist als 5-Me-THF und eine höhere Stabilität aufweist.

Astaxanthin – ein starkes und vielseitiges Antioxidans

Astaxanthin ist ein rötlichvioletter Farbstoff und gehört zur Gruppe der Carotinoide. Er wird u. a. von der Mikroalge *Haematococcus pluvialis* produziert und verleiht Lachs, Garnelen, Krill sowie Krebstieren, die diese Algen essen, ihre rötliche Farbe. Innerhalb der Gruppe der Carotinoide besitzt Astaxanthin besonders starke antioxidative Eigenschaften. Das polare/apolare/polare Strukturgerüst erlaubt es der Substanz, sich gut in Zellmembranen einzulagern und diese vor Lipidperoxidation zu schützen. Dies ist besonders wichtig, wenn der Körper oxidativem Stress ausgesetzt ist.



ROS: reaktive Sauerstoffverbindungen

Abbildung 1 Modifiziert nach Kim SH & Kim H, 2018

OXIDATIVER STRESS UND MITOCHONDRIEN

Oxidativer Stress ist durch eine ständige überschüssige Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS = Reactive Oxygen Species) gekennzeichnet, die vom Organismus auf Dauer nicht kompensiert werden können. Oxidativer Stress hat ein erhebliches Schädigungspotenzial und ist an vorzeitiger Alterung und der Entstehung chronischer Erkrankungen beteiligt (siehe Grafik). Unter anderem führen Stress, Rauchen, ungesunde Essgewohnheiten und Schadstoffbelastungen zu einem langfristigen Überschuss an freien Radikalen und als Folge zu oxidativem Stress.

Die Mitochondrien, als Zentrum der Energieproduktion und der Entstehung von ROS in der Zelle, haben ein erhöhtes Risiko, durch zu viel ROS geschädigt zu werden. Unter normalen physiologischen Bedingungen entfernen antioxidativ wirkende

Enzyme wie die Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase diese sehr effizient. Eine anhaltende Überproduktion von ROS führt aber über kurz oder lang zu einer Fehlfunktion der Mitochondrien und zu einer reduzierten Energiebereitstellung. Als Folge wird mitochondriales Cytochrom C ins Cytoplasma freigesetzt, wo dieses über eine Signalkaskade den programmierten Zelltod auslöst.

ASTAXANTHIN BEI MITOCHONDRIALER DYSFUNKTION

In einem kürzlich erschienenen Review wurde die Bedeutung von Astaxanthin bei mitochondrialer Dysfunktion und assoziierten Erkrankungen zusammengefasst und diskutiert.¹ Frühere Untersuchungen zeigten, dass Astaxanthin die mitochondriale Funktion aufrechterhalten kann, indem es das Redox-Gleichgewicht schützt.² Dies kann von Bedeutung sein bei Erkrankungen, bei denen oxidativer Stress mitbeteiligt ist, wie zum Beispiel dem metabolischen Syndrom, der koronaren Herzkrankheit oder auch neurodegenerativen und entzündlichen Erkrankungen. Bei verschiedenen *In-vitro*- und *In-vivo*-Krankheitsmodellen konnte bereits ein positiver Effekt von Astaxanthin auf zugrunde liegende pathologische Mechanismen beobachtet werden: So zum Beispiel bei der nicht alkoholischen Fettleber, bei welcher die Ansammlung von Fett und oxidativer Stress die Funktionalität der Mitochondrien beeinträchtigen. Astaxanthin konnte die Fettsäureakkumulation in der Leber und Entzündungsprozesse reduzieren.

Auch das Nervensystem ist aufgrund seines hohen Lipidgehalts und seiner metabolischen Aktivität anfällig auf oxidativen Stress. Astaxanthin kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und Schädigungen der Mitochondrien reduzieren, was bei neurodegenerativen Erkrankungen von erheblicher Bedeutung ist.

ASTAXANTHIN SCHÜTZT VOR UV-BEDINGTEN HAUTSCHÄDEN

Oxidativer Stress kann auch durch UV-Strahlung verursacht sein, welche freie Radikale erzeugt, die an Strukturen wie Lipiden, Proteinen und DNA Schäden anrichten können. In der Natur besteht eine wichtige Funktion von Astaxanthin in der Schutzwirkung gegenüber den schädlichen Auswirkungen der UV-Strahlung.

