

Energiekrise im Körper Teil 8 - Mitochondrien Basis-Therapie - Mitochondrienfunktion stärken

Die Corona-Impfung ist eine Black Box.

Dennoch spricht vieles dafür, dass die Corona-Impfungen neben den allgemein bekannten Gefäßschäden nebst Thrombosen und Blutungen fast immer eine Mitochondrienschädigung bewirken. Das erklärt auch die Entzündungen und die Häufigkeit von Herzproblemen diesbezüglich. (und auch den Leistungsabfall bei Sportlern)

Wie kann man seine Mitochondrien schützen bzw. seine Mitochondrienleistung verbessern? Ich denke, das wird einigen Menschen eher schwerfallen, denn das geht nur durch eine Umstellung der Lebensweise und sehr viel Disziplin.

- * guter Schlaf ist wichtig, d.h. von 22 Uhr bis 6 Uhr wäre optimal (der Schlaf vor Mitternacht bzw. bis kurz danach ist der qualitativ beste - da laufen viele Regenerations- u. Reparaturvorgänge ab); zur Verbesserung der Schlafqualität, falls man damit Probleme hätte, kann man auch ein wenig Melatonin einnehmen. Allerdings wäre ohne besser, weil es da Gewöhnungseffekte geben kann. Wenn Melatonin, dann höchstens 5 mg und auf keinen Fall dauerhaft einnehmen - Pausen einlegen.
- * sehr viel Bewegung an der frischen Luft, da Sauerstoff die Bindung von NO an die Mitochondrien hemmt - wer Mitochondrienschäden aufweist ist zwar oft sehr müde - das kann bis hin zur völligen Erschöpfung gehen (chronisches Müdigkeitssyndrom) allerdings bringt Erholung bzw. ausruhen diesbezüglich keine Verbesserung in Sachen Müdigkeit. Das geht nur über die tägliche Bewegung und zwar ganz individuell nach Tagesform. Der längste Marsch beginnt mit dem ersten Schritt. Wenn am Anfang nur wenig geht ist das O.K. Wichtig ist, dass man das langsam steigert um dann letztlich ca. 1 - 1,5 Std. täglich flott spazieren gehen zu können. Aber auf gar keinen Fall überanstrengen! Das wäre noch schlimmer als gar keine Bewegung.
- * Ganz wichtig ist die Ernährungsumstellung auf LOGI-Kost. (50-60 % der Kalorienzufuhr in Form von guten Fetten/Ölen, 20 % Eiweiß, 25 % Kohlenhydrate)
- ➔ Die Grundlage auf dem Teller sollte Gemüse sein. Gute Fette und Öle sowie Nüsse und Samen sollten ebenfalls reichlich verzehrt werden. Danach kommen die Eiweißprodukte. Also z.B. sämtliche Milchprodukte (hierbei ist stets das jeweils fetthaltigste Produkt empfehlenswert), Fleisch und Fisch sowie Eier. Obst, welches wenig Zucker enthält (z.B. Beeren), darf aufgrund der sehr gesunden sekundären Pflanzenstoffe, wie z.B. Anthocyane und Polyphenole regelmäßig konsumiert werden. Kartoffeln sind dagegen eine schlechte Wahl, weil sie neben dem hohen Kohlenhydratanteil auch noch Stärke beinhalten. Eine absolut schlechte Kombination, außer man würde viel Sport machen. Dann braucht man natürlich eine ordentliche Portion Kohlenhydrate. Der durch Kohlenhydrate aufgenommene Zucker muss durch sportliche Betätigung in den Muskel eingeschleust werden. Bleibt diese körperliche Aktivität jedoch aus, verbleibt der Zucker im Blut wo er dann schleunigst durch eine Insulinausschüttung abgebaut werden muss. Das funktioniert auch ganz gut...aber irgendwann sagt sich die Bauchspeicheldrüse "jetzt reicht's" und ein Diabetes Typ II stellt sich ein.



➔ Öle/Fette, Eiweiß und komplexe Kohlenhydrate:

- ✓ hochwertiges Fischöl, natives Bio-Olivenöl, unraffiniertes Kokosöl in Bio-Qualität (Dr. Goerg o. Ölmühle Solling), Butter (Bio), Fleisch (Bio) und Fisch (keine Aquakultur)
- ✓ 2 x fettreichen Hochsee-Fisch pro Woche (weniger belastete Fische diesbezüglich sind Sardinen, echter Lachs, Hering u. teilweise auch Makrelen - auf keinen Fall Thunfisch, Haifisch, Buttermakrele, Schwertfisch, da diese Fische stark mit Quecksilber belastet sind einfache Faustregel: Je größer das Maul eines Fisches, desto höher der Quecksilbergehalt des Fisches)
- ✓ wie bereits erwähnt sollte ordentlich viel Gemüse auf den Teller, Obst jedoch relativ wenig und hauptsächlich Beerenobst (keine zuckerreichen Obstsorten wie z.B. Bananen o. Datteln)
- ✓ Eiweiß mäßig viel - durchaus täglich Eier (Eigelb enthält Lecithin bzw. Phosphatidylcholin und Phosphatidylserin - gut für die Mitochondrien-Membranen)
- ✓ im Winter auf nitratreiches, grünes Blattgemüse verzichten, da im Winter nicht genügend Sonne vorhanden ist, um das Nitrat abzubauen. Im Sommer dagegen kann reichlich grünes Blattgemüse verzehrt werden.

- ✓ keine gepökelten Fleisch- und Wurstzeugnisse konsumieren. (ebenfalls wegen des Nitrats bzw. Nitrits, welches dabei beim Erhitzen entsteht)
 - ✓ zu viel Eiweißangebot führt über Umwege auch wieder zu Kohlenhydraten und der Krebszyklus freut sich. Der Körper kann aus zu viel Eiweiß dieses über Umwege wiederum zu Kohlenhydraten umbauen. Außerdem wird zu viel Ammoniak produziert, der sehr toxisch wirkt und sofort wieder abgebaut werden muss. Das geschieht in der Leber. Die Folge kann Müdigkeit bis hin zur dauerhaften Erschöpfung sein.
 - * Kältetraining fördert braunes, gesundes Fettgewebe - also im Winter rausgehen zum Spaziergehen ist optimal
 - * leichtes, gelegentliches Fasten verbessert die Mitochondrienleistung
 - * Mobilfunkstrahlung vermeiden wo immer es nur geht (schnurgebundenen Telefon, Handy nur benutzen, wenn es nicht anders geht, LAN-Verbindung verwenden, evtl. wenn man in der Stadt lebt in der Wohnung Abschirmfarbe verwenden und Vorhänge mit Silberfäden verwenden - muss nicht die ganze Wohnung sein, aber bei hoher Belastung den Schlafplatz abschirmen)
 - * Naturkosmetikartikel benutzen
 - * Haushaltschemikalien reduzieren - auf biologische Alternativen umsteigen wenn möglich (keine synthetischen Duftstoffe und Weichspüler benutzen)
 - * Mikronährstoffe - Basis-Mikronährstofftherapie, die bei allen chronischen Krankheiten eingesetzt werden sollte: Das Problem ist NO - Stickstoffmonoxid. Je höher in der Ausatemluft, desto schlechter die Mitochondrienleistung, desto größer das Energiedefizit, desto kränker der Mensch. Wo die Krankheit dann zuschlägt ist fast schon nebensächlich und individuell verschieden. Das NO muss weg! Es triggert Entzündungen und blockiert die Energiegewinnung aus Kohlenhydraten. (Citratzyklus) Das Pyruvat kommt dann nicht in die Zellen und der Organismus muss deshalb auf Notstromaggregat umstellen. Das reicht dann nur noch zum Überleben und dahin Vegetieren. (chronische Multisystem-Krankheiten) - da hilft nur Vitamin B12 in der bioaktiven Form. (Methyl- o. Adenosylcobalamin) + Biotin & Folsäure damit Vitamin B12 überhaupt wirken kann.
- ➔ zusätzlich:
- ✓ ein schwacher bis mittlerer B-Komplex (z.B. B-Loges komplett)
 - ✓ 400 - 500 mg Magnesiumcitrat (z.B. Klösterl-Apotheke 300 g Pulver)
 - ✓ 20 mg Zinkgluconat (z.B. Zink Verla OTC 20 mg)
 - ✓ 300 - 600 mg Kaliumcitrat (z.B. Kalinor Brausetabletten)
 - ✓ 5 - 6 Hübe Co-Enzym Q10 (Quinomit fluid 50 ml - das m.E. beste Produkt auf dem Markt)
 - ✓ 50 - 100 Mikrogramm Natriumselenit (z.B. Selenase 100 Mikrogramm)
 - ✓ 4.000 int. Einheiten Vitamin D3 bei einem Normalgewicht von ca. 70 - 75 kg
 - ✓ 2 x 500 mg Vitamin C
 - ✓ 100 mg (oder bei Diabetes z.B. bis zu 2 g) Benfothiamin (z.B. milgamma protekt)
 - ✓ 500 - 1.000 mg Taurin

- ✓ 7,5 - 15 mg NADH (z.B. Enada Dr. Birkmayer)
- ✓ 100 - 200 mg R-alpha-Liponsäure (z.B. Orthodoc)
- ✓ 1 - 2 g Omega-3-Fettsäuren DHA/EPA (z.B. Norsan - Omega-3 Total Öl oder Norsan Arktis Öl - Öle sind besser als Kapseln, da man die Qualität besser beurteilen kann)
- ✓ 5 - 10 g D-Ribose (z.B. Zein Pharma)

- ✓ es gibt noch viele weitere Möglichkeiten, die aber nur dann in Frage kommen, wenn man spezielle Symptome hat.

Das wäre ganz grob gesagt eine erfolgversprechende Mitochondrientherapie.

Ob das die meisten Menschen aber so durchziehen werden, wage ich mal zu bezweifeln. Aber jeder ist ja bekanntlich seines eigenen Glückes Schmid. Medikamente bringen rein gar nichts bei einem Mitochondrienschaden. Im Gegenteil, denn einige Medikamente wirken Mitochondrien schädigend und damit kontraproduktiv. (z.B. Anti-Biotika oder auch das billige und überall erhältliche Paracetamol, welches ein Glutathionräuber ist)

Eiserne Disziplin ist der Schlüssel!

Haftungsausschluss:

Ich bin kein Arzt und das hier Beschriebene entspricht zwar mit bestem Wissen und Gewissen meinem derzeitigen Kenntnisstand, dennoch stellt es jedoch keinerlei Handlungsempfehlung dar. Daraus abgeleitete Handlungen liegen stets und zwangsläufig in jedermanns eigenen Verantwortung. Auch könnte sich mein Kenntnisstand diesbezüglich als epochal falsch erweisen.

Energiekrise im Körper Teil 8.1 - Mitochondrien Basis-Therapie - Kurkuma - der Alleskönner

Kurkuma ist eine hochpotente Substanz, die mannigfaltige positive gesundheitliche Effekte erzielen kann.

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580521/

"Neurodegenerative Erkrankungen (ND) sind das Ergebnis einer fortschreitenden Schädigung selektiv anfälliger Neuronenpopulationen in verschiedenen Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS). NDs werden nach den primären klinischen Manifestationen (z. B. Parkinsonismus, Demenz oder Motoneuronenerkrankung), der anatomischen Grundlage der Neurodegeneration (z. B. frontotemporale Degenerationen, extrapyramidale Störungen oder spinozerebelläre Degenerationen) und grundlegenden molekularen Anomalien (z. B. Mutationen, mitochondriale Dysfunktion und damit verbundene molekulare Veränderungen) klassifiziert. Zu den ND gehören u. a. die Alzheimer-Krankheit und die Parkinson-Krankheit. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass mitochondriale Dysfunktion und die damit verbundenen Mutationen in Form von oxidativem/nitrosativem Stress und neurotoxischen Verbindungen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese verschiedener NDs spielen. Curcumin, ein aus Kurkuma gewonnenes Polyphenol und eine ungiftige Verbindung, hat nachweislich eine positive therapeutische Wirkung bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere auf die Zellen des ZNS. Es hat sich gezeigt, dass Curcumin beträchtliche neuro- und mitochondrienschützende Eigenschaften gegen ein breites Spektrum neurotoxischer Verbindungen und Krankheiten/Verletzungen-assoziiierter NDs hat. In diesem Artikel haben wir die verschiedenen Wirkungen von Curcumin auf die mitochondriale Dysfunktion bei NDs untersucht."

Das klingt nach genau dem was impfgeschädigte Menschen jetzt brauchen. Denn der Impfschaden macht sich nicht selten am energieintensiven Nervensystem bemerkbar, welches auf eine gute Mitochondrienfunktion angewiesen ist.

Zu Kurkuma muss man noch folgendes wissen:

Die Resorption ist um ein Vielfaches höher (bis zu 2.000 fach), wenn man Kurkuma mit schwarzem Pfeffer und Olivenöl vermengt.

Praxistipp:

Man nehme ein kleines Gefäß, am besten mit verschließbarem Deckel, gebe 2 TL Kurkuma Pulver, 1/2 TL frisch gemahlene schwarzen Pfeffer und reichlich Olivenöl hinzu. Dann schüttle man das Ganze gut durch. 2-3 Eier in die Pfanne geben und daraus Rührei gemacht, ergänze man nun mit 2 TL der fertigen Kurkuma-Mischung. Das Phosphaatidylcholin im Eigelb ist dabei ebenfalls sehr gut für die Resorption von Kurkuma.

Die weiteren Vorteile von Kurkuma:

- senkt NF-KB deutlich - damit werden u.a. Krebszellen vermindert
- Curcumin soll bei Diabetes 400 x potenter als Metformin sein
- kann die Gedächtnisleistung bei Alzheimer wieder etwas verbessern

- wirkt bei Depressionen vergleichbar gut wie ein SSRI-Psychopharmaka und hat dabei keine Nebenwirkungen
- reduziert Arthritis und Gelenkschwellungen
- in Sachen Schmerzreduzierung soll Kurkuma besser sein als Ibuprofen
- senkt Triglyceridwerte
- hilft dabei mehr Fettsäuren in DHA umzuwandeln (Omega-3)
- verhindert die Verzuckerung von Proteinen und damit die Bildung der Alzheimer auslösenden bzw. begleitenden AGE's
- Krebsrate wird gesenkt
- hemmt Entzündungen
- weist auch in hohen Dosen keine Toxizität auf

Kurkuma gehört ganz klar zur Mitochondrien-Basistherapie und sollte von einem potenziell Impfgeschädigten dann auch konsequent in Erwägung gezogen und angewandt werden.

Bei Gewürzen und getrockneten Kräutern sollte man immer auf Bio-Qualität setzen, da diese nicht selten radioaktiv bestrahlt werden um sie länger haltbar zu machen. Bei Bio-Ware ist das m.W.n. ausgeschlossen. Kurkuma ist, wie man oben sehen kann, eine hochpotente Medizin und da sollte man auf keinen Fall an der Qualität sparen.

Welche Lebensmittel werden bestrahlt?

Man kann viele Lebensmittel bestrahlen, um sie haltbar zu machen, z.B. Obst, Gemüse, Fleisch, Fisch, Getreide oder Hülsenfrüchte. **In Deutschland ist die Bestrahlung von Lebensmitteln allgemein verboten, das ist im Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) festgelegt. Nur für getrocknete aromatische Kräuter und Gewürze ist die Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen (Elektronen-, Gamma- oder Röntgenstrahlen) erlaubt.** Weiterhin lässt die Lebensmittelbestrahlungsverordnung zu, dass Trinkwasser und Luft durch ultraviolette Strahlen entkeimt werden. Auch Eier dürfen mit ultravioletten Strahlen behandelt werden, um einen möglichen Salmonellenbefall zu vermeiden.

Haftungsausschluss:

Ich bin kein Arzt und das hier Beschriebene entspricht zwar mit bestem Wissen und Gewissen meinem derzeitigen Kenntnisstand, dennoch stellt es jedoch keinerlei Handlungsempfehlung dar. Daraus abgeleitete Handlungen liegen stets und zwangsläufig in jedermanns eigenen Verantwortung. Auch könnte sich mein Kenntnisstand diesbezüglich als epochal falsch erweisen.