Dieser schützende Effekt auf UV-induzierte Hautschäden wurde in einer randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden getestet.³

Eine Gruppe von 23 japanischen Frauen und Männern nahm über einen Zeitraum von 9 Wochen täglich 4 mg Astaxanthin oder ein Placebopräparat ein. Zu Beginn und nach Ende der Supplementierung wurde die geringste Bestrahlungsdosis, die bei der Ablesung nach 16–24 Stunden eine scharf begrenzte Rötung der Haut verursacht (MED = minimale Erythemdosis), bestimmt. Auf dem bestrahlten Hautareal wurden zusätzlich die Hautfeuchtigkeit und der transepidermale Wasserverlust gemessen. Die subjektiv empfundene Hautbeschaffenheit wurde mittels Fragebogen beurteilt. Im Vergleich zur Placebogruppe führte die Einnahme von Astaxanthin zu einer signifikant erhöhten MED und signifikant weniger Feuchtigkeitsverlust auf der bestrahlten Haut. Die Hautbeschaffenheit der Astaxanthin-Gruppe wurde als signifikant besser und die Haut als weniger rau beurteilt.

SCHLUSSFOLGERUNG

Astaxanthin als Antioxidans kann in der Prävention von verschiedenen Krankheiten, welche mit oxidativem Stress und der damit einhergehenden Schädigung der Mitochondrien assoziiert sind, eingesetzt werden. Auch zum Schutz vor UV-bedingten Hautschäden ist es ein vielversprechender, wirkungsvoller Ansatz.

- ¹ Kim SH & Kim H. Inhibitory effect of Astaxanthin on oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction – A mini Review. *Nutrients* 2018;10:1137.
- ² Wolf AM et al. Astaxanthin protects mitochondrial redox state and functional integrity against oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2010;21:381.
- ³ Ito N et al. The protective role of astaxanthin for UV-induced skin deterioration in healthy people – a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2018;10:817.

Creatin – Leistungssteigerung über kurz oder lang

Creatin ist in Sportlerkreisen gut bekannt und wird in Sprint-, Intervall- und Kraftsportarten breit eingesetzt wegen seiner leistungssteigernden Wirkung auf hochintensive Kraft- und Sprintaktivitäten. Im Körper ist seine wichtigste Rolle, Phosphat in der Form von Creatinphosphat für die Resynthese des Energielieferanten ATP (Adenosintriphosphat) aus ADP (Adenosindiphosphat) bereitzustellen. Die dadurch direkt verfügbare Energie kann am schnellsten umgesetzt werden und ermöglicht damit die höchstmögliche Leistung (anaerob-alaktazide Energiebereitstellung). Jedoch ist diese Energiequelle sehr klein und reicht nur für kurze Zeit, d. h. bis max. 15 Sekunden. Sie ist entscheidend für Maximal- und Schnellkraft sowie Schnelligkeit. Die Supplementierung mit Creatin unterteilt man gewöhnlich in drei Phasen (Laden, Erhalten und Absetzen).

In einer Studie mit 23 Hobbyradfahrern wurde der Einfluss von Creatin auf die Höchst- und Durchschnittsleistung untersucht.¹ Vor und nach der 6-wöchigen Einnahme einer Creatin-Elektrolyt-(CE-)Mischung (4 g Creatin pro Tag) oder einer Placebo-Mischung wurde folgender Test ausgewertet: Die Probanden führten 5 Sprints à 15 Sekunden auf dem Fahrradergometer durch, unterbrochen von jeweils 2-minütigen Erholungspausen. In der KE-Gruppe stiegen sowohl die Gesamt-Höchst- als auch die Gesamt-Durchschnittsleistung signifikant an (+4,16 % bzw. +4,82 %), während in der Placebogruppe kein signifikanter Anstieg verzeichnet wurde (+0,40 % bzw. +0,82 %).

Dass Creatin auch für die Ausdauer interessant sein kann, zeigte eine Studie, in welcher der Effekt einer kombinierten Creatin- und Kohlen-

hydrat-Ladephase auf die Leistung im Zeitfahren untersucht wurde.² Die Radfahrer absolvierten ein simuliertes Rennen über 120 km, durchsetzt mit 12 Zwischensprints und am Ende gefolgt von einer Schlusssteigung bis zur Erschöpfung. Die Fahrer erhielten entweder eine moderate oder hohe Kohlenhydrat-Diät (6 g bzw. 12 g pro kg Körpergewicht und Tag) für 2 Tage vor dem Test. Dieser wurde in einem Cross-over-Design nach einer Woche wiederholt. Zusätzlich erhielten die Athleten über die Zeit der zwei Leistungstests Creatin (5 Tage 20 g Creatin/Tag, danach 9 Tage 3 g pro Tag) oder ein Placebo. Die Creatinsupplementierung resultierte trotz erhöhtem Körpergewicht in einer erhöhten Wattleistung während der letzten Sprints sowohl bei moderater als auch hoher Kohlenhydratgabe. Im Zeitfahren wurde hingegen kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet.

Die Resultate dieser zwei Studien zeigen, dass die durch eine Creatinsupplementierung erhöhte Leistung insbesondere während intensiver (Endphasen-)Sprints einen entscheidenden Vorteil in einem Wettkampf bringen kann. Die bei Ausdauerathleten befürchtete Gewichtszunahme scheint dabei keinen negativen Effekt zu haben.

Im Gegensatz zur zweiten Studie, welche das Prinzip des "Fast Load" (sehr hohe initiale Creatindosis über 5 Tage) anwendete, empfehlen wir jedoch nur schon aus Verträglichkeitsgründen den "Slow Load": tiefere Creatindosis über 4 Wochen.

- ¹ Crisafulli DL et al. Creatine-electrolyte supplementation improves repeated sprint cycling performance: a double blind randomized control study. *J Intern Soc Sports Nutr* 2018;15:21.
- ² Tomcik KA et al. Effects of creatine and carbohydrate loading on cycling time trial performance. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50(1):141–150.

Klinisch relevant: Mikronährstoffe zur Prävention von Migräneanfällen

Die Migräne gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. In der Schweiz leiden 11 % der Bevölkerung an Migräne. Am häufigsten zeigt sich die Migräne bei 30- bis 50-Jährigen. Dabei sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Einer von drei Migräneanfällen führt zu einem Arbeitsausfall.¹

Erst vor einigen Monaten hat Swissmedic (Schweizer Arzneimittel-Zulassungsbehörde) ein neues Medikament (Wirkstoff Erenumab) zur prophylaktischen Behandlung der Migräne von Erwachsenen zugelassen. Gemäss dem Hersteller konnte dieses Präparat in diversen Studien bei 40–50% der Patienten die Anzahl monatlicher Migränetage mindestens halbieren.¹ Bei diesem neuen Arzneimittel handelt es sich um eine Spritze, die einmal im Monat verabreicht wird. Der Preis liegt bei ca. 600 CHF pro Monatspritze. Was können demgegenüber Mikronährstoffe bei der Anfallsprophylaxe leisten?

COENZYM Q₁₀

Bereits vor über 10 Jahren wurde im Universitäts-spital Zürich eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 3 x 100 mg Coenzym Q₁₀ pro Tag und einer Interventionsdauer von 3 Monaten (n = 42) durchgeführt.² Dabei konnte gezeigt werden, dass Coenzym Q₁₀ bei 48 % der Verumgruppe (14 % bei der Placebogruppe) zu einer Halbierung der Migräneanfälle führte.

MAGNESIUM

Eine ebenfalls am Universitätsspital Zürich durchgeführte systematische Review (1990–2016) von Studien mit Magnesium zur Migräneprophylaxe zeigte eine klinisch relevante Verbesserung der primären Endpunkte (Reduktion Anzahl Migränetage und Migräneanfälle) um 22–43 %.³ Eine bereits im Jahr 1996 durchgeführte Studie (Evidenzgrad I, Erwachsene, n = 81) von Peikert et al.⁴ erzielte mit 600 mg Magnesium (als Magnesiumcitrat) pro Tag während 12 Wochen 42 % weniger Anfälle (vs. 16 % in der Placebogruppe).

VITAMIN B2

400 mg Vitamin B2 (Riboflavin) pro Tag wurden in einer placebokontrollierten randomisierten Studie (Belgien, Luxemburg) während 3 Monaten verabreicht.⁵ Probanden waren Erwachsene (n = 55), welche 3–4 Migräneanfälle pro Monat hatten. Vitamin B2 führte zu durchschnittlich 2 Anfällen weniger pro Monat. Die Anzahl der Responder (mit einer mind. 50 %igen Reduktion der Migränetage) lag bei 59 % (vs. 15 % in der Placebogruppe).