Kurkuma

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie im Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung

Das indische Gewürz Kurkuma ist auch ein seit Jahrhunderten genutztes Heilmittel der traditionellen Indischen Medizin. Der gelbe Farbstoff in Kurkuma schützt vor Zivilisationskrankheiten. Die Mischung von Gelbwurz mit anderen Gewürzen im Curry steigert dessen Resorption und Bioverfügbarkeit. Die WHO empfiehlt als Tagesdosis zur Behandlung von Verdauungsbeschwerden 3 g der Wurzel oder entsprechende Zubereitungen. Zwei Extrakte besitzen das EMA-Prädikat «well established use» bei Dyspepsie und Gallendyskinesien. Von der Europäischen Behörde EFSA wurde die tägliche Maximaldosierung bei Lebensmitteln auf 2 mg Kurkumin/kg Körpergewicht limitiert. In experimentellen (Labor, Tiermodelle) sowie humanpharmakologischen Untersuchungen können Wirkungen nachgewiesen werden, die den Einsatz beim Reizdarm-Syndrom, bei Gallenblasendysfunktionen, Magen-Darmgeschwüren, bei verschiedenen Krebserkrankungen (vor allem im Darm und im Mund), sowie bei entzündliche Erkrankungen (z.B. im Darm und in den Gelenken) sinnvoll erscheinen lassen. Eine weitere Domäne von Kurkuma scheint das Übergewicht mit seinen Folgekrankheiten: Arteriosklerose, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen und Herzkrankheiten zu sein. Auch bei Alzheimer-Demenz und anderen neurologischen Störungen könnte Kurkuma einen Behandlungsplatz erobern. Es gibt viele klinische Studien zu den einzelnen Krankheitsbildern mit Tagesdosen bis zu 8 g Kurkumawurzelpulver. Tagesdosen über 8 g werden im Allgemeinen schlecht toleriert. Da fast alle Studien nur ein Hinweis gebendes Studiendesign besitzen, gibt es auch für gesicherte Indikationen nur eine lückenhafte Wirksamkeitsevidenz. Kurkuma wird aus dem Magen-Darmtrakt wegen der hydrophoben Eigenschaften nur mässig resorbiert. Die gleichzeitige Verabreichung eines Drug-Enhancer (z.B. Pfefferextrakt mit Piperin) kann die Resorptionsrate um ein Vielfaches erhöhen. Auch mit ringförmigen Dextrinen umhülltes Kurkumin kann die Bioverfügbarkeit wesentlich verbessern. Die tägliche Einnahme von Kurkuma-Zubereitungen ist unschädlich. Bis zur Erstellung des kompletten Sicherheitsprofils sollte Kurkuma aber nicht während Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden.

1. Zusammenfassung	Titelseite
2. Einleitung	1
3. Kurkurminoide wurden bei folgenden Krankheiten eingesetzt	1
4. Weniger Zivilisationskrankheiten in Indien im Vergleich zu den Industrieländern	1
5. Curry ist mehr als nur ein Gewürz	2
6. Anwendungsgebiete für Präparate aus der Gelbwurzel	2
7. Wieviel Kurkumapulver soll eingenommen werden?	2
8. EMA (European Medicines Agency)-Präparate	2
9. Duldbare tägliche Aufnahme von Kurkumin	3
10. Experimentell nachgewiesene Wirkungen	3 – 4
11. Wirkungen in Tiermodellen	5
12. Humanpharmakologische Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen	5 – 6
12.1. Magen-Darmtrakt-Wirkung	
12.2. Wirkung beim Wohlstandssyndrom	
12.3. Antikrebswirkung	
13. Klinische Studien an Patienten	6 – 8
13.1. Gallenblasenentzündung	
13.2. Reizdarm-Syndrom	
13.3. Magen-, Duodenalgeschwüre	
13.4. Fettstoffwechselstörung	
13.5. Diabetes mellitus	
13.6. Entzündliche Erkrankungen	8 – 9
13.6.1. Darm	
13.6.2. Bauchspeicheldrüse	
13.6.3. Auge	
13.6.4. Rheumatoide Arthritis	
13.6.5. Psoriasis	
13.7. Krebserkrankungen	9 – 11
13.7.1. Darm	
13.7.2. Mund	
13.7.3. Pankreas	
13.7.4. Brust	
13.7.5. Knochenmark	
13.7.6. Haut	
13.7.7. Einfluss auf die Nebenwirkungen unter Chemo- und Bestrahlungstherapie	
13.8. Erkrankungen mit Schmerzen	11 – 12
13.8.1. Degeneratives Rheuma	
13.8.2. Neuropathische Schmerzen	
13.8.3. Postoperative Schmerzen	
13.9. Andere Erkrankungen	12 – 13
13.9.1. Morbus Alzheimer	
13.9.2. Benigne Prostatahyperplasie	
13.9.3. Transplantationen	
13.9.4. β -Thalassämie	
13.9.5. AIDS	
13.9.6. Tuberkulose	
13.9.7. Vitiligo	
13.9.8. Helicobacterinfektion	
13.9.9. Chronische Arsenvergiftung	
14. Pharmakokinetik	14
15. Wechselwirkungen	15
16. Schwangerschaft und Stillperiode	15
17. Untersuchungen zur Sicherheit	15
18. Literatur	16 – 18

2. Einleitung

Die Gelbwurzel Kurkuma (*Kurkuma longa* L. (*Kurkuma domestica* Valetton)) aus der Familie der Ingwer-gewächse, auch Chinesische Wurzel oder Gelber Ingwer genannt, wird nicht nur dem Indischen Curry als Gewürz beige-mengt, sondern ist seit Tausenden von Jahren Bestandteil der traditionellen asiatischen und indischen Medizin. Das Gewürz kam im Mittelalter über die Seidenstrasse nach Europa. Erst seit Kurzem wird die Heilkraft von Kurkuma auch in Europa medizinisch genutzt. Dies vor allem dort, wo die europäische Medizin versagt. Mit Kurkuma gibt es Hoffnung. Kurkuma ist eine jahrhundertealte Medizin zur Behandlung von altersbedingten Krankheiten, denn der Wirkstoff schützt die Körperzellen vor Alters- veränderungen. Kurkuma enthält bis zu 5% Kurkuminoide (standardisiert auf Kurkumin (Diferuloyl-methan)) und ein ätherisches Öl (bis 6%), das hauptsächlich aus Zingiberen, Curcumol und Tumeron besteht. Der Kurkuma-Wirkstoff gehört zum Jungbrunnen der Natur, ist der Schlüssel zum Gesundbleiben.

3. Kurkuminoide wurden bei folgenden Krankheiten eingesetzt

Magen-Darm-Erkrankungen

- Verdauungsstörungen
- Gallenblasendysfunktion
- Reizdarm-Syndrom mit Verstopfung

Entzündliche Erkrankungen

- Morbus Crohn
- Colitis
- Ulzeröse Proktitis
- Gallenblasenentzündung
- Magen-Darm-Geschwüre
- Rheumatoide Arthritis
- Arthrose
- Entzündliche Pseudotumoren im Auge

Krebserkrankungen

- im Darm
- in der Bauchspeicheldrüse
- in der Brust
- in der Prostata
- Multiples Myelom
- in der Lunge
- im Kopf-Hals-Bereich

Hauterkrankungen

- Vitiligo
- Psoriasis

Neurodegenerative Erkrankungen

- Alzheimer Erkrankung
- Dejerine-Sottas-Syndrom

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- Arteriosklerose
- Akutes Koronarsyndrom

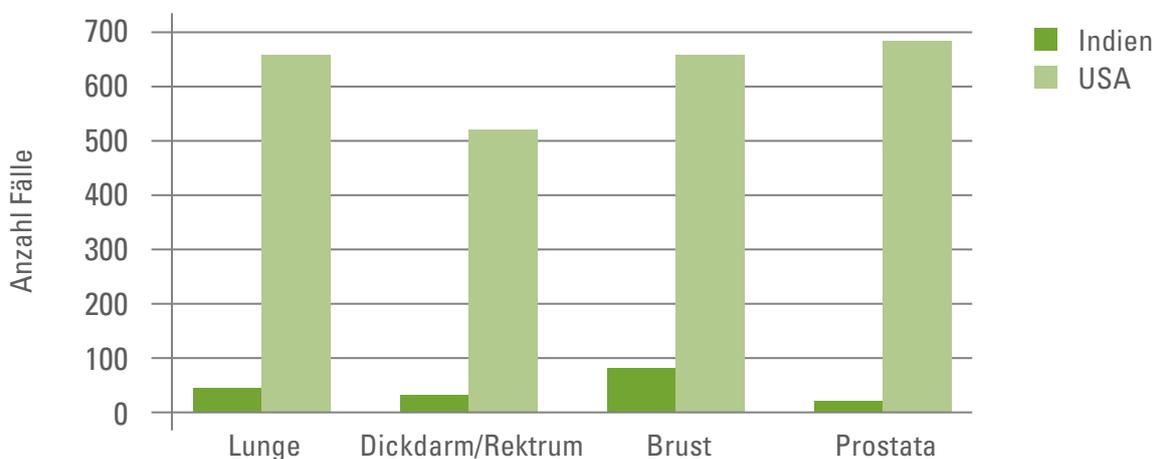
Metabolische Erkrankungen

- Diabetes
- Diabetische Nephropathie
- Diabetische Mikroangiopathie

4. Weniger Zivilisationskrankheiten in Indien im Vergleich zu den Industrieländern

Es besteht kein Zweifel daran, dass Zivilisationskrankheiten wie Herz-Kreislaufkrankheiten und Krebserkrankungen in Indien seltener vorkommen, als in den westlichen Industrie-Nationen (Rastogi et al., 2008). Ursache hierfür ist die Lebensweise der Inder, die geringere Kalorienzufuhr, das Mehr an Bewegung, die höhere Zufuhr an Polyphenolen neben wenig Fleisch und Fett. Der Genuss der Gelbwurzel zusammen mit anderen Gewürzen, Gemüse und Obst sind eng mit der geringeren Sterblichkeit (Mortalität) verflochten (<http://de.globometer.com/todesfaelle.php>).

Krebshäufigkeit im Vergleich



Anzahl Fälle auf 1 Million Personen

(Quelle GLOBOGAN 2000: Krebshäufigkeit, Sterblichkeit und weltweite Prävalenz. Lyon, Frankreich: IARC Press, 2001)

5. Curry ist mehr als nur ein Gewürz

In der Curry-Gewürzmischung ist ausser Kurkuma auch schwarzer Pfeffer enthalten. Der Inhaltsstoff Piperin aus dem schwarzen Pfeffer erhöht die Resorption des Kurkuma-Wirkstoffs Kurkumin um das 2000-Fache. Denn Kurkumin ist fettlöslich und kann vom Verdauungsapparat nur sehr schlecht aufgenommen werden. Die jahrhundertealte Tradition, die Gelbwurzel mit schwarzem Pfeffer und anderem zu mischen, beruht auf der empirischen Beobachtung der besseren Wirksamkeit der Mixtur im Vergleich zu reinem Pulver aus der Gelbwurzel. Wer also vom Kurkumawirkstoff profitieren will, muss das Gelbwurzel-Pulver mit einer Prise schwarzen Pfeffers versehen, mit Krillöl oder Sacha-Inchi-Omega-Öl mischen und gut einspeicheln. Nur ein standardisiertes Kurkumapräparat erlaubt aber, die Wirkung des Wirkstoffs auf die Gesundheit genauer abzuschätzen.

Im Curry ist ausser Gelbwurzel immer Koriander, Kreuzkümmel und Bockshornklee enthalten und je nach Region auch Ingwerpulver, Knoblauchpulver, Fenchel, Zimt, Nelken, grüner oder schwarzer Kardamom, Senfkörner, Muskatnuss, Muskatblüte, Paprikapulver, Cayennepfeffer (entscheidend für die Schärfe des Curry) und Salz. Ein Standardrezept für Currypulver gibt es nicht, es kann im Einzelfall bis zu 36 Gewürze enthalten und wird individuell gemischt. Die gelbe Farbe aber stammt immer von der Gelbwurzel. Das fertige Currypulver wurde in Indien während der britischen Kolonialzeit kreiert.

6. Anwendungsgebiete für Präparate aus der Gelbwurzel

- Symptomatische Behandlung bei geringen Verdauungsstörungen und / oder Gallenblasendysfunktion
- Behandlung des Reizdarm-Syndroms, von Magen-Darmgeschwüren
- Krebserkrankungen im Darm, Mund und in der Prostata, aber auch in der Bauchspeicheldrüse, bei Haut- und Blutkrebs etc.
- entzündliche Erkrankungen im Darm, in den Gelenken (entzündliches und degeneratives Rheuma), dem Auge etc.
- Alzheimer-Demenz, Dyskinesien als Nebenwirkung von zentral wirksamen Medikamenten (Neuroleptika wie Haloperidol®), schwere Depressionen, Epilepsie und andere neurodegenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen
- Übergewicht und Folgeerkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes, Fettstoffwechselstörung, Herzkrankheiten
- lokal bei Hautkrankheiten

7. Wieviel Kurkumapulver soll eingenommen werden?

Gemäss der Monographie der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCO) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird als Tagesdosis bis zu 3 g Kurkuma-Pulver aus dem getrockneten Wurzelstocks empfohlen. Die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt. Kurkuma sollte nicht beim Vorliegen von Gallensteinen und bei Durchfällen angewendet werden.

8. EMA (European Medicines Agency)-Präparate

«Traditional Use»

C. longa Trockenextrakt (DEV 13-25:1; Ethanol 96%): 3 x 30 mg / Tag (maximal 5 x 30 mg) oder 2 x 81 mg pro Tag zur Behandlung dyspeptischer Beschwerden.

C. longa Trockenextrakt (DEV 5.5-6.5:1 Ethanol 50%) equivalent zu 10–15 mg Kurkuminoiden: 2 x 1 bis 2 x 2 Tabletten a 100 mg Extrakt zur Behandlung von Verdauungsstörungen und Gallenfunktionsstörungen.

Soft Gelatine-Kapseln (DEV 13-25:1; Ethanol 96%): 3 x 13.5 mg pro Tag für die Verdauung

Liquid (DEV 5:1; Ethanol 70%): 10 ml pro Tag oder 5 ml in 60 ml gelöst dreimal täglich.

9. Duldbare tägliche Aufnahme von Kurkumin

Auf der Basis eines «No observed effect level» (NOEL) von 250 – 320 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors 100 wurde für Lebensmittel eine duldbare tägliche Aufnahme von bis zu 2 mg Kurkumin pro kg Körpergewicht pro Tag ermittelt.

Die EFSA (European Food Safety Authority) übernahm im Jahre 2010 diesen Wert. Die in den meisten klinischen Studien eingesetzten Kurkumindosen übertrafen diese gesetzlich verankerte Dosis für Lebensmittel.

10. Experimentell nachgewiesene Wirkungen

Experimente, die ausserhalb eines lebenden Organismus durchgeführt wurden (in vitro), lassen verschiedene Wirkungen erkennen (EMA 2009, Hamaguchi et al., 2010, Ringmann et al., 2005).

- Stimulierung des Gallenfluss (Modell der isolierten perfundierten Rattenleber)
- krebshemmende Wirkung
- antientzündliche Wirkung (Hemmung der Zyklooxygenase, Lipoxigenase und proinflammatorischer Zytokine)
- knorpelprotektive Wirkung (Hemmung der Elastase, Hyaluronidase, Kollagenase, knorpel-destruierender Zytokine)
- antioxidative Wirkung (verschiedene Modelle)
- gerinnungshemmende Wirkung (multiple partielle Hemmung der Thrombozytenaggregation)
- antiproliferative Wirkung (verschiedene Modelle) und angiogene Wirkung (gegen die Gefässbildung gerichtet, dadurch krebshemmend)
- leberzellschützende Wirkung gegen Giftstoffe (Tacrin, Paracetamol)
- antimikrobielle Wirkung
- hemmende Wirkung auf die durch β -Amyloid ausgelöste Fibrillenaggregation, Entzündung, die β -Secretase und die Acetylcholinesterase in Nervenzellen
- antidepressive Wirkung (Neurotransmitterinteraktion, MAO-Hemmung)

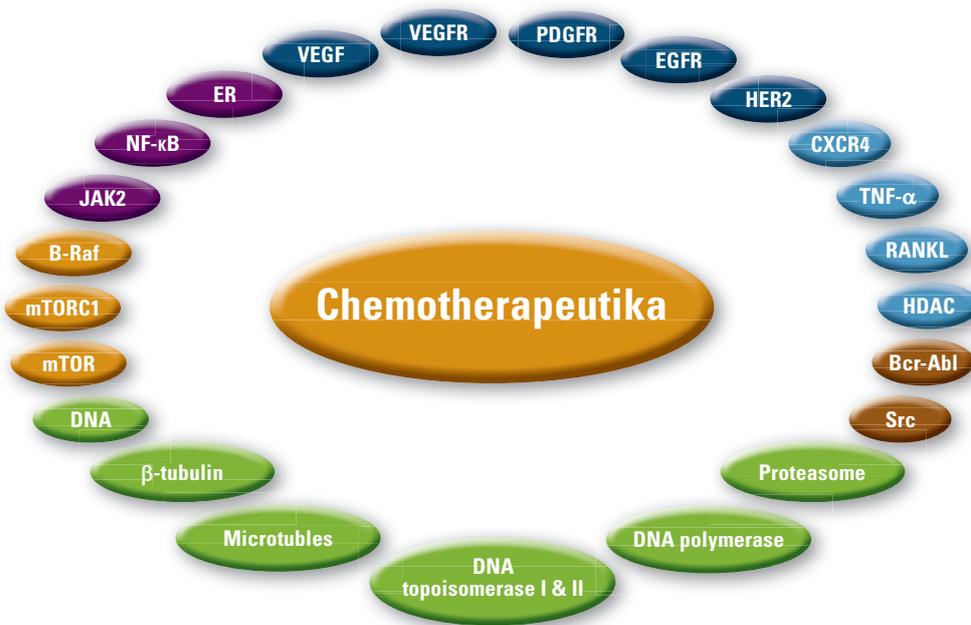
Die krebshemmende Wirkung wurde u.a. am Beispiel des Prostatakrebs untersucht. Der Kurkuma-Wirkstoff setzte in vitro die Ansprechbarkeit des Androgen- und des Epidermal Growth Factor-Rezeptors herab (Downregulierung), hemmte die Zellvermehrung, die Bildung proentzündlicher Botenstoffe und induzierte die Mechanismen, die zum Tod der Krebszellen führen (Teiten et al., 2010).

Bei Darmkrebs hemmte Kurkumin die Botenstoffe der Tumorinduktion und -proliferation wie die COX-2 Aktivität, die vermehrte Expression von Cyclin D1, der Metalloproteinasen (MMP-s), von NF- κ B, STAT und TNF- α und regulierte die Expression des p53 tumorhemmenden Gens.

Insgesamt moduliert Kurkumin bei der Zellentartung daher viele Zellsignale, z.B. entzündliche Biomarker, Wachstumsfaktoren, Proteinkinasen und -phosphatasen, verschiedene Transkriptionsfaktoren, verschiedene Onkoproteine und aktiviert ausserdem Tumor-Hemm-Gene und proapoptotische Prozesse (Hasima und Aggarwal, 2012).

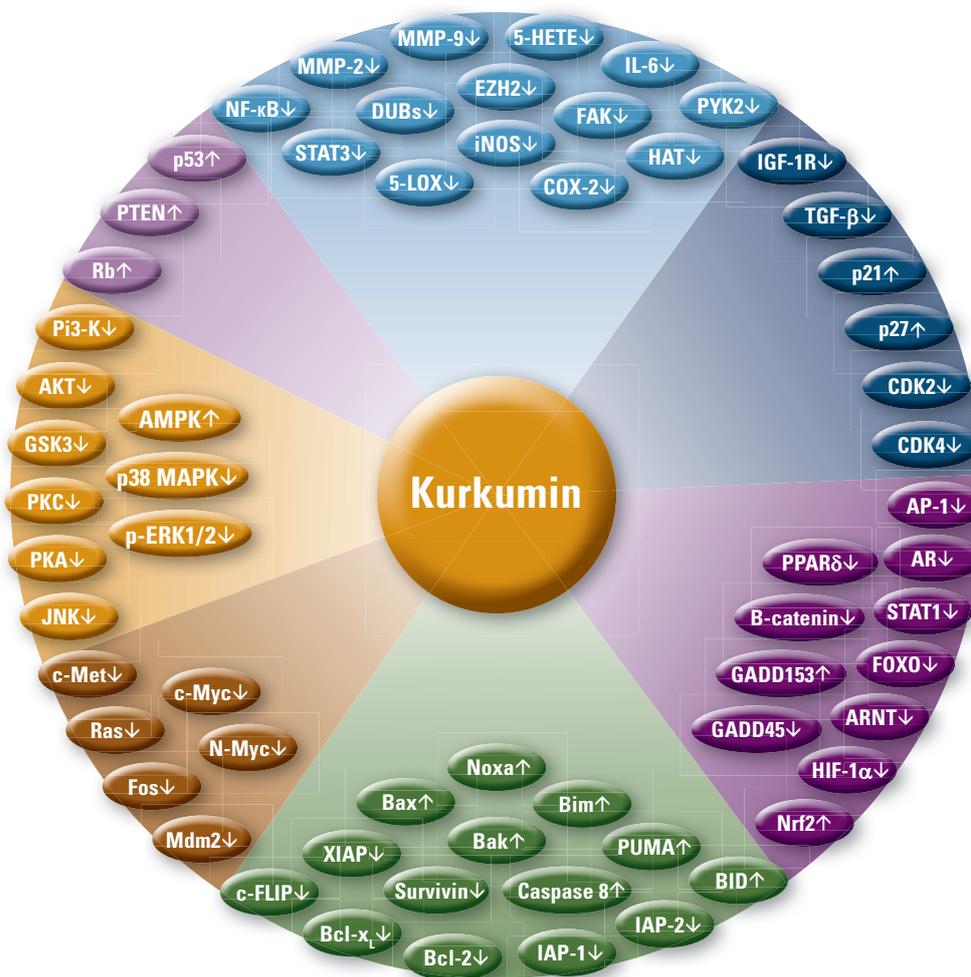
Beim Krebsleiden sind deshalb viele Proteine dysreguliert. Da synthetische Chemotherapeutika nur einen Weg innerhalb der Kaskade hemmen, kann nur eine Kombination verschiedener Chemotherapeutika bei Resistenzentwicklung ausreichend schützen. Das Polyphenol Kurkumin besitzt multiple Angriffsorte, antikanzerogene, proapoptotische, antiangiogene, antimetastatische, immunmodulatorische und antioxidative Wirkungen (Hasima und Aggarwal, 2012).

**Mono-Angriffsorte der durch die FDA zugelassenen Chemotherapeutika
(modifiziert nach Hasima und Aggarwal, 2012)**



- Inflammatory biomarkers
- Growth factors
- Transcription factors
- Oncoproteins
- Protein kinases
- Cellular components
- Apoptotic genes
- Tumor suppressor gene

**Breitband-Angriffsorte von Kurkumin
(modifiziert nach Hasima und Aggarwal, 2012)**



11. Wirkungen in Tiermodellen

(ESCOPE 2003, Hamaguchi et al., 2010, Lee et al., 2013, Ringman et al., 2005, Samini et al., 2013, Zhang et al., 2013).

Die Kurkuminoide und das in der Gelbwurzel enthaltene ätherische Öl stimulierten bei Nagern den Gallenfluss. Die Ausscheidung der Gallensäuren wurde gehemmt und die Bilirubin- und Cholesterinausscheidung erhöht. Nach einer Injektion von Kurkumin in die Blutbahn war die Ausscheidung der Galle bei einem toxisch verursachten Gallenstau vermehrt. Der Wirkstoff erhöhte die antioxidative Kapazität der Leber, besserte toxisch (z.B. durch Alkohol, Aflatoxin) verursachte Leberschädigungen (sog. hepatoprotektive Wirkung) und senkte die Blutfette (Cholesterin, Triglyzeride). Die antientzündliche Wirkung wurde in verschiedenen Tiermodellen gezeigt, ebenso die antidiabetogene Wirkung (Verbesserung der β -Zellfunktion, der Insulinresistenz sowie Verhinderung des β -Zelltods) und die antiatherogene Wirkung (z.B. Kaninchen unter fettreichem Futter). Dabei war ein Ethanolextrakt, der Kurkuminoide und Sesquiterpenoide (aus dem ätherischen Öl) enthielt stärker hypoglykämisch wirksam als Kurkuminoide oder Sesquiterpenoide per se. Durch eine Verminderung der Säureproduktion wirkte der Wirkstoff magenschützend, allerdings kann bei längerer Gabe die Magenschleimproduktion abnehmen, weshalb weitere Untersuchungen zur Wirkung des Kurkumawirkstoffs auf den Magen erforderlich sind. Bei Nagern und Hamstern hemmte der Wirkstoff das Krebswachstum bei verschiedenen experimentell erzeugten Karzinomen.

Kurkumin besitzt eine sensibilisierende Wirkung auf Tumoren gegenüber verschiedene Chemotherapeutika, z.B. Doxorubicin, 5-FU, Paclitaxel, Vincristin, Melphalan, Butyrate, Cisplatin, Celecoxib, Vinorelbin, Gemcitabin, Oxaliplatin, Etoposid, Sulfinosin, Thalidomid, und Bortezomib. Die Chemosensibilisierung wurde bei verschiedenen experimentell erzeugten Krebsleiden demonstriert: Brust, Colon, Pankreas, Magen, Leber, Blut, Lunge, Prostata, Blase, Zervix, Ovarien, Kopf und Hals, Gehirn und multiples Myelom, Leukämie und Lymphom. Auch wurde die Empfindlichkeit verschiedener Tumoren gegen die Bestrahlung erhöht (beim Gliom, Neuroblastom, Gebärmutterhalskrebs, Hautkrebs, Prostatakrebs und Colonkrebs) (Goel und Aggarwal, 2010). Bei Ratten verminderte Kurkumin die durch Doxorubicin-(Adiamycin)-induzierte Leber- und Nierenschädigung (Mohamad et al., 2009).

Der Kurkuma-Wirkstoff besitzt auch eine partielle gerinnungshemmende Wirkung ex-vivo/in vitro und ausserdem eine wundheilungsfördernde Wirkung. In Tiermodellen zur Alzheimer-Demenz besserte Kurkumin die pathologischen Veränderungen im Gehirn und die kognitiven Defizite, wobei der Wirkungsmechanismus noch immer unklar ist. Fluoreszenzmikroskopisch bindet Kurkumin an die vermehrten Amyloidplaques im Gehirn genetisch veränderter Mäuse. Bei Ratten konnte durch den Wirkstoff die Stressreaktion gesenkt werden. Nach experimenteller Hirnschädigung besass Kurkumin eine neuroprotektive Wirkung. Der neurologische Status 2 Wochen nach der Hirnverletzung war im Vergleich zur Kontrolle signifikant gebessert.

12. Humanpharmakologische Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen

12.1. Magen-Darmtrakt-Wirkung

Nach einem Currygericht (0,5 g Kurkuma, 0,5 g spanische Pfefferschoten, 3 g Koriandersamen mit 5,48 mg Kurkumin, 162 mg Demethoxykurkumin, und 1,15 mg Bismethoxykurkumin pro Mahlzeit) wurde bei Versuchspersonen in der Ausatemluft eine höhere Wasserstoffkonzentration gemessen als bei Versuchspersonen, die ein Currygericht ohne Kurkuma gegessen hatten. Dies weist auf eine schnellere Darmpassage, da die Fermentierung im Colon stattfindet (Shimouchi et al., 2009).

Nach Einnahme von 20 mg Kurkumin konnte die gallenblasenkontrahierende Wirkung sonographisch nachgewiesen werden. Unerwünschte Wirkungen wurden dabei nicht beobachtet (Rasyid und Lelo, 1999). In einer weiteren Studie haben die Autoren gezeigt, dass die gallenblasenkontrahierende Wirkung dosisabhängig war: 40 mg Kurkumin reduzierten das Gallenblasenvolumen um 50%, 80 mg Kurkumin um 72% (Rasyid et al., 2002).

12.2. Wirkung beim Wohlstandssyndrom

Eine 7-tägige Einnahme von 0,5 g Kurkumin (98% rein) pro Tag senkte bei Probanden die Lipidperoxidase im Serum um 33% und das Gesamt-Cholesterin um 12%. Dabei stieg das HDL-Cholesterin um 39% an (Soni und Kuttan, 1992). Beim Vergleich der antioxidativen Kapazität im Blut nach 7-tägiger Einnahme von 0,5 g bzw. 6 g Kurkumin pro Tag (Vergleichssubstanz 200 I.U. Vitamin E) war im Sauerstoffradikalabsorptions-Assay nur eine geringe Erhöhung der antioxidativen Kapazität nach Einnahme beider Kurkumindosen nachweisbar, doch auch die niedrigere Kurkumindosis senkte bei den gesunden Versuchspersonen das Cholesterin und die Triglyceride im Serum im Gegensatz zum Vitamin E (Pungcharoenkul und Thongnongnua, 2011). Nach 45tägiger Einnahme eines wässrigen Extrakts entsprechend 20 mg Kurkumin war die antioxidative Kapazität im Blut signifikant erhöht (Ramirez-Bosca et al., 1995). Ein alkoholischer Kurkuma-Extrakt senkte das Verhältnis Apo B/Apo A (Ramirez-Bosca et al., 2000a) und das Fibrinogen im Plasma (Ramirez-Bosca et al., 2000b), was als Hinweis auf eine antiatherogene Wirkung interpretiert werden kann.

Bei 14 Personen wurde crossover nach Gabe von 6 g einer Kurkumazubereitung oder Placebo ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Kurkumazubereitung erhöhte den Insulinspiegel, ohne jedoch den Glukosespiegel zu beeinflussen (Wickenberg et al., 2010).

12.3. Antikrebswirkung

Raucher, die über 30 Tage eine Zubereitung aus Kurkuma entsprechend 1,5 g getrockneter Wurzel eingenommen hatten, schieden signifikant weniger mutagene Stoffe aus (Ames Test-Messung, Polasa et al., 1992).

Durch kolloidale Dispersion wurde der Kurkumawirkstoff in eine wasserlösliche Form gebracht, wodurch die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe etwa auf das 30fache anstieg. Die Zubereitung enthielt 10% Kurkumin, und 2% andere Kurkuminoide. Bei 4 jungen Männern war die Acetaldehydkonzentration im Blut nach Trinken von Alkohol 0,5 ml/kg und Einnahme von 30 mg dieser Kurkumazubereitung signifikant geringer als ohne Kurkumazusatz (n=3) (Sasaki et al., 2011).

13. Klinische Studien an Patienten

Die bis Ende 2013 veröffentlichten Studien sind in der Folge zusammengefasst. Unter ClinicalTrials.gov, einem Service des U.S. National Institutes of Health sind derzeit 99 Studienprotokolle gelistet. Nur wenige der Studien sind beendet und veröffentlicht. Bei den meisten der beendeten Studien sind die Ergebnisse, die zur Evidenz der Wirksamkeit der genannten Indikationen beitragen könnten, nicht verfügbar. Manche Studien könnten auf weitere Indikationen hinweisen wie atopisches Asthma, Schizophrenie etc. Trotz der insgesamt vielen Studien ist die Evidenzlage zu allen Indikationen nicht gesichert.

13.1. Gallenblasenentzündung

Das erste Zitat in einer medizinischen Zeitschrift stammt aus dem Jahr 1937. Oppenheimer verabreichte 65 Patienten mit chronischer Gallenblasenentzündung 100 bis 250 mg einer Curcuminoidzubereitung über 3 Wochen. Fast alle Patienten wurden beschwerdefrei und blieben nachfolgend beschwerdefrei.

Eine Kurkumadosis entsprechend 3,2 bis 4 g getrockneter Wurzel stimulierte bei Patienten mit einem Zwölffingerdarmgeschwür oder einer Gallenblasenentzündung die Gallensekretion auf das Doppelte (Kalk und Niessen, 1939).

13.2. Reizdarm-Syndrom

In eine hinweisgebende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie wurden 116 Patienten mit Reizdarmbeschwerden einbezogen. Die Behandlung über 7 Tage erfolgte mit 4 x 2 Kapseln pro Tag Placebo (N=41), einer aktiven Kontrolle (N=36) und 2000 mg Kurkuma-Pulver aus getrockneter Wurzel (N=39). Die Besserung unter den aktiven Behandlungen war statistisch signifikant und klinisch relevant (Thamlikitkul et al., 1989).

In einer randomisierten, unkontrollierten, einfachblinden Studie, in die 207 Patienten mit einem Reizdarm-Syndrom eingeschlossen wurden, waren die Beschwerden und die krankheitsspezifische Lebensqualität unter einer Kurkumabehandlung (72 bzw. 144 mg Extrakt, keine Angaben zu DEV, Lösungsmittel und Kurkumingehalt) um 41 bzw. 57% gebessert, ohne dass ein Bezug zur verabreichten Dosis erkennbar war (Bundy et al., 2004). Da ein Placebo-Arm nicht mitgeführt wurde, kann keine Aussage zur Wirkgröße

der Kurkumazubereitung gemacht werden. In zwei unkontrollierten, offenen Studien erhielten insgesamt 661 Patienten mit Reizdarm-Syndrom 162 mg Kurkuma-Extrakt (DEV 13-25:1, Auszugsmittel 96% Ethanol, Dosis entsprechend etwa 2,8 g Droge) über bis zu 12 Wochen. Die Beschwerden besserten sich unter der Therapie. Wie hoch der Verum- bzw. der Placeboeffekt war, lässt sich nicht abschätzen.

13.3. Magen-, Duodenalgeschwüre

Nach Gabe von 750 mg Gelbwurzel pro Tag über 12 Wochen waren endoskopisch 71% der Patienten geschwürfrei im Vergleich zu 94% unter Einnahme eines Antazidums (Aluminium- und Magnesiumhydroxid, Kositchaiwat et al., 1993). In einer anderen Studie erhielten die Patienten 3 g Kurkumin/Tag. Nach 4 Wochen war die Hälfte der Magen- und Duodenalgeschwüre abgeheilt (Prucksunand et al., 2001). Bei 130 Patienten mit Duodenalgeschwüren war jedoch die tägliche Einnahme von 6 g einer Kurkuma-Zubereitung über 8 Wochen der Einnahme des Placebos nicht überlegen (Van Dau et al., 1998).