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass auch weitere Mikronährstoffe prophylaktische und therapeutische Wirkungen bei Migräne-Patienten haben können. Dazu gehören Vitamin D3, Niacin, Vitamin B12, L-Carnitin sowie Alpha-Liponsäure.⁶

Interessant ist, dass alle oben genannten Mikronährstoffe über eine gemeinsame Eigenschaft verfügen: Sie verbessern Störungen des mitochondrialen Stoffwechsels. In der Fachliteratur wird ein zellulärer Energiemangel (Mitochondriopathie) als eine der wichtigen möglichen Ursachen für die Entstehung der Migräne diskutiert.

Auch wenn ein eigentlicher Hauptgrund für die Migräne noch nicht bekannt ist, werden zahlreiche Einflussfaktoren diskutiert. Dazu gehören:

- Neurogene Entzündungen
- Durchblutungsstörungen
- Triggerfaktoren (z. B. Stress, Schlafstörungen, Nahrungsmittel, Unterzuckerung)
- Mitochondriopathien
- Erhöhte Stickoxid-Spiegel (NO)
- Hormonsituation
- Genetische Ursachen
- Erniedrigte Serotonin-Spiegel
- Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9)
- Erhöhtes CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)

FAZIT

Coenzym Q₁₀ sowie auch Magnesium und Vitamin B2 scheinen also Migräneanfälle in einem vergleichbaren, klinisch relevanten Ausmass verhindern zu können wie der neue Migränewirkstoff Erenumab. Es wäre sehr interessant zu sehen, ob diese überraschend guten Daten der deutlich kostengünstigeren Mikronährstoffe in einer direkten Vergleichsstudie (Non-Inferiority-Studie) bestätigt werden könnten.

¹ Novartis-Medienmitteilung vom 16. Juli 2018 zur Zulassung des Präparats Aimovig® (Erenumab) durch die Arzneimittelbehörde Swissmedic.

² Sandor PS et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005;64(4):713–715

³ Luckner A et al. Magnesium in migraine prophylaxis – is there an evidence-based rationale? A systematic review. *Headache* 2018;58(2):199–209.

⁴ Peikert A et al. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomised study. *Cephalalgia* 1996;16:257–263.

⁵ Schoenen J et al. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466–470.

⁶ Nattagh-Eshstivani E et al. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. *Biomed Pharmacother* 2018;102:317–325.

Selen – ein Update

ALLE ALPENLÄNDER SIND SELENMANGELGEBIETE

Selen gehört zu den lebensnotwendigen essenziellen Spurenelementen. In den Alpenländern Schweiz, Deutschland und Österreich, aber auch in weiteren mittel- und nordeuropäischen Ländern sind die Selenkonzentrationen in den Böden niedrig. Diese Länder müssen daher als Selenmangelgebiete bezeichnet werden. Dies im Gegensatz zu weiten Gebieten der USA, in denen deutlich mehr Selen über die Nahrungskette aufgenommen wird. Während das geografisch bedingte Problem des Jodmangels schon längst erkannt und mit einer entsprechenden Jodierung des Kochsalzes konsequent angegangen wurde, ist das Bewusstsein einer unzureichenden Selenzufuhr noch deutlich weniger präsent.

WIE UND WANN ÄUSSERT SICH EIN SELENMANGEL?

Selen ist als essenzieller Bestandteil des Enzyms Glutathionperoxidase ein wichtiger Teil des antioxidativen Systems. Darüber hinaus spielt Selen eine wichtige Co-Faktor-Rolle in zahlreichen weiteren Enzymen und Proteinen:

- Thyronin-5-Dejodase (Typ I), die die Aktivierung des Schilddrüsenhormons T₄ zu T₃ (Abspaltung eines Jodmoleküls) bewirkt
- Selenprotein P (Transportprotein für Selen)
- Thioredoxin-Reduktase (wichtig für die Bildung von DNA-Bestandteilen)

Ein suboptimaler Selenstatus – verursacht durch unzureichende Zufuhr, Arzneimittel-Interaktionen oder chronisch-toxische Metallbelastungen – tritt bei folgenden Krankheiten /Symptomen häufig auf:

- Unzureichende Herzmuskelfunktion (Kardiomyopathien), Herzinsuffizienz
- Koronare Herzerkrankungen
- Akuter Myokardinfarkt
- Skelettmuskelschmerzen
- Fertilitätsstörungen
- Krebserkrankungen (z. B. Hals-, Nasen-, Ohrenbereich)
- Leberzirrhose

Eine gute Selenversorgung korreliert mit einer besseren humoralen und zellulären Immunabwehr und scheint auch die Virulenz von Mikroorganismen im Körper zu beeinflussen.