13.4. Fettstoffwechselstörung

Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung (N=32) erhielten in einer randomisierten und doppelblinden Cross-Over-Studie entweder 1 g Kurkuminoide pro Tag (eine Curcumin C3 Complex Kapsel enthielt 500 mg Kurkuminoide plus 5 mg Extrakt aus schwarzem oder langem Pfeffer (95% Piperin) oder Placebo (Kapseln mit 5 mg Pfefferextrakt) über 30 Tage (Wash-Out-Periode 2 Wochen). Die anthropometrischen Parameter wie Gewicht, BMI, Bauch-, Hüft- und Armumfang sowie das Körperfett blieben von der Einnahme der Kurkumazubereitung unbeeinflusst. Lediglich der Serum-Triglyceridspiegel hatte abgenommen, nicht aber das Cholesterin (Gesamt, LDL, HDL) und das hCRP (Mohammadi et al., 2013). Auch bei Senioren wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie keine Beeinflussung der Triglycerid- und Cholesterinwerte im Blut beobachtet, weder nach 6-monatiger Einnahme von 1 g Kurkumin/Tag noch von 4 g Kurkumin pro Tag, obwohl eine Wirkung zur resorbierten Kurkuminmenge deutlich erkennbar war (Baum et al., 2007). Diskutiert werden kann, ob der Piperinzusatz von 5 mg zu gering war. Patienten mit akutem Koronarsyndrom (N=75) erhielten randomisiert und doppelblind entweder Kurkumin 45 mg, 90 mg oder 180 mg pro Tag oder Placebo über 2 Monate. Es zeigte sich ein Trend, dass geringere Kurkumindosen das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin senkten (Alwi et al., 2008). Um zu prüfen, ob die Einnahme von Kurkuminoiden einen Myokardinfarkt nach koronaren Bypass-Operationen verhindern können, erhielten 121 Patienten 3 Tage vor der Bypass-Operation bis 5 Tage nach der Operation entweder 4 mg Kurkuminoide pro Tag oder ein Placebo. Hauptzielkriterium war das Auftreten eines Herzinfarkts. Unter der Kurkumabehandlung sank die Herzinfarktinzidenz von 30% (Placebogruppe) auf 13% (Kurkumagruppe). Im Einklang damit waren postoperativ unter der Kurkumabehandlung die Serumkonzentrationen von entzündlichen und oxidativen Stress-Markern geringer als unter der Placebobehandlung (Wongcharoen).

Ein systematisches Review zur blutfettsenkenden Wirkung (Sahebkar, 2013) kommt zu folgendem Schluss: Aufgrund der Hinweise aus experimentellen und klinischen Studien zur herzschtützenden und blutfettsenkenden Wirkung von Zubereitungen aus Kurkuma wurden 5 geeignete Studien mit 10 Behandlungsarmen in die Auswertung eingeschlossen: 133 Patienten mit zum Teil hohen Blutfetten oder Gesunde erhielten unterschiedliche Curcumoiddosen (45 mg bis 6000 mg pro Tag), 90 Patienten eine Kontrollbehandlung. Die Dauer der Behandlung variierte zwischen 7 Tagen und 6 Monaten, 4 Studien hatten einen 2 Monats-Endpunkt. Doch fand sich eine blutfettsenkende Wirkung nur in der Studie, bei der Kurkuma-Extrakt mit dem Drug-Enhancer Piperin verabreicht wurde. Die gemeinsame Auswertung der Daten konnte die blutfettsenkende Wirkung der Kurkumapräparate nicht belegen, auch nicht bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Diskutiert wurde, ob dies daran lag, dass der Fettstoffwechsel beim Menschen von dem der untersuchten Tierspezies differiert oder ob das einbezogene Patientgut zu heterogen war. Deshalb sind weitere Studien vor allem bei Patienten mit erhöhten Blutfettwerten erforderlich, die längere Behandlungszeiten und Kurkuminoidpräparate mit Drug-Enhancern berücksichtigen sollten.

13.5. Diabetes mellitus

Der erste Einsatz einer Kurkumazubereitung zur Senkung des Blutzuckers datiert aus dem Jahr 1972 (Srinivasan et al., 1972). Bei einem insulinpflichtigen Diabetiker normalisierte sich unter Einnahme von 5 g Kurkumapulver die diabetogene Stoffwechsellage und war auch nach 3 Monaten immer noch im Normbereich.

In eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie wurden 72 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II einbezogen. Sie erhielten über 8 Wochen entweder 0,6 g Kurkumin C3 (Kurkumin, Demethoxykurkumin, Bisdemethoxykurkumin) pro Tag, 10 mg Atorvastatin oder Plazebo. Unter der Kurkumabehandlung besserte sich die Endothelfunktion wie unter der Behandlung mit dem Statin (Usharani et al., 2008). Patienten mit geringer diabetogener Stoffwechsellage (Prädiabetes) und erhöhten Adiponectinkonzentrationen im Serum erhielten über 9 Monate entweder 250 mg Kurkumaeextrakt / Tag oder Plazebo. Unter der Kurkumabehandlung besserte sich die diabetogene Stoffwechsellage und die β -Zellfunktion (Chuengsamarn et al., 2012).

Patienten mit diabetischer Mikroangiopathie (N=25) erhielten offen und kontrolliert über 4 Wochen entweder 1 g des Kurkumin-Sojalecithin-Präparat Meriva® (entsprechend 200 mg Kurkumin / Tag in Kombination mit Sojalecithin) oder eine konventionelle Therapie (N=25). Unter der Kurkumabehandlung besserte sich der Blutfluss in den Füßen mehr als in der Kontrollgruppe und die Beinödeme waren geringer (Appendino et al., 2011).

Bei 38 Diabetikern (Dauer der Diabetes-Erkrankung mindestens 5 Jahre) mit nachgewiesener Retino- und Mikroangiopathie wurden zusätzlich zur konventionellen Therapie über 4 Wochen 2 Tabletten à 500 mg Meriva® verabreicht (entsprechend 200 mg Kurkumin / Tag in Kombination mit Sojalecithin). Eine vergleichbare Patientengruppe (N=39) erhielt nur die Standardtherapie. Nach einem Monat waren die klinischen Zeichen der Mikroangiopathie gemessen an der venoarteriellen Gefäßreaktion und der Abnahme der peripheren Ödeme in der Kurkumagruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich gebessert. Mittels hochauflösendem Duplex Scan konnte die Abnahme des Augenhintergrundödems (Steigerwalt's Skala) objektiviert werden. Die Abnahme des Retinaödems (Snellen Skala) ging mit einer Besserung der Sehfähigkeit einher. In der Kontrollgruppe blieben die Befunde unverändert (Steigerwalt et al., 2012).

13.6. Entzündliche Erkrankungen

13.6.1. Darm

Kindern und Erwachsenen mit M. Crohn wurden Darmbiopsien entnommen und mit Curcumin inkubiert. Die Expression proinflammatorischer Zytokine wurde dosisabhängig gehemmt (Epstein et al., 2010). Kinder mit einem Pediatric Crohn's Disease Activity Index Score unter 30 oder einem Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index Score unter 34 erhielten in einer Dosis-Findungsstudie für 3 Wochen 1 g Kurkumin pro Tag zusätzlich zur Standardtherapie. Nach jeweils 3 Wochen wurde die Dosis verdoppelt, auf 2 g bzw. 4 g Kurkumin/Tag. Bei 3 Kindern besserten sich die Beschwerden gemessen an den krankheitsspezifischen Messinstrumenten. 2 Kinder klagten über Blähbauch. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, zu klären, ob eine Comedikation mit Kurkumin bei Kindern zum Heilungsverlauf der entzündlichen Darmerkrankungen beiträgt (Suskind et al., 2013). Bei 5 erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa (ulzeröse Proktitis, Proktosigmoiditis) besserte sich der entzündliche Schub im Verlauf von 2 Monaten unter der Behandlung mit 1100 mg Kurkumin pro Tag (1. Monat), 1650 mg Curcumin pro Tag (2. Monat), ebenso bei 5 Patienten mit Morbus Crohn unter der Behandlung von 1080 mg Curcumin pro Tag (1. Monat), 1440 mg Kurkumin pro Tag (2. Monat) (Holt et al., 2005). In einer explorativen randomisierten Doppelblindstudie an 89 Patienten mit Colitis ulcerosa waren der klinische und der endoskopische Aktivitätsindex unter 2 g Kurkumin pro Tag zusätzlich zur Sulfasalazinbehandlung geringer als wenn Plazebo anstelle von Kurkumin verabreicht wurde (Hanai et al., 2006). Auch Kurkumin-Einläufe zusätzlich zur oralen Gabe von 5-ASA zeigten bei 45 Patienten mit geringer bis mässiger Colitis ulcerosa (unter 25 cm Ausbreitung im Darm) einen bessernden Effekt im Vergleich zu Plazebo-Einläufen. Doch war die Anzahl der akuten Colitis-Exazerbationen nicht geringer (Singla et al., 2013). Lahiff und Mitarbeitern beobachteten bei einer Patientin mit Colitis ulcerosa unter Einnahme von 500 mg Kurkumin zusätzlich zu Prednisolon eine Remission der Erkrankung. Ein systematisches Review zur Remissionsbehandlung der Colitis ulcerosa (Kumar et al., 2012) kommt zu folgendem Schluss: In das Review konnte nur die Studie von Hannai et al. (2006) einbezogen werden, weshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unklar ist, wie wirksam Kurkumin zur Prävention colitischer Schübe ist.

13.6.2. Bauchspeicheldrüse

Bei 20 Patienten mit tropischer Pankreatitis besserten sich die Biomarker der Entzündung unter der Behandlung einer Kurkumin-Drug Enhancer-Kombination (0,5 g Kurkumin und 5 mg Piperidin pro Tag, Durgaprasad et al., 2005).

13.6.3. Auge

Acht Patienten mit einem idiopathischen entzündlichen Pseudotumor im Auge erhielten über 6 bis 22 Monate eine Kurkumazubereitung mit 1,05 g Kurkumin pro Tag. Fünf der Patienten beendeten die Studie, 4 waren in Remission und bei einem Patienten hatte sich die Schwellung zurückgebildet, es bestand nur noch eine Bewegungsstörung der Augen (Lal et al., 2000). Patienten mit chronischer Uveitis erhielten in unkontrollierten Studien über 3 Monate 1,125 g Kurkumin pro Tag (n=53, Lal et al., 1999) bzw. 1,2 g Kurkumin mit Soja-Phosphatidylcholin pro Tag (n=122, Allegri et al., 2010). Die Beschwerden besserten sich unter der Therapie, doch kann die Wirkgrösse nicht abgeschätzt werden.

13.6.4. Rheumatoide Arthritis

In einer Studie aus dem Jahr 1980 wurden 18 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit 1,2 g Kurkumin pro Tag behandelt. Das Ergebnis zeigte einen Trend zur Besserung der Beschwerden (Deodhar et al., 1980). In einer randomisierten einfachblinden dreiarmligen Pilotstudie waren bei 45 Patienten die rheumatoiden Arthritisbeschwerden unter 0,5 g Kurkumin pro Tag (N=9) nach 8 Wochen mehr gebessert als unter 50 mg Diclofenac pro Tag (N=9), am besten schnitt die Behandlung mit der Kombination aus Kurkumin mit Diclofenac (N=9) ab (Chandran et al., 2012).

Patienten mit einer therapieresistenten Lupusnephritis (n=24) schieden unter einer Kurkumabehandlung (1500 mg pro Tag mit 66 mg Kurkumin) weniger Eiweiss aus als Patienten, die ein Placebo erhielten (Kha-jehdehi et al., 2012).

13.6.5. Psoriasis

In einer offenen Studie wurden 12 Patienten mit Psoriasis über 12 Wochen mit 4,5 g Kurkuminoid C3-Komplex behandelt (equivalent zu 900 mg Kurkumin). Die Intention-to-Treat-Auswertung konnte keinen Wirksamkeitstrend erkennen (Kurd et al., 2008). Bei 10 Patienten mit Psoriasis linderte eine 1%ige Curcumincreme die Floridität der Entzündung durch Hemmung der ATP- Phosphorylase b Phosphotransferase ebenso wie ein Vitamin D3-Analogon. Klinische, histologische und immunhistologische Parameter besserten sich unter der Therapie (Heng et al., 2000).

13.7. Krebserkrankungen

13.7.1. Darm

Zwölf Patienten mit einem Colocarzinom erhielten präoperativ über 7 Tage einen Kurkumaextrakt standardisiert auf 0,45 bis 3,6 g Curcumin pro Tag. Im Blut wurden nur Spuren des Wirkstoffs entdeckt, im normalen Darmgewebe wie im Tumorgewebe konnte sowohl der Wirkstoff wie auch seine Abbauprodukte nachgewiesen werden. Die molekularen Veränderungen im Gewebe wiesen auf eine antikanzerogene Wirkung des Kurkuma-Wirkstoffs hin (Garcea et al., 2005). Von 28 Patienten mit einem Colocarzinom haben 26 mit der Einnahme von 2,35 g Kurkumin pro Tag (Kurkumin C3-Komplex mit 5 mg Piperin) begonnen und 24 Patienten die 14-tägige Einnahme beendet. Bei 23 Patienten konnten endoskopisch Darmbiopsien sowie Blutproben entnommen werden. Auch diese Untersuchung bestätigte, dass sich pharmakologisch wirksame Mengen des Wirkstoffs in der Darmschleimhaut anreichern und dass das Kurkumapräparat gut vertragen wurde. Nur bei 6 Patienten traten geringe gastrointestinale Beschwerden auf (Irving et al. 2013).

Je 15 Patienten mit therapieresistentem Darmkrebs erhielten bis zu 3 (5 Patienten) bzw. 4 (2 Patienten) Monate Kurkumaextrakt (440 mg = 2 Kapseln pro Tag), dann ansteigend bis zur Maximaldosis von 2200 mg (10 Kapseln pro Tag) entsprechend 36–180 mg Kurkuminoiden pro Tag (pro Kapsel: 18 mg Kurkumin und 2 mg Desmethoxykurkumin in 200 mg ätherischem Kurkumaöl (hauptsächliche Bestandteile Tumeron, Atlanton, und Zingiberen)). Der Extrakt wurde gut vertragen und nahezu unverändert ausgeschieden (Sharma et al., 2001). In einer weiteren Studie verabreichten die Autoren bis zu 8 Kapseln a 500 mg einer Kurkumazubereitung mit 450 mg Kurkumin, 40 mg Desmethoxykurkumin und 10 mg Bidesmethoxykurkumin (maximal 3,6 g Kurkumin pro Tag) über 4 Monate und empfahlen diese Dosis zur Karzinombehandlung

bei einer Krebslokalisierung ausserhalb des Magen-Darmtrakts. Unter der Einnahme dieser Kurkumazubereitung kam es lediglich gelegentlich zu Durchfällen. Die Wirksamkeit der Behandlung zeigte sich an der verringerten Produktion des Entzündungsparameters Prostaglandin E2 in den Leukozyten der Patienten ex vivo in vitro (Sharma et al., 2004). Auf eine Antikrebswirkung der Kurkumabehandlung wies auch eine Studie hin, die 126 Patienten einbezogen hatte (He et al., 2011). Unter der Behandlung mit 1,08 g Kurkumin pro Tag kam es ausserdem zur Gewichtszunahme der Patienten. Bei Patienten mit Colonpolypen nahmen unter einer 6-monatigen Einnahme von 0,48 g Kurkumin pro Tag (zusammen mit 20 mg Quercetin als Drug-Enhancer) die Anzahl und die Grösse der Polypen ab (Cruz-Correa et al., 2006). Bei 44 Rauchern mit acht und mehr aberrierenden Kryptenherden wurde nach Einnahme von 4 g Kurkumin pro Tag (nicht aber 2 g pro Tag) über 30 Tage eine Reduktion der aberrierenden Krypten beobachtet (Carroll et al., 2011).

13.7.2. Mund

In einer vergleichenden Untersuchung kauten 50 Patienten mit oralen Mundschleimhautveränderungen (25 mit Leukoplakien oder submukösen Fibrosen, 25 mit Lichen planus) und 25 gesunde Freiwillige über 7 Tage bzw. bis zum Abheilen der Läsionen eine Kurkumazubereitung (1g/Tag, 900 mg Kurkumin, 80 mg Desmethoxykurkumin, 20 mg Bismethoxykurkumin). Die Veränderungen im Profil der Biomarker im Serum wiesen auf eine Antikrebswirkung der Kurkumazubereitung hin (Rai et al., 2010). In einer Studie an 21 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Halsbereich, 39 Patienten mit Karies und 5 Kontrollpersonen konnte gezeigt werden, dass nach Kauen von Tabletten mit 1000 mg Kurkumin im Speichel die Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen abgenommen hatte (Kim et al., 2011). Bei Patienten mit submukösen Fibrosen nahmen im Abstrich unter einer 3-monatigen Behandlung mit 3 g alkoholischem Kurkumaeextrakt, 3 g Extrakt plus 600 mg Kurkumaöl oder 3 g Extrakt plus 600 mg Kurkumaoleoresin die Anzahl der Schleimhautzellen mit Mikronuclei und im Blut die Anzahl der Lymphozyten mit Mikronuclei ab. Im Schleimhautabstrich war die Wirkung des Kurkumaoleoresins stärker als die des Extrakts und des Kurkumaöls (Hastak et al., 1997). In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie über 7 Wochen fand sich kein Hinweis darauf, dass 2 g Curcumide pro Tag eine abheilende Wirkung auf die Lichen planus-Läsionen im Mund gehabt hätten (Chainani-Wu et al., 2007), während 6 g Kurkumin pro Tag schon nach 2 Wochen eine Besserung des Erythems und der Ulzera erkennen liessen (Chainani-Wu et al., 2012).

13.7.3. Pankreas

In 3 offenen Studien bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde bei je 17 bis 25 Patienten 8 g Kurkumin pro Tag verabreicht. Diese hohe Kurkumindosis wurde vom Magen-Darmtrakt nicht immer gut ertragen. Insgesamt wurde aber die Wirkung auf das Karzinomleiden als günstig eingestuft (Dhillon et al., 2008, Epelbaum et al., 2010, Kanai et al., 2011).

Von 20 Patienten mit einem Bauchspeicheldrüsenkarzinom und Resistenz gegenüber dem Zytostatikum Gemcitabin lebten 5 Patienten unter zusätzlicher Gabe des Kurkuma-Wirkstoffs Curcuminolide noch nach einem Jahr. Die tägliche Einnahme von 8 g Kurkumazubereitung pro Tag wurde mehr (Kanai et al., 2011) oder weniger (Epelbaum et al., 2010) gut vertragen. Eine höhere Dosis war wegen der Anzahl der zu schluckenden 1 g-Kapseln nicht möglich. Die Kapseln enthielten 900 mg Kurkumin, 80 mg Desmethoxykurkumin und 20 mg Bisdesmethoxykurkumin (Dhillon et al., 2008) und zeigten trotz der geringen Resorption des Wirkstoffs im Zeitraum bis zu 18 Monaten laborchemische Veränderungen im Blut, die als günstig im Sinne einer Antikrebswirkung eingestuft werden können (Dhillon et al., 2008).

13.7.4. Brust

Bei 14 Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs wurden die von 0,5 g pro Tag ansteigend bis zu 6 g pro Tag verabreichten Kurkuma-Dosen gut vertragen, während bei 8 g pro Tag unerwünschte Wirkungen auftraten (Bayet-Robert et al., 2010). Eine Bestrahlungstherapie unter 6 g Kurkumazubereitung pro Tag wurde von den mit Chemotherapeutika behandelten Brustkrebspatientinnen besser vertragen als von Patientinnen, die ein Plazebo erhalten hatten. Dies reflektierte sich in der Abnahme strahlenbedingter Hautentzündungen (Ryan et al., 2013).

13.7.5. Knochenmark

26 Patienten mit einem multiplen Myelom erhielten über 3 Monate im Cross-over-Design (2:1) entweder 4 g Kurkumin pro Tag oder Plazebo. Bei Patienten mit hohen Paraproteinausgangswerten kam es zur Besserung des Blutbefunds (Golombick et al., 2009). Von 19 Patienten mit monoclonaler Gammopathie unbekannter Ursache und 17 Patienten mit multiplm Myelom beendeten 25 Patienten die randomisierte doppelblinde Crossoverstudie über 3 Monate mit 4 g Kurkumin pro Tag und 18 Patienten das anschliessende Follow-up mit 8 g Kurkumin pro Tag. Unter der Kurkuminbehandlung nahmen das «free light-chain ratio» ab, ebenso die Differenz zwischen «clonal» oder «nonclonal light-chain» und involvierten «free light-chain». Ein Marker der Knochenresorption (uDPYD) nahm nur im Kurkuma-Arm ab, nicht im Plazebo-Arm und ebenso der Serum-Kreatininspiegel. Dies könnte darauf hinweisen, dass Kurkuma den Krankheitsverlauf bei den Patienten verlangsamt (Golombick et al., 2012).

13.7.6. Haut

Bei 62 Patienten mit Hautkrebsläsionen besserte ein oral verabreichter Alkoholextrakt wie eine topische Zubereitung aus Kurkuma das Beschwerdebild. Der unangenehme Geruch verschwand bei 90% der Patienten, der Juckreiz bei fast allen. Bei etwa 10% der Patienten nahm die Grösse der Hautläsionen ab. Nur bei einem Patienten traten Nebenwirkungen auf (vermutlich allergisch-bedingter Juckreiz) (Kuttan et al., 1987).

13.7.7. Einfluss auf die Nebenwirkungen unter Chemo- und Bestrahlungstherapie

Um den Einfluss von Kurkuma auf die Nebenwirkungen unter Chemo- bzw. Bestrahlungstherapie zu untersuchen, erhielten je 80 Patienten entweder dreimal täglich 500 mg Meriva (Kombination aus 100 mg Kurkuminoiden (Verhältnis Kurkumin : Demethoxykurkumin : Bisdemethoxykurkumin 33 : 8 : 1), 200 mg Sojalecithin und 200 mg Cellulose) oder ein Scheinmedikament zusätzlich zur üblichen Standard-Krebstherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Colon- oder Rektumkarzinom (34%), Leber oder Nierenkarzinom (12%), Magenkrebs (11%), Lungenkrebs (23%), Krebs in den weiblichen Genitalien einschliesslich der Ovarien (11%) oder Blutkrebs (9%). Die Studie dauerte 4 Monate und begann unmittelbar nach dem 1. Zyklus der Chemo- oder Bestrahlungstherapie (4–16 Wochen nach der Tumorresektion). Die Kurkuma-Kombination wurde mindestens über 2 Monate eingenommen. Hauptzielkriterium waren die subjektiven Angaben der Patienten zu üblichen Nebenwirkungen wie Durchfall / Verstopfung, Übelkeit / Erbrechen, Appetitlosigkeit, Vergesslichkeit, Leukopenie / Thrombozytopenie etc. sowie Organschädigungen (Herz, Leber, Nieren, Ohren). Die Besserung der Nebenwirkungen unter der Kurkuma-Kombination ist ein konkreter Hinweis auf die empirisch beobachtete Besserung der Beschwerden unter Einnahme von Kurkumapräparaten. Dies muss nun in einer Studie mit einem beweisenden Studiendesign belegt werden (Belcaro et al., in press).

In einer Dosis-Findungsstudie wurde gezeigt, dass bei Carcinompatienten mit verschiedenen Tumoren die Einnahme von 0,5 bis 8 g Kurkuminoiden pro Tag über 3 Monate nicht von unerwünschten Wirkungen begleitet war, während eine Dosis von 12 g pro Tag aber vom Darm nicht mehr gut vertragen wurde. Maximale Kurkuminspiegel im Blut wurden etwa 2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Während der 3-monatigen Einnahme der Kurkumazubereitungen konnte Kurkumin im Urin nicht nachgewiesen werden (Cheng et al., 2001).

13.8. Erkrankungen mit Schmerzen

13.8.1. Degeneratives Rheuma

Die Kurkumin-Sojalecithin-Kombination wurde in 2 offenen Studien bei Patienten mit degenerativen rheumatischen Beschwerden untersucht. Die 500 mg-Tabletten enthielten 20% Kurkuminoide (75% Kurkumin, 15% Demethoxykurkumin, 10% Bisdemethoxykurkumin), 40% Phosphatidylcholin und 40% Cellulose. In einer Studie erhielten 50 Patienten 0,2 g Kurkumin/Tag über 3 Monate (Belcaro et al., 2010a) und in der anderen 100 Patienten über 8 Monate entweder 0,4 g Kurkumin/Tag zusätzlich zur konventionellen Therapie oder ausschliesslich konventionelle Therapie (Belcaro et al., 2010b). Die Beschwerden besserten sich unter dem Kurkumazusatz mehr als unter alleiniger konventioneller Therapie, so der WOMAC-Index, die beschwerdefreie Gehstrecke und die Entzündungsparameter im Blut (Belcaro et al., 2010b). In einer vergleichenden Studie erhielten Patienten mit primärer Kniearthrose über 6 Wochen randomisiert entweder 2 g Kurkumaextrakt (Spezies domestica, Lösungsmittel Alkohol, das Kurkumaöl wurde entfernt) (N=52) oder 800 mg Ibuprofen (N=55) pro Tag. Der Kurkumaextrakt war der Ibuprofenwirkung nicht unterlegen

(Kuptniratsaikul et al., 2009). In einer randomisierten hinweisgebenden Doppelblindstudie waren die klinischen Beschwerden unter der Kombination von 1 g Kurkumin pro Tag plus 75 mg Diclofenac besser als unter alleiniger Einnahme von 75 mg Diclofenac (Pinsornsak et al., 2012).

In eine Pilotstudie wurden 15 Patienten (3 mit degenerativen rheumatischen Beschwerden in der Schulter oder im Knie, 6 mit Neuralgien oder Rückenschmerzen, 3 mit chronischen Kopfschmerzen, 2 mit Muskelschmerzen und einer mit Zahnschmerzen) einbezogen. Im erste Zyklus erhielten die Patienten zur Therapie ihrer Schmerzen 3 Behälter (Gruppe A Nimesulid 100 mg (1 Tablette), Gruppe B Paracetamol 500 mg (2 Tabletten), Gruppe C die Kurkumazubereitung Meriva® mit 20% Kurkumin, 40% Phosphatidylcholine und 40% Cellulose (3 Tabletten), ohne dass die Patienten wussten, was sich in den Behältern befand. Die Auswaschphase zwischen den Behandlungen betrug 48 Stunden. Im zweiten Zyklus erhielten die Patienten statt des Behälters C einen Behälter D mit 4 Tabletten Meriva®. Den Patienten war es nach 8 Stunden erlaubt, bei Schmerzen eine zweite Dosis zu nehmen. Nach Einnahme der Kurkumazubereitung dauerte es länger bis zum Eintritt der Analgesie als nach Einnahme der konventionellen Schmerzmittel. Die Dosis von 2 g Kurkumin war der Einnahme von 1,5 g überlegen, doch hielt die Analgesie im Mittel nur 4 Stunden an und die Einnahme einer zweiten Dosis war erforderlich. Die Autoren vermuteten, dass aufgrund der Zytokininteraktion von Kurkumin eine längerfristige Kurkuma-Einnahme zur Schmerzlinderung akuter Schmerzen beitragen könnte (Di Pierro et al., 2013a).

13.8.2. Neuropathische Schmerzen

In einer weiteren Studie schlossen die Autoren 141 Patienten mit neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Bandscheibenprotrusion, einer Lumbalstenose oder eines Carpaltunnelsyndroms ein. Die Patienten erhielten offen, randomisiert und kontrolliert entweder 800 mg/Tag Kurkumin-Phytosom plus 4 mg Piperin (Drug-Enhancer) zusätzlich zu Liponsäure oder nur Liponsäure zusätzlich zu 800 mg Dexibuprofen pro Tag. Die Kontrollgruppe erhielt nur Dexibuprofen. Der Liponsäurezusatz zum Dexibuprofen zeigte keine Wirksamkeit, im Gegensatz zum Kurkumin-Piperinzusatz (Di Pierro et al., 2013b). Doch muss die Überlegenheit der Dexibuprofen-Kurkuminoid-Piperin-Kombination jetzt in einer definitiven Studie bewiesen werden.

Ein 15jähriges Mädchen, das an der angeborenen motorischen und sensiblen Neuropathie «Dejerine-Sottas-Krankheit» litt, erhielt zunächst über 4 Monate 50 mg Kurkumin/kg/Tag und im Anschluss 75 mg Kurkumin/kg/Tag über weitere 8 Monate. Die Kurkuminmedikation wurde gut vertragen, ob allerdings diese Behandlung eine Wirkung auf das Krankheitsbild hatte, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten (Burns et al., 2009).

13.8.3. Postoperative Schmerzen

Nach chirurgischer Intervention bei inguinalen Hernien oder Hydrozelen erhielten 45 Patienten in einer explorativen randomisierten Doppelblindstudie entweder 1200 mg Kurkumin, 300 mg Phenylbutazon oder Placebo über 5 Tage. Die postoperativen Beschwerden waren in der Kurkumin- und Phenylbutazongruppe um mehr als 20% besser als in der Placebogruppe (Satoskar et al., 1986).

13.9. Andere Erkrankungen

13.9.1. Morbus Alzheimer

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 36 Patienten mit geringem bis mässigem Morbus Alzheimer (Mini-Mental-Status 17–24) über 24 Wochen entweder Kurkumin C3-Komplex 2 g oder 4 g pro Tag oder Placebo. Ein Follow-Up bis zu 48 Wochen war möglich, wobei die Placebopatienten 1:1 im Follow-Up entweder 2 g oder 4 g Kurkumin C3-Komplex erhielten. Hauptzielkriterien waren verschiedene Alzheimer-Scores und Laborparameter. Das Ergebnis zeigte keinen Wirksamkeitstrend in Richtung Besserung der Befunde (Ringman et al., 2005). In der randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie von Baum und Mitarbeitern (2008) wurden 34 Patienten mit Kurkumin (4 g oder 1 g) oder Placebo über bis zu 6 Monate behandelt. Klinisch fand sich kein Unterschied zwischen den Kurkumagruppen und dem Placebo. Auch die Serumkonzentrationen der Ass40-Oligomere unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Drei Kasuistiken aus Japan geben auch einen Hinweis darauf, dass eine Kurkumazubereitung mit 100 mg Kurkumin pro Tag (Behandlungszeit ein Jahr) die Lebensqualität der Patienten und die Aktivität unter Tage bessern könnten (Hishikawa et al., 2012).

13.9.2. Benigne Prostatahyperplasie

In einer kontrollierten Studie erhielten 61 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie entweder das Kurkumin-Sojalecithin-Präparat Meiva® (1000 mg/Tag entsprechend 200 mg Kurkumin) zusätzlich zur konventionellen Therapie (N=33) oder ausschliesslich die konventionelle Therapie (N=28). Die Studie gibt einen Hinweis darauf, dass gemessen am Internationalen Prostata-Beschwerde-Index und der Lebensqualität der Kurkuma-Zusatz zu einem besseren Behandlungsergebnis führt (Ledda et al., 2012). 100 Männer mit erhöhter PSA-Konzentration im Serum erhielten in einem randomisierten Doppelblindversuch entweder 100 mg Kurkumin zusammen mit 40 mg Isoflavonen oder Plazebo. 85 Männer beendeten die Studie. Männer mit einem PSA-Ausgangswert über 10 ng/ml hatten nach 6 Monaten Behandlung einen geringeren PSA-Wert als die Männer der Kontrollgruppe (Ide et al., 2010).

13.9.3. Transplantationen

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 43 Patienten nach einer Nierentransplantation entweder 480 mg Kurkumin mit 20 mg des Drug-Enhancers Quercetin oder 960 mg Kurkumin mit 40 mg Quercetin oder Plazebo. Hauptzielkriterium war die Notwendigkeit zur Dialysebehandlung in der Woche nach der Transplantation und ein Kreatinwert über 2,5 mg % am Tag nach der Operation. Die Kurkumabehandlung schnitt besser ab als die Plazebobehandlung. Abstossungsreaktion und Neurotoxizität waren in der Gruppe mit der höheren Kurkumazubereitung am geringsten (Shoskes et al., 2005).

13.9.4. β -Thalassämie

In einer offenen Studie erhielten 21 Patienten mit β -Thalassämie über ein Jahr 500 mg Kurkumin pro Tag. Der antioxidative Status besserte sich im Verlauf der Behandlung, doch bleibt unklar, wie hoch der Therapie-Effekt war (Kalpravidh et al., 2010).

13.9.5. AIDS

Bei 38 AIDS-Patienten, die über 8 Wochen 3x3 oder 4x4 Kapseln mit Kurkuma erhielten (Dosis nicht angegeben), blieb der Krankheitsverlauf unbeeinflusst (James, 1996).

13.9.6. Tuberkulose

Von 528 Patienten unter Anti-Tuberkulosetherapie erhielten 328 zusätzlich entweder 1 g einer auf 25% Kurkumin angereicherten Kurkuma-Zubereitung oder einen anderen Pflanzenextrakt über einen Zeitraum von 6 Monaten. Unter den pflanzlichen Zusatztherapien war das Ausmass der Leberschädigung signifikant geringer (Adhvaryu et al., 2008).

13.9.7. Vitiligo

Eine Creme mit Tetrahydrokurkuminoid zusammen mit Kurzwellen-Phototherapie über 12 Wochen hatte möglicherweise einen positiven Effekt auf die Repigmentierung bei Vitiligo (Asawanonda und Klahan, 2010).