WELCHES SIND DIE RISIKOGRUPPEN UND -SITUATIONEN FÜR EINEN SELENMANGEL?

Nutritiver Selenmangel	Geografische Lage (z. B. Alpenländer, Skandinavien), Vegetarier, Veganer, Alkoholiker, parenterale Ernährung, Essstörungen, Dialyse
Unzureichende Resorption	Maldigestion, Malabsorption, chronische Darmentzündungen
Erhöhte Selenverluste	Laxantienabusus, Nierenschäden, Diuretika-Therapie, Blutungen, Stillzeit
Arzneimittel-Interaktionen	Laxantienabusus, Diuretika-Therapie, Statine hemmen die Synthese von Selenoproteinen
Exogene Einflüsse	Chronische Metall-Intoxikationen (Verdrängung von Selen an den Enzymbindungsstellen), Rauchen

WANN IST EINE BEGLEITENDE SELENGABE SINNVOLL?

Anwendungsgebiet / Krankheitsbild	Wirkung / Kommentar
Selenmangel	Siehe Bestimmung des Selenstatus im Kasten rechts
Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Primärprävention)	Reduktion der kardiovaskulären Mortalität
Neurodermitis	Verbesserung der Symptome
Asthma	Reduktion Cortisonbedarf
Fertilitätsstörungen	Reduktion oxidativer Stress, Verbesserung der Spermienanzahl und -qualität
Immunsystem	Verbesserung der Immunantwort
Krebserkrankungen	Eine gezielte medikationsorientierte Selengabe kann die unerwünschten Nebenwirkungen von gewissen Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin, Cyclophosphamid) und von Bestrahlungen reduzieren; nur unter ärztlicher Aufsicht
Schilddrüsen-erkrankungen	Hashimoto-Thyreoiditis: Reduktion der autoimmunbedingten chronischen Entzündung der Schilddrüse; Morbus Basedow: Wirkung auf Augensymptome
Rheumatische Erkrankungen	Antioxidativ, entzündungshemmend
Chronische Schwermetallbelastungen	Detoxifizierende Wirkung, u. a. durch vermehrte Bildung von Metallothioneinen, antioxidativ

WELCHE SELEN-DOSIERUNGEN SIND SINNVOLL UND SICHER?

Zur Nahrungsergänzung werden ca.

55–60 µg Selen pro Tag empfohlen. Bei niedrigem Selenstatus und bei den meisten adjuvanten therapeutischen Einsätzen werden Dosen im Bereich von bis zu 200 µg Selen pro Tag gegeben. In der Onkologie kann die Dosierung (hier als Natriumselenit) im Einzelfall bis zu 1000 µg Selen pro Tag betragen – diese Mengen sind jedoch erfahrenen Ärzten vorbehalten. Der langfristig als sicher geltende Dosierungsbereich (Upper Intake-Level [UL] EFSA) beträgt für Selen 300 µg pro Tag.

Referenzliteratur: Bürgersteins Handbuch Nährstoffe, TRIAS Verlag, Heidelberg, 13. Auflage, 2018, S. 230–235, ISBN 978-3-432-10657-1

WIE BESTIMME ICH DEN SELENSTATUS?

Meist wird zur Beurteilung des Selenstatus Selen direkt im Plasma/Serum, im Vollblut oder in den Erythrozyten bestimmt. Auch die Aktivität des selenabhängigen Enzyms Glutathionperoxidase korreliert mit der Selenversorgung. Daher kann auch die Bestimmung der Glutathionperoxidase-Aktivität für die Beurteilung des Selenstatus herangezogen werden (Untersuchungsmaterial: frisches Li-Heparin-Blut, Transport: gekühlt oder gefroren).

Während die Selenkonzentration im Plasma/Serum insbesondere den aktuellen Status bzw. eine Momentaufnahme reflektiert, zeigen die Vollblut- und Erythrozytenwerte eher einen Langzeitstatus an.

Da Selen überwiegend intrazellulär vorkommt, besitzt die Selen-Analyse im Vollblut oder in den roten Blutkörperchen Vorteile, da bei der alleinigen Messung des Bluterserums bzw. des Plasmas die zellulären Selen-Anteile nicht mitberücksichtigt werden.

Die Referenzbereiche (Europa/Erwachsene)¹:

- Plasma/Serum: 50–120 µg/l
- Vollblut (Männer): 79–130 µg/l
- Vollblut (Frauen): 60–120 µg/l
- Erythrozyten: 0,2–0,6 µg/g Hb

Bei Verdacht auf eine akute Selenintoxikation werden die Selenausscheidung im Urin und die Selenkonzentration im Plasma bestimmt.

¹ Thomas L et al. Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft GmbH, Frankfurt/Main, 8. Auflage, Band 1, 2012, 571–576.

Die Gabe von Selen und Coenzym Q₁₀ halbiert die Herz-Kreislauf-Mortalität im Alter langfristig

Sowohl das Spurenelement Selen als auch Coenzym Q₁₀ besitzen antioxidative Wirkungen. Beide benötigen die Präsenz des anderen, um optimal funktionieren zu können. Bei uns in der Schweiz ist eine ausreichende Versorgung allerdings nicht immer gewährleistet, da die europäischen Böden selenarm sind. Zudem sinkt die endogene Bildung von Coenzym Q₁₀ mit zunehmendem Alter (ab 40 Jahren).

In einer aufwendigen placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 443 gesunde schwedische Senioren (Durchschnittsalter: 78 Jahre) während 4 Jahren täglich mit 200 µg Selen und mit 200 mg Coenzym Q₁₀ supplementiert. Das Ergebnis der Studie¹ zeigte eine Halbierung (!) der kardiovaskulär bedingten Todesfälle, eine deutlich verbesserte Herzfunktion und eine verminderte Bildung des kardialen Stress-Biomarkers NT-proBNP (auch ein diagnostischer Marker für Herzinsuffizienz).

Um die Mechanismen dieser spektakulären Studienergebnisse besser zu verstehen, haben die schwedischen Wissenschaftler weitere Untersuchungen durchgeführt. Dabei konnten sie zeigen, dass die Intervention mit den beiden Nährstoffen Selen und Coenzym Q₁₀ auch zu weniger Entzündungen und zu weniger oxidativem Stress führte und die Genexpression beeinflusst.²

Unerwartet positiv war auch das Ergebnis der Nachuntersuchung der Probanden nach weiteren 5 Jahren (ohne Supplementierung). Die damals mit Selen und Coenzym Q₁₀ supplementierten Senioren zeigten auch nach dieser Zeit (also ca. 10 Jahre nach Interventionsbeginn) eine Halbierung der Mortalitätsrate.^{3,4} Mittlerweile liegen nun sogar Resultate

nach 12 Jahren vor.⁵ Die Mortalität lag in der Verumgruppe bei 28.1 % vs. 38.7 % in der Placebogruppe (HR: 0,59; 9 % CI 0.42–0.81; P = 0,001).

FAZIT

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bilden die häufigste Todesursache bei älteren Menschen. Diese Studie wurde mit gesunden Senioren durchgeführt und deutet darauf hin, dass Selen und Coenzym Q₁₀ in der richtigen Dosierung und bei einer ausreichend langen Interventionsdauer die Menschen länger gesund halten und deren Lebenserwartung erhöhen können. Wünschenswert wäre es, wenn diese Ergebnisse durch Wiederholung der Studie in einem weiteren europäischen Land bestätigt werden könnten.

¹ Alehagen U et al. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q₁₀ supplementation. A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol* 2013;167(5):1860–1866.

² Alehagen U et al. Significant changes in circulating microRNA by dietary supplementation of selenium and coenzyme Q₁₀ in healthy elderly males. A subgroup analysis of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *PLoS One* 2017;12(4):e0174880.

³ Alehagen U et al. Reduced cardiovascular mortality 10 years after supplementation with selenium and coenzyme Q₁₀ for four years: Follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly citizens. *PLoS One* 2015;10(12):e0141641.

⁴ Alehagen U et al. Supplementation with selenium and coenzyme Q₁₀ reduces cardiovascular mortality in elderly with low selenium status. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *PLoS One* 2016;11(7):e0157554.

⁵ Alehagen U et al. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q₁₀ for four years: a validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One* 2018;13(4):e0193120.

Ankündigung / **Save the Date**

ÄRZTEKONGRESS – MIKRONÄHRSTOFFE IN DER MEDIZIN

Samstag, 22. Juni 2019 in Brunnen, Hotel Waldstätterhof

ERNÄHRUNGSFACHKONGRESS

23. Oktober 2019 in Olten, Hotel Arte

Detailinformationen zu den beiden Kongressen finden Sie unter: www.burgerstein-foundation.ch/weiterbildung