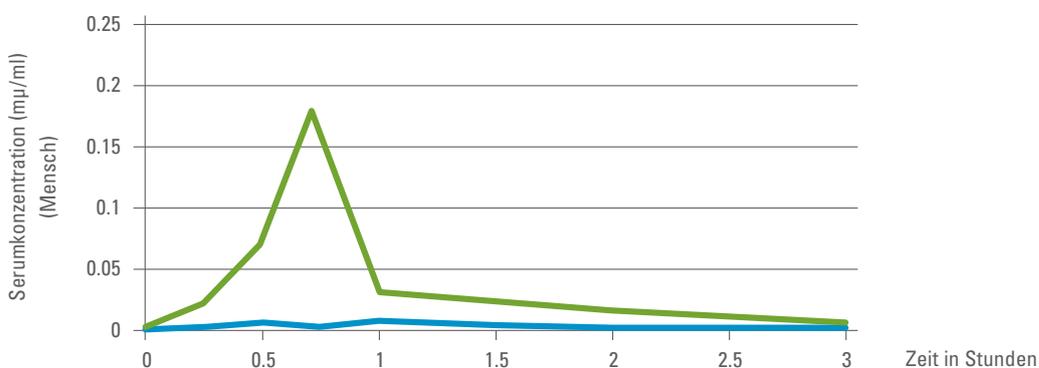
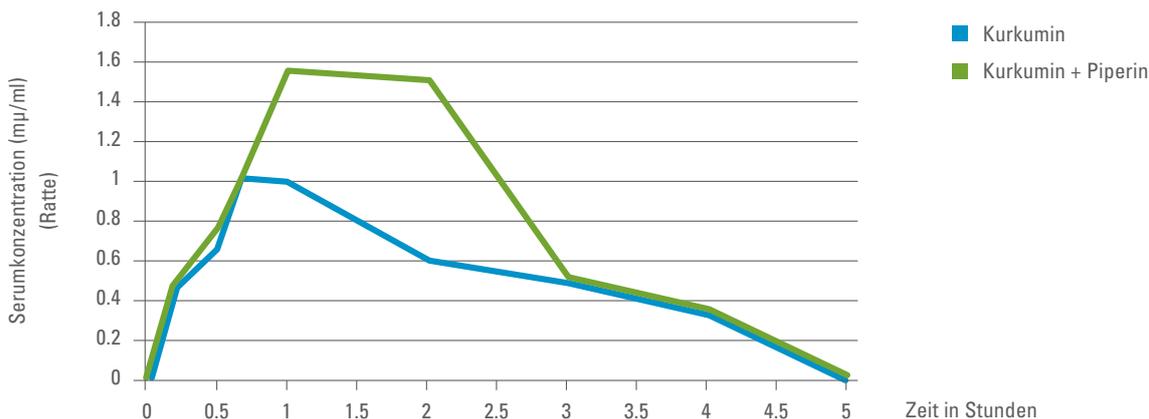
13.9.8. Helicobacterinfektion

Anstelle einer Antibiotikabehandlung erhielten 25 Patienten mit einer Helicobacter-Infektion über 7 Tage 60 mg Kurkumin zusammen mit Lactoferrin, N-Acetylcystein und Pantoprazol. Obwohl der Helicobacter persistierte, besserten sich die klinischen Beschwerden in der Folge (Di Mario et al., 2007). Auch der Vergleich einer antibiotischen Therapie versus Kurkumin in einer randomisierten Studie, ergab keinen Hinweis auf mögliche Eradikation der Helicobacterinfektion durch die Kurkuma-Zubereitung (Koosirirat et al., 2010).

13.9.9. Chronische Arsenvergiftung

In einer arsenverseuchten Gegend Westbengalens in Indien reduzierte der dreimonatige Zusatz von 1 g einer nicht näher charakterisierten Kurkumazubereitung die arsenbedingte DNS-Schädigung und verbesserte die antioxidative Kapazität im Blut. Untersucht wurden 286 Personen, von denen die Hälfte ein Plazebo erhielt (Biswas et al., 2010). Der Kurkuma-Zusatz stimulierte bei 66 Personen die Reparaturmechanismen der arsenbedingten DNS-Schädigung (Roy et al., 2011).

Einfluss von Piperin auf die Pharmakokinese von Kurkumin



Shoba et al, Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers, *Planta Med.* 64 (1998)

14. Pharmakokinetik

Kurkuminoide werden schlecht resorbiert, schnell verstoffwechselt und auch schnell (vor allem über den Stuhl) ausgeschieden (ESCOP, 2003). Das schränkt die Verwendung von reinen Zubereitungen von Kurkuma zur Therapie ein (Anand et al., 2007).

Die gleichzeitige Verabreichung von 2 g Kurkumin zusammen mit 20 mg Piperin erhöhte die Resorption von Kurkumin in den systemischen Kreislauf und die Kurkumin-Bioverfügbarkeit um das 2000fache (Shoba et al., 1998). Anstelle von Kurkumin wird Piperin metabolisiert, so dass Kurkumin resorbiert werden kann, weshalb dem Piperidin die Funktion eines Drug-Enhancers zukommt.

Die kurzzeitige Einnahme eines Präparats aus 4 g Curcuminoiden plus 24 mg Piperin hatte keine Wechselwirkung mit Substanzen, die über CYP3A (Midazolam), CYP2C9 (Flurbiprofen) oder Paracetamol abbauende Enzyme metabolisiert werden (Volak et al., 2013). Piperidin hemmt in der Leber und Darmwand die Arylhydrocarbonhydroxylase und die UDP-Glucuronyltransferase. Das schleimhautreizende Alkaloid besitzt ebenfalls eine ausgeprägte antioxidative und antikanzerogene Wirkung und wird in den angewendeten Dosen gut vertragen (Srinivasan, 2007).

Eine Option, um die Resorption von Kurkumin zu verbessern, ist die Mikronisierung (Yadav et al., 2010). Cyclodextrin ist ein ringförmiges Molekül aus Glucoseeinheiten mit einem Durchmesser von bis zu 100 μm , in dessen Innenraum das hydrophobe Kurkumin eingebunden werden kann. Die Umhüllung der Kurkumin-Moleküle mit Cyclodextrin erhöht die Resorption nach oraler Gabe um das 10- bis 20fache.

Eine weitere Optionen zur Verbesserung der Resorption von Kurkumin sind Liposome (Gota et al., 2010) oder Phytosome (z.B. Phospholipidkomplexe, Cuomo et al., 2011) als Nanoträger, eventuell «dual-drug-loaded», z.B. Kurkumin und Piperidin (Moorthi et al., 2012). Ein viel versprechendes Therapiekonzept ist ebenso die Synthese von Strukturanaloga (Anand et al., 2007). Auch nach kolloidaler Dispersion (Sasaki et al., 2011, Kanai et al., 2012) lag die resorbierte Kurkuminmenge weit über der aus einem natürlichen Kurkumaextrakt.

15. Wechselwirkungen

Theoretisch ist eine Wechselwirkung zwischen Kurkuma und anderen Stoffen möglich. In Studien wurden Kurkuma-Zubereitungen u.a. zusammen mit Quercetin, Gemcitabin, Piperin, Docetaxel, Sojalecithin, Isoflavon, Bioperin, Sulfasalazine, Mesalazine, Prednison, Lactoferrin, N-Acetylcystein oder Pantoprazol verabreicht, ohne dass Wechselwirkungen aufgetreten wären.

16. Schwangerschaft und Stillperiode

Das Datenmaterial ist nicht ausreichend, um Zubereitungen aus Kurkuma bei Schwangeren und stillenden Müttern zu empfehlen.

17. Untersuchungen zur Sicherheit

Nach Einmalgabe auch hoher Kurkuma-Dosen wurde kein Hinweis auf akute Toxizität gefunden, weder für Kurkumaextrakt noch für den Wirkstoff Kurkumin. Bei empfindlichen Menschen kann eine leichte Übelkeit, Magenreizung oder Durchfall auftreten. Die Einnahme extrem hoher Dosen über längere Zeiträume sollten aber vermieden werden, um einer Schädigung der Organe (z.B. der Leber) vorzubeugen (Al-Sultan and Gameel, 2004).

Die in den oben genannten klinischen Studien eingesetzten Kurkuma-Dosen bis 8 g pro Tag liegen weit über der von der WHO (0-1 mg/kg Körpergewicht (WHO 2000) bzw. EFSA (0-3 mg/kg Körpergewicht (s.o.) empfohlenen Tagesdosis. Die vielen Studien, in denen hohe Kurkuma-Dosen eingesetzt wurden, belegen die gute Verträglichkeit der Zubereitungen.

Ein erster Einsatz des nanotechnisch entwickelten Kurkumapräparats Theracurmin® bei Patienten mit Carcinomen im Pankreas oder in den Gallenwegen mit 200 mg (10 Patienten) bzw. 400 mg (6 Patienten) Curcumin pro Tag über mehrere Monate zeigte keinen Hinweis auf unerwünschte Wirkungen. Drei Patienten hatten die Kurkuma-Zubereitung länger als 9 Monate eingenommen (Kanai et al., 2013).

Chronische und subchronische Untersuchungen zur Toxizität von Kurkumin oder des ätherischen Öls (5 g einmalig oder bis 0,5 g/kg KG (Körpergewicht) über 13 Wochen), zeigten bei Ratten keine verringerte Mortalität oder Organschädigungen. In einer Dosis von 1 g/kg KG über 14 Tagen traten keine genetischen Schäden auf (Liju et al., 2013). Die für tierexperimentelle Untersuchungen erforderlichen Dosen an ätherischem Kurkuma-Öl waren zu toxisch, um die experimentell erzeugte Arthritis suffizient zu beeinflussen (Funk et al., 2010). Versuchspersonen, denen dreimal täglich 0.6 ml Kurkumaöl über einen Zeitraum von einem Monat und 1 ml in 3 Portionen über den Tag erteilt über weitere 2 Monate verabreicht wurde, wiesen keine Beeinträchtigung des Blutes inklusive der Gerinnung, der Leber- und Nierenfunktion und der Elektrolyte auf (Joshi et al., 2003).

Acht Schweine erhielten das aus der Gelbwurzel isolierte Oleoresin in einer Dosis von 60, 296 und 1551 mg/kg Körpergewicht/Tag über 102–109 Tage. Gegenüber der Kontrollgruppe fand sich bei der höchsten Dosis eine Gewichtsabnahme der Tiere. Bei allen Tieren kam es bei allen Dosen zu einer Gewichtszunahme der Leber und der Schilddrüse. Bei den beiden höheren Dosen kam es zu Pericholangitis, Hyperplasie der Schilddrüse und Epithelveränderungen in den Nieren und der Blase. Es bleibt fraglich ob die NOEL aus diesem Experiment ermittelt werden kann (Bille et al., 1985). Weder das Oleoresin noch das Kurkumin besaßen eine mutagene Wirkung im Salmonellen-Test (Jensen et al., 1982).

Der FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (engl. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – JECFA, FAO Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation, WHO Weltgesundheitsorganisation (WHO)) ermittelte 2004 für Kurkumin auf der Basis eines NOEL von 250 – 320 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors 100 einen ADI-Wert (duldbare tägliche Aufnahme) von bis zu 3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag.

Die EFSA (European Food Safety Authority) übernahm im Jahre 2010 diesen Wert. Die EFSA hielt weiter fest, dass täglich mit einer über die Nahrung aufgenommenen Menge von durchschnittlich 1 mg Kurkumin pro kg Körpergewicht gerechnet werden muss. Die unbedenkliche maximale tägliche Aufnahmemenge einer 60 – 80 kg schweren Person beträgt somit 180 – 240 mg Kurkumin (60 bzw. 80 x 3 mg). Zieht man davon die Menge ab, die über die Nahrung aufgenommen wird, also durchschnittlich 60 – 80 mg Kurkumin (60 bzw. 80 x 1 mg), gelangt man zum Schluss, dass ein 60 – 80 kg schwerer Verbraucher bzw. eine 60 – 80 kg schwere Verbraucherin nicht mehr als 120 – 160 mg Kurkumin (180 – 60 bzw. 240 – 80 mg) pro Tag zu sich nehmen sollte. Die 120 – 160 mg Kurkumin pro Tag stellen den vorliegend massgeblichen Grenzwert im Sinne von Art. 6 Abs. 1 sowie Art. 10 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 2 LMG dar.

Bei Mäusen wurden durch die Gabe von Kurkumin Dexamethason-induzierte Schäden bei der Spermio-genese verhindert (Khorsandi et al., 2013). Auch ein Alkoholextrakt aus Kurkuma war nicht spermatotoxisch und beeinflusste die Mortalität bei Mäusen nicht. Bei chronischer Verabreichung nahmen die roten Blutkörperchen zu sowie das Gewicht der Lungen und des Herzens (Qureshi et al., 1992).

18. LITERATUR

- Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. *World J Gastroenterol.* 2008;14(30):4753–62.
- Allegrì P, Mastromarino A, Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clin Ophthalmol.* 2010 Oct 21;4:1201-6.
- Al-Sultan SI, Gameel AA. Histopathological changes in the livers of broiler chicken supplemented with turmeric (*Curcuma longa*). *International Journal Poultry Science* 2004;3: 333-336.
- Alwi I, Santoso T, Suyono S, Sutrisna B, Suyatna FD, Kresno SB, Ernie S. The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome. *Acta Med Indones.* 2008 Oct;40(4):201-10.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm.* 2007;4(6):807–18.
- Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95CG (Biocurcuma), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(4):445–9.
- Appendino G, Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R, Togni S, Dugall M, Cesarone MR, Feragalli B, Ippolito E, Errichi BM, Pellegrini L, Ledda A, Ricci A, Bavera P, Hosoi M, Stuard S, Corsi M, Errichi S, Gizzi G. Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. *Panminerva Med.* 2011 Sep;53(3 Suppl 1):43-9.
- Asawanonda P, Klahan SO. Tetrahydrocurcuminoid cream plus targeted narrowband UVB phototherapy for vitiligo: a preliminary randomized controlled study. *Photomed Laser Surg.* 2010 Oct;28(5):679-84.
- Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, Lam L, Leung V, Hui E, Ng C, Woo J, Chiu HF, Goggins WB, Zee BC, Cheng KF, Fong CY, Wong A, Mok H, Chow MS, Ho PC, Ip SP, Ho CS, Yu XW, Lai CY, Chan MH, Szeto S, Chan IH, Mok V. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:110–3.
- Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Durando X, Bartheleuf C, Chollet P. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2010;9:8–14.
- Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med.* 2010a Jun;52(2 Suppl 1):55-62.
- Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis. *Panminerva Med.* 2010b Jun;52(2 Suppl 1):55-62.
- Belcaro G, Hosoi M, Pellegrini L, Appendino G, Ippolito E, Ricci A, Ledda A, Dugall M, Cesarone MR, Maione C, Ciammaichella G, Genovesi D, Togni S. A Controlled Study of a Lecithinized Delivery System of Curcumin (Meriva®) to Alleviate the Adverse Effects of Cancer Treatment. *Phytother Res.* 2013 Jun 15.
- Bille N, Larsen JC, Hansen EV, Würtzen G. Subchronic oral toxicity of turmeric oleoresin in pigs. *Food Chem Toxicol.* 1985 Nov;23(11):967-73.
- Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, Roy S, Siddiqi M, Roy M. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Jun;29(6):513-24.
- Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Booth J. Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomatology in otherwise healthy adults: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2004;10:1015–8.
- Burns J, Joseph PD, Rose KJ, Ryan MM, Ouvrier RA. Effect of oral curcumin on Déjérine-Sottas disease. *Pediatr Neurol.* 2009 Oct;41(4):305-8.
- Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, Kararala M, Carpenter PM, McLaren C, Meyskens FL Jr, Brenner DE. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:354–64.
- Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Reingold A, Bostrom A, Mc Culloch C, Lozada-Nur F, Weintraub J. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytothericine.* 2007 Aug;14(7-8):437-46.
- Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2012 May;66(5):752-60.
- Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res.* 2012 Nov;26(11):1719-25.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC, Hsieh CY. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2895–900
- Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, Zhao R, Hyland LM, Wexner SD, Giardiello FM. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1035-8.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Nov;35(11):2121-7.
- Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod.* 2011;74(4):664–9.
- Deodhar S D, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J. Med. Res.,* 71: 632–634, 1980.
- Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, Ng CS, Badmaev V, Kurzrock R. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4491–9.
- Di Mario F, Cavallaro LG, Nouvenne A, Stefani N, Cavestro GM, Iori V, Maino M, Comparato G, Fanigliulo L, Morana E, Pilotto A, Martelli L, Martelli M, Leandro G, Franzè A. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure? *Helicobacter.* 2007 Jun;12(3):238-43.
- Di Piero F, Rapacioli G, Di Maio EA, Appendino G, Franceschi F, Togni S. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen. *J Pain Res.* 2013a;6:201-5.
- Di Piero F, Settembre R. Safety and efficacy of an add-on therapy with curcumin phytosome and piperine and/or liponic acid in subjects with a diagnosis of peripheral neuropathy treated with dexibuprofen. *J Pain Res.* 2013b Jul 3;6:497-503.
- Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar, Alves JF, Namitha S. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J Med Res* 2005;122:315–8.
- Epelbaum R, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2010;62:1137–41.
- Epstein J, Docena G, MacDonald TT, Sanderson IR. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1beta and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease. *Br J Nutr.* 2010;103(6):824–32.
- ESCOP Monographs. *Curcuma longa* rhizoma. 2. Auflage, Thieme-Verlag 2003:107-16.
- Fan X1, Zhang C, Liu DB, Yan J, Liang HP. The clinical applications of curcumin: current state and the future. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):2011-31.
- Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Zhang H, Timmermann BN. Anti-arthritis effects and toxicity of the essential oils of turmeric (*Curcuma longa* L.). *J Agric Food Chem.* 2010 Jan 27;58(2):842-9.
- Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:120–5.
- Ghosh M, Singh AT, Xu W, Sulchek T, Gordon LI, Ryan RO. Curcumin nanodisks: formulation and Nanomedicine. 2011 Apr;7(2):162-7.
- Goel A1, Aggarwal BB. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutr Cancer.* 2010;62(7):919-30.
- Golombick T, Diamond TH, Badmaev V, Manoharan A, Ramakrishna R. The potential role of curcumin in patients with monoclonal gammopathy of undefined significance--its effect on paraproteinemia and the urinary N-telopeptide of type I collagen bone turnover marker. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 15;15(18):5917-22.
- Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: a randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. *Am J Hematol.* 2012 May;87(5):455-60.
- Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem.* 2010;58(4):2095–9.
- Gupta SC1, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 2013 Jan;15(1):195-218.
- Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Review: Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:285-97.

- Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;4(12):1502-6.
- Hasima NI, Aggarwal BB. Cancer-linked targets modulated by curcumin. *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(4):328-51.
- Hastak K, Lubri N, Jakhi SD, More C, John A, Ghaisas SD, Bhide SV. Effect of turmeric oil and turmeric oleoresin on cytogenetic damage in patients suffering from oral submucous fibrosis. *Cancer Lett* 1997;116:265-9.
- He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Investig* 2011;29:208-13.
- Heng MC, Song MK, Harker J, Heng MK. Drug-induced suppression of phosphotyrosine kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol*. 2000 Nov;143(5):937-49.
- Henrotin Y, Priem F, Mobasher A. Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. Springerplus. 2013 Dec;2(1):56. Epub 2013 Feb 18.
- Hishikawa N, Takahashi Y, Amakusa Y, Tanno Y, Tuji Y, Niwa H, Murakami N, Krishna UK. Effects of turmeric on Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ayu*. 2012 Oct;33(4):499-504.
- Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):2191-3.
- Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, Nishio K, Isotani S, Muto S, Hama T, Masuda H, Horie S. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate*. 2010 Jul 1;70(10):1127-33.
- Irving GR, Howells LM, Sale S, Kralj-Hans I, Atkin WS, Clark SK, Britton RG, Jones DJ, Scott EN, Berry DP, Hemingway D, Miller AS, Brown K, Gescher AJ, Steward WP. Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration--a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Feb;6(2):119-28.
- James JS. Curcumin: clinical trial finds no antiviral effect. *AIDS Treat News*. 1996;(no 242):1-2.
- Jensen NJ. Lack of mutagenic effect of turmeric oleoresin and curcumin in the Salmonella/mammalian microsome test. *Mutat Res*. 1982 Dec;105(6):393-6.
- Joshi J1, Ghaisas S, Vaidya A, Vaidya R, Kamat DV, Bhagwat AN, Bhide S. Early human safety study of turmeric oil (*Curcuma longa* oil) administered orally in healthy volunteers. *J Assoc Physicians India*. 2003 Nov;51:1055-60.
- Khajehdehi P, Zanjanejad B, Aflaki E, Nazarinia M, Azad F, Malekmakan L, Dehghanzadeh GR. Oral supplementation of turmeric decreases proteinuria, hematuria, and systolic blood pressure in patients suffering from relapsing or refractory lupus nephritis: a randomized and placebo-controlled study. *J Ren Nutr*. 2012 Jan;22(1):50-7.
- Kalk H, Niessen K, Untersuchungen über die Wirkung der Curcuma (Temoelavac) auf die Funktion der Leber und Gallenwege. *Dtsch Med Wschr* 1931;57:1613-5.
- Kalpravidh RW, Siritanaratkul N, Insain P, Charoensakdi R, Panichkul N, Hatairaktham S, Srichairatanakool S, Phisalaphong C, Rachmilewitz E, Fucharoen S. Improvement in oxidative stress and antioxidant parameters in beta-thalassemia/Hb E patients treated with curcuminoids. *Clin Biochem*. 2010 Mar;43(4-5):424-9.
- Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, Nishimura T, Mori Y, Masui T, Kawaguchi Y, Yanagihara K, Yazumi S, Chiba T, Guha S, Aggarwal BB. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:157-64.
- Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, Matsumoto S, Ishiguro H, Chiba T. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Jan;69(1):65-70.
- Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatanoto E, Kodama Y, Matsumoto S, Murakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H. A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jun;71(6):1521-30.
- Khorsandi L1, Mirhoseini M, Mohamadpour M, Orazizadeh M, Khaghani S. Effect of curcumin on dexamethasone-induced testicular toxicity in mice. *Pharm Biol*. 2013 Feb;51(2):206-12.
- Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattana-mongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*. 2009 Aug;15(8):891-7.
- Kim SG, Veena MS, Basak SK, Han E, Tajima T, Gjertson DW, Starr J, Eidelman O, Pollard HB, Srivastava M, Srivatsan ES, Wang MB. Curcumin treatment suppresses IKK β kinase activity of salivary cells of patients with head and neck cancer: a pilot study. *Clin Cancer Res*. 2011 Sep 15;17(18):5953-61.
- Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Int Immunopharmacol*. 2010 Jul;10(7):815-8.
- Kumar S, Ahuja V, Sankar MJ, Kumar A, Moss AC. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD008424.
- Kunnumakkara AB, Diagaradjane P, Guha S, Deorukhkar A, Shentu S, Aggarwal BB, Krishnan S. Curcumin sensitizes human colorectal cancer xenografts in nude mice to gamma-radiation by targeting nuclear factor-kappaB-regulated gene products. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr 1;14(7):2128-36.
- Kurd SK, Smith N, VanVoorhees A, Troxel AB, Badmaev V, Seykora JT, Gelfand JM. Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):625-31.
- Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori*. 1987 Feb 28;73(1):29-31.
- Kositchaiwat C, Kositchaiwat S, Havanondha J. *Curcuma longa* Linn. in the treatment of gastric ulcer comparison to liquid antacid: a controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai*. 1993;76:601-605.
- Lahiff C, Moss AC. Curcumin for clinical and endoscopic remission in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jul;17(7):E66.
- Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, Agrawal PK, Prasad R, Kumar P, Srimal RC. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res*. 1999 Jun;13(4):318-22.
- Lal B, Kapoor AK, Agrawal PK, Asthana OP, Srimal RC. Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother Res* 2000;14:443-7.
- Lee HI, McGregor RA, Choi MS, Seo KI, Jung UJ, Yeo J, Kim MJ, Lee MK. Low doses of curcumin protect alcohol-induced liver damage by modulation of the alcohol metabolic pathway, CYP2E1 and AMPK. *Life Sci*. 2013 Nov 4;93(18-19):693-9.
- Liju VB, Jeena K, Kuttan R. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem Toxicol*. 2013 Mar;53:52-61.
- Mohamad RH1, El-Bastawesy AM, Zekry ZK, Al-Mehdar HA, Al-Said MG, Aly SS, Sharawy SM, El-Merzabani MM. The role of *Curcuma longa* against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *J Med Food*. 2009 Apr;12(2):394-402.
- Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, Amini M, Khojasteh R, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial. *Phytother Res*. 2013 Mar;27(3):374-9.
- Moorthi C, Krishnan K, Manavalan R, Kathiresan K. Preparation and characterization of curcumin-piperine dual drug loaded nanoparticles. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012 Nov;2(11):841-8.
- Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Scoccianti M, Togni S, Appendino G, Ciammaichella G. Meriva[®], a lecithinized curcumin delivery system, in the control of benign prostatic hyperplasia: a pilot, product evaluation registry study. *Panminerva Med*. 2012 Dec;54(1 Suppl 4):17-22.
- Oppenheimer A. Turmeric (curcumin) in biliary diseases. *Lancet*. 1937;229:619-21.
- Pinsornsak P, Niempoog S. The efficacy of *Curcuma Longa* L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai*. 2012 Jan;95 Suppl 1:S51-8.
- Polasa K, Raghuram TC, Krishna TP, Krishnaswamy K. Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. *Mutagenesis* 1992;7:107-9.
- Pungcharoenkul K, Thongnopnua P. Effect of different curcuminoid supplement dosages on total in vivo antioxidant capacity and cholesterol levels of healthy human subjects. *Phytother Res*. 2011 Nov;25(11):1721-6.
- Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001 Mar;32(1):208-15.
- Qureshi S1, Shah AH, Ageel AM. Toxicity studies on *Alpinia galanga* and *Curcuma longa*. *Planta Med*. 1992 Apr;58(2):124-7.
- Rai B, Kaur J, Jacobs R, Singh J. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci*. 2010;52(2):251-6.
- Ramirez-Bosca A, Soler A, Carrion Gutierrez MA, Laborda Alvarez A, Quintanilla Almagro E. Antioxidant curcuma extracts decrease the blood lipid peroxide levels of human subjects. *Age* 1995;18, 167-169.
- Ramirez-Bosca A, Soler A, Carrion MA, Diaz-Alperi J, Bernd A, Quintanilla C, Quintanilla Almagro E, Miquel J. An hydroalcoholic extract of *curcuma longa* lowers the apo B/apo A ratio. Implications for atherogenesis prevention. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2000a;119:41-7.

- Ramirez-Bosca A, Soler A, Carrion-Gutierrez MA, Parnies Mira D, Pardo Zapata J, Diaz-Alperi J, Bernd N, Quintanilla Almagro E, Miquel J. An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the abnormally high values of human-plasma fibrinogen. *Mech. Ageing Dev.* 2000b;114, 207–210.
- Rasyid A, Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):245–9.
- Rasyid A, Rahman AR, Jaalam K, Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11(4):314–8.
- Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:131–6.
- Roy M, Sinha D, Mukherjee S, Biswas J. Curcumin prevents DNA damage and enhances the repair potential in a chronically arsenic-exposed human population in West Bengal, India. *Eur J Cancer Prev.* 2011 Mar;20(2):123–31.
- Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, Morrow GR. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res.* 2013 Jul;180(1):34–43.
- Sahebkar A. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels. *Clin Nutr.* 2013 Sep 25. pii: S0261-5614(13)00250-1.
- Samini F, Samarghandian S, Borji A, Mohammadi G, bakaian M. Curcumin pretreatment attenuates brain lesion size and improves neurological function following traumatic brain injury in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013 Sep;110:238–44.
- Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull.* 2011;34:660–5.
- Satoskar RR, Shah S J, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with post-operative inflammation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 24: 651–654, 1986.
- Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, Pirmohamed M, Marnett LJ, Gescher AJ, Steward WP. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral *Curcuma* extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*2001;7:1894–900.
- Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004;10:6847–54.
- Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. *Dig Dis Sci* 2009;54:1725–9.
- Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64(4):353–6.
- Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, Deb R, Tiwari V, Rohatgi S, Dhingra R, Kedia S, Sharma PK, Makharia G, Ahuja V. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - A randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis.* 2013; S1873-9946(13)00277-8.
- Soni KB, Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 36: 273–275, 1992.
- Shoskes D, Lapierre C, Cruz-Correa M, Muruve N, Rosario R, Fromkin B, Braun M, Copley J. Beneficial effects of the bioflavonoids curcumin and quercetin on early function in cadaveric renal transplantation: a randomized placebo controlled trial. *Transplantation.* 2005 Dec 15;80(11):1556–9.
- Srinivasan M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian J Med Sci.* 1972;26(4):269–70.
- Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007;47(8):735–48.
- Steigerwalt R, Nebbioso M, Appendino G, Belcaro G, Ciammaichella G, Cornelli U, Luzzi R, Togni S, Dugall M, Cesarone MR, Ippolito E, Errichi BM, Ledda A, Hosoi M, Corsi M. Meriva®, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy. *Panminerva Med.* 2012 Dec;54(1 Suppl 4):11–6.
- Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Mar;56(3):277–9.
- Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr* 2010;5:61–74.
- Thamlikitkul V, Bunyapraphatsara N, Dechatwongse T, Theerapong S, Chantakul C, Thanaveerasuwan T, Nimitnon S, Boonroj P, Punkrut W, Gingsungneon V, et al. Randomized double blind study of *Curcuma domestica* Val. for dyspepsia. *J Med Assoc Thai.* 1989 Nov;72(11):613–20.
- Usharani P, Mateen AA, Naidu MU, Raju YS, Chandra N. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study. *Drugs R D.* 2008;9(4):243–50.
- Van Dau N, Ngoc Ham N, Huy Khac D, et al. The effects of a traditional drug, turmeric (*Curcuma longa*), and placebo on the healing of duodenal ulcer. *Phytomedicine.* 1998;5:29–34.
- Volak LP, Hanley MJ, Masse G, Hazarika S, Harmatz JS, Badmaev V, Majeed M, Greenblatt DJ, Court MH. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Feb;75(2):450–62.
- WHO, 2000. Evaluation of Certain Food Additives: 51st Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 891. Geneva.
- Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J.* 2010;9:43.
- Wongcharoen W, Jai-Aue S, Phrommintikul A, Nawarawong W, Woragidpoonpol S, Tepsuwan T, Sukonthasarn A, Apaijai N, Chattipakorn N. Effects of curcuminoids on frequency of acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2012 Jul 1;110(1):40–4.
- Yadav A, Lomash V, Samim M, Flora SJ. Curcumin encapsulated in chitosan nanoparticles: a novel strategy for the treatment of arsenic toxicity. *Chem Biol Interact.* 2012 Jul 30;199(1):49–61.
- Yallapu MM1, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanomedicine: a road to cancer therapeutics. *Curr Pharm Des.* 2013;19(11):1994–2010.
- Zhang DW1, Fu M2, Gao SH1, Liu JL2. Curcumin and Diabetes: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:636053.

Energiekrise im Körper Teil 8.2 - Vitamin D3 - Das vielseitige Sonnenvitamin

Die Bedeutung von Vitamin D3 für die Gesundheit des Menschen kann man nicht hoch genug wertschätzen, denn diese erstreckt sich weit über lediglich gesunde Knochen hinaus.

Für das Immunsystem entfaltet Vitamin D3 eine modulierende und ausgleichende Wirkung. So ist es bei allen entzündlichen Prozessen, wie z.B. Autoimmunerkrankungen indiziert. Es steuert zahlreiche Gene und ist vor allem auch für das Gehirn wichtig. Das fängt bereits im Mutterleib an, wo es zusammen mit der Omega-3 Fettsäure DHA für die Gehirnreifung bzw. Gehirnentwicklung des Fötus von großer Bedeutung ist.

Aufgrund der enormen Wichtigkeit von Vitamin D3 für das körperliche und geistige Wohlergehen gibt es zahlreiche Bücher diesbezüglich. Ich möchte mich daher sehr kurz fassen und lediglich auf die praxisbezogene Relevanz eingehen.

Vitamin D3 kann durch direkte Sonneneinstrahlung vom Körper selbst gebildet werden. Allerdings in unseren Breitengraden ist das nur von Mitte April bis Ende September möglich. Der Höhenstand der Sonne ist dafür verantwortlich, denn der Einfallswinkel der Sonnenstrahlen muss dabei mindestens 45 ° betragen. Der eigene Schatten muss also kürzer sein als die eigene Körpergröße. Durch die Ernährung lässt sich der Vitamin D3 Bedarf dagegen lediglich zu ca. 5 - 10 % decken.

Aus diesem Grund weisen fast alle Menschen in Deutschland bzw. in noch nördlicheren Ländern im Winter einen Mangel auf. Am größten ist dieser stets am Ende des Winters, weil Vitamin D3 eigentlich ein Speicherhormon ist und die Speicher am Ende der dunklen Jahreszeit daher aufgebraucht sind. Aus allzu großer Angst vor der Sonne bzw. vor Hautkrebs benützen die meisten Menschen im Sommer Sonnenschutzcreme, welche die Bildung von Vitamin D3 damit unmöglich macht. Dadurch leiden nicht Wenige sogar im Sommer unter einem Mangel. Des Weiteren spielen noch das Alter, das Körpergewicht, der Hauttyp und das Geschlecht eine Rolle. Ein Rentner kann z.B. nur noch ca. 25 % der Menge an Vitamin D3 bilden, die ein Jugendlicher bilden kann. Ebenso kann ein dunkler Hauttyp wesentlich schlechter Vitamin D3 bilden als ein heller Hauttyp. Er benötigt für die Bildung der gleichen Menge Vitamin D3 also wesentlich mehr Sonnenlicht. Menschen mit hohem Körperfettanteil bedürfen zudem sehr viel mehr Vitamin D3 als schlanke Menschen.

Angesichts der enorm großen Bedeutung von Vitamin D3 für die körperliche und geistige Gesundheit sollte der Vitamin D3-Spiegel daher stets im optimalen Bereich von 40-60 ng/ml (100-150 nmol/l) liegen.

Dafür sind zumindest in der dunklen Jahreszeit bei einer normalgewichtigen Person von ca. 70-75 kg rund 4.000 Internationale Einheiten (I.E.) täglich notwendig. Mit ca. 1.000 I.E. täglich erhöht man den Vitamin D3-Spiegel um ca. 10 ng/ml, allerdings nicht in ein paar Tagen sondern erst nach mehreren Wochen und Monaten.

Als Co-Faktoren benötigt Vitamin D3 zusätzlich noch Vitamin K2, Magnesium und Vitamin A. Vitamin A wiederum hängt von einer guten Versorgung mit Zink ab.

Vitamin A kann man am besten über orangefarbenes Gemüse und Obst zuführen, Vitamin K2 über sämtliche Kohllarten oder als Nahrungsergänzungsmittel.

(ACHTUNG: Vitamin K2 fördert die Blutgerinnung und sollte daher bei entsprechender Vorerkrankung oder Medikamenteneinnahme nur nach Rücksprache mit einem Arzt eingenommen werden)

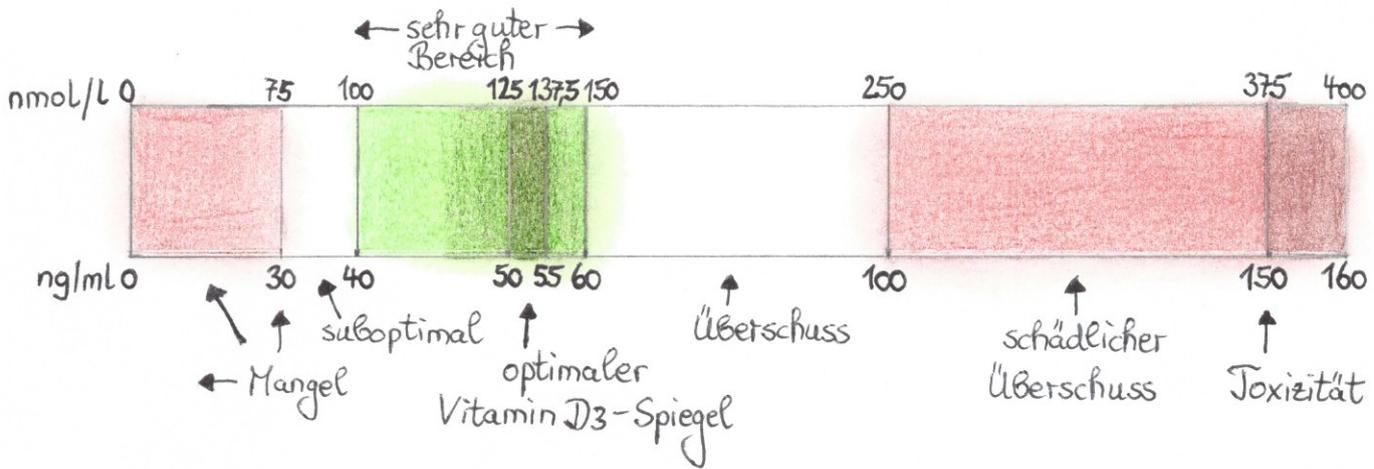
Die niedrigen Vitamin D3-Spiegel am Ende der dunklen Jahreszeit sind übrigens einer der Hauptgründe dafür, dass die saisonalen Grippewellen stets ihren Höhepunkt im Februar/März erreichen. Dies könnte ganz einfach und sehr kostengünstig durch Supplementierung von Vitamin D3 verhindert werden. Weitere Gründe sind die Verlagerung des Lebensmittelpunktes in geschlossene Räume während der kalten Jahreszeit sowie der damit ausgesetzten trockenen Heizungsluft, die zu trockenen Schleimhäuten führt und damit zu einem leichteren Eindringen von Krankheitserregern.

Vitamin A erhöht übrigens die Schleimhautimmunität insbesondere gegenüber Viren und ergänzt Vitamin D3 ohnehin synergistisch.

Haftungsausschluss:

Ich bin kein Arzt und das hier Beschriebene entspricht zwar mit bestem Wissen und Gewissen meinem derzeitigen Kenntnisstand, dennoch stellt es jedoch keinerlei Handlungsempfehlung dar. Daraus abgeleitete Handlungen liegen stets und zwangsläufig in jedermanns eigenen Verantwortung. Auch könnte sich mein Kenntnisstand diesbezüglich als epochal falsch erweisen.

Vitamin D3 - Spiegel



Energiekrise im Körper Teil 9 - Spike-Proteine - Der Dreck muss weg!

STUDIE: Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, TMPRSS2, and spike protein

Hat der Lothar Wieler vom RKI uns doch glatt vergessen zu sagen:

edoc.rki.de/handle/176904/8522

Immerhin steht es auf der homepage seines Instituts.

Bromelain ist ein Eiweiß spaltendes Enzym, das in der unreifen Ananas vorkommt.

Da das Spike-Protein ein Eiweiß ist, werden diese Spikes durch Bromelain wohl aufgespalten und dem Corona-Virus damit die Möglichkeit genommen mittels dieser Spikes in die Zelle zu gelangen.

Mit Acetyl-Cystein soll es wohl Synergieeffekte geben.

Und es wird noch besser:

Bromelain ist leicht Blut verdünnend und löst in gewissem Maße Thromben auf.

Wenn das kein aktuell angesagtes Mittelchen ist, was dann? Wer in der Familie einem geliebten Geimpften etwas Gutes tun will, könnte ihn dadurch evtl. vor den Auswirkungen der Spike-Proteine bewahren.

Hat uns der L. Wieler alles irgendwie vergessen zu sagen.

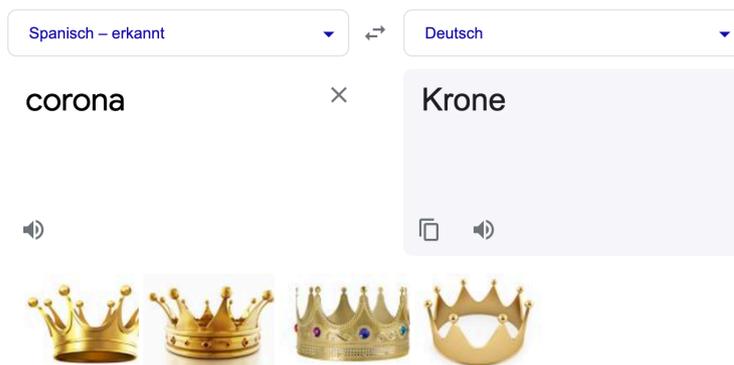
War bestimmt nur ein Versehen!

Nachtrag:

Bromelain räumt die "Stacheln" auf der Oberfläche des Corona-Virus einfach ab. (siehe Anlage)

Achtung Wortspiel:

Da bricht dem Corona-Virus doch glatt ein Zacken aus der Krone!



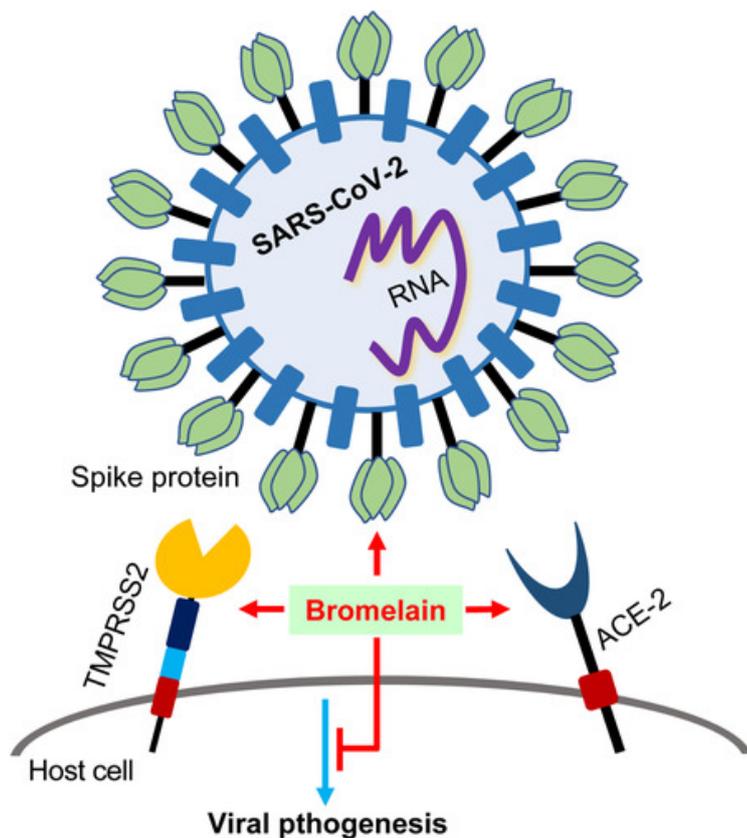
researchgate.net/publication/3...TMPRSS2_and_spike_protein

Nochmals kurz zu Bromelain.

Ich habe den Text der Studie mit deepL.com übersetzen lassen und lesefreundlich in ein PDF exportiert.

ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523097/

Kurz und knapp:



- Bromelain hemmt / spaltet die Expression von ACE-2 und TMPRSS2
- Bromelain spaltet/degradiert das SARS-CoV-2-Spike-Protein
- Bromelain hemmt die S-Ectodomain-Bindung und die SARS-CoV-2-Infektion

Bromelain spaltet bzw. degradiert also das Spike-Protein.

Damit könnte Bromelain auch wirksam gegen die Auswirkungen der Corona-Impfung sein!

Und wieder einmal hat sich herausgestellt, dass die Natur schlauer ist als der Mensch!

Bromelain, die Axt der Gerechtigkeit! Spaltet zuverlässig den ganzen Pandemie-Dreck weg!

Ich hab mir jetzt mal die komplette Studie durchgelesen.

Da heißt es, dass Bromelain wie ein "zweischneidiges Schwert" agiert.

Was ist damit gemeint?

Das Corona-Virus benützt die Spikes als "Schlüssel", um an den menschlichen ACE2- u. TMPRSS2-Rezeptoren anzudocken und damit in die menschlichen Zellen eindringen zu können.

Hier haben wir also Schlüssel (Spike-Protein) und zwei Arten von Schlössern. (ACE2- u. TMPRSS2-Rezeptoren)

Bromelain spaltet nicht nur den Schlüssel des Corona-Virus und baut ihn damit ab, sondern sorgt auch gleichzeitig dafür, dass es weniger Schlösser an unseren Zellen gibt. Damit wird eine Infektion signifikant gehemmt.

Das ist mit "zweischneidigem Schwert" gemeint.

Ist das nicht genial?

Und das Ganze auch noch ohne nennenswerte Nebenwirkungen!

Das Gefährliche an Corona ist lediglich das Spike-Protein. Studien haben gezeigt, dass das Spike-Protein allein bereits die ganzen, schweren Symptomatiken hervorrufen kann.

Das dürfte mittlerweile eigentlich bekannt sein und diese Tatsache dürfte auch der Grund dafür sein, dass die Corona-Impfung a priori gefährlicher sein müsste als eine natürliche Infektion.

Während das Immunsystem bei Vielen eine Infektion durch Kreuzimmunität sofort erkennt und sie dadurch im Zaum halten kann, führt der manipulative Eingriff am Immunsystem, ausgelöst durch die Impfung, zu einer Produktion der Spike-Proteine überall im Körper bzw. können diese überall im Körper hingelangen.

Da die Spike-Proteine selbst das Toxin darstellen und man dieses Toxin mittels Impfung in den Körper einbringt, muss man schon komplett geistig umnachtet sein, um nur eine Sekunde lang anzunehmen, dass das irgendetwas Gutes bewirken würde.

Es geht also im Grunde genommen nur um Eines:

Das Spike-Protein unschädlich zu machen!

Das funktioniert nachweislich mit:

- Vitamin D3 (ACE2-Rezeptoren)
- Bromelain (+ NAC = N-Acetyl-Cystein)
- evtl. auch Papain, da dieses Enzym aus der Papaya ebenfalls sehr gut Eiweiße spaltet (ohne jetzt recherchiert zu haben würde ich ins Blaue hinein tippen, dass Papain ebenfalls funktionieren müsste)

Haftungsausschluss:

Ich bin kein Arzt und das hier Beschriebene entspricht zwar mit bestem Wissen und Gewissen meinem derzeitigen Kenntnisstand, dennoch stellt es jedoch keinerlei Handlungsempfehlung dar. Daraus abgeleitete Handlungen liegen stets und zwangsläufig in jedermanns eigenen Verantwortung. Auch könnte sich mein Kenntnisstand diesbezüglich als epochal falsch erweisen.

Bromelain hemmt SARS-CoV-2-Infektion in VeroE6-Zellen

Die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) wird durch das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) verursacht. Die anfängliche Interaktion zwischen dem SARS-CoV-2 Spike (S)-Protein, das durch die Transmembran-Serin-Protease 2 (TMPRSS2) aktiviert wird, und dem Wirtszellrezeptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE-2) ist ein wichtiger Schritt für die Pathogenese dieses neuartigen Coronavirus. Hier haben wir eine GFP-markierte SARS-CoV-2 S-Ectodomäne in Tni-Insektenzellen exprimiert. Diese enthielt mit Sialinsäure angereicherte N- und O-Glykane. Oberflächenresonanzplasmonen (SPR) und Luminex-Tests zeigten, dass die gereinigte S-Ectodomain an menschliches ACE-2 bindet und Immunreaktivität mit COVID-19-positiven Proben aufweist. Wir zeigen, dass die Behandlung mit Bromelain (isoliert aus dem Ananasstamm und als Nahrungsergänzungsmittel verwendet) die Expression von ACE-2 und TMPRSS2 in VeroE6-Zellen vermindert und die Expression von S-Ectodomain drastisch senkt. Besonders wichtig ist, dass die Behandlung mit Bromelain die Interaktion zwischen S-Ectodomain und VeroE6-Zellen verringerte. Vor allem aber verringerte die Behandlung mit Bromelain die SARS-CoV-2-Infektion in VeroE6-Zellen erheblich. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Bromelain oder bromelainreicher Ananasstamm als antivirales Mittel gegen COVID-19 eingesetzt werden kann.

Einführung

Das neue Coronavirus, das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), überträgt sich schnell von Mensch zu Mensch und führt zu einer anhaltenden Pandemie. Ältere Erwachsene und Menschen mit Vorerkrankungen wie Herz- und Lungenkrankheiten, Diabetes und Krebs haben ein erhöhtes Risiko, an schweren Komplikationen einer COVID-19-Erkrankung zu erkranken und sogar zu sterben. Bis zum 14. September 2020 haben sich weltweit mehr als 28 918 900 Menschen infiziert, mit 922 252 Todesfällen, davon 6 426 958 Menschen in den USA mit 192 612 Todesfällen (1). SARS-CoV-2 infiziert ACE-2-exprimierendes Lungen-, Nieren- und Hodengewebe von Patienten, was zu Organversagen und manchmal zum Tod führen kann (2, 3). Das homotrimere virale Spike-Protein (S1) von SARS-CoV-2 bindet an den ACE-2-Rezeptor der Wirtszelle, um in diese einzudringen, gefolgt von der S2-vermittelten Membranfusion (4, 5). Das S-Protein wird durch TMPRSS2, das auf der Oberfläche der Wirtszelle exprimiert wird, proteolytisch aufbereitet (6). TMPRSS2 ist ein 70 kDa Typ II Transmembranglykoprotein mit Serinproteaseaktivität, das in vielen Geweben exprimiert wird (7). TMPRSS2 weist neun stabilisierende Disulfidbindungen und zwei N-Glykanstellen auf (UniProtKB - O15393). Die Priming-Aktivität von TMPRSS2 ist für viele Virusinfektionen, darunter das Influenza-A-Virus (8, 9), SARS-CoV (10) und SARS-CoV-2 (6), unerlässlich. Das SARS-CoV-2 Spike (S)-Protein ist ein stark glykosyliertes Transmembranglykoprotein mit 1273 Aminosäuren. Es verfügt über mehrere funktionelle Domänen, darunter die N-terminale Domäne (NTD), die rezeptorbindende Domäne (RBD), das Fusionspeptid (FP), die Heptad-Repeat-Domäne 1 (HR1), die zentrale Helix (CH), die Konnektor-Domäne (CD), die Transmembrandomäne (TM) und ein zytoplasmatischer Schwanz (CT) (11). Kürzlich haben Studien gezeigt, dass das Spike-Protein von SARS-CoV-2 22 N-gebundene und 2 O-gebundene Glykanstellen aufweist. Die meisten dieser N-Glykane bestehen aus Oligomannose, Hybrid- und Komplexglykanen, und die O-Glykane sind von Core-1-Strukturen abgeleitet, die möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Proteinfaltung, Rezeptorbindung und Immunabwehr spielen (12-14).

Derzeit werden COVID-19-Patienten mit verschiedenen Virostatika (Favilavir und Remdesivir) (15-17), Malariamitteln (Chloroquin und Hydroxychloroquin) (18), viralen Proteasehemmern (Lopinavir und Darunavir) (18, 19) und Entzündungshemmern (Tocilizumab) (20) behandelt. Die Ansprechrate ist jedoch bescheiden, und die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Medikamente gegen COVID-19 muss noch durch klinische Studien bestätigt werden. Daher besteht ein dringender Bedarf an der Umwidmung bestehender Medikamente oder der Entwicklung neuer virus- und wirtsbasierter Virostatika gegen SARS-CoV-2. Hier haben wir die Wirkung von Bromelain auf den Wirtszellrezeptor ACE-2, TMPRSS2 und die S-Ectodomain von SARS-CoV-2 untersucht. Bromelain wird aus dem Ananasstamm isoliert, ist eine Cysteinprotease und wird als Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung von Patienten mit Schmerzen und Entzündungen (21) und Thrombose (22) eingesetzt. Hier zeigen wir, dass Bromelain die SARS-CoV-2-Infektion in VeroE6-Zellen hemmt, indem es die Expression von ACE-2, TMPRSS2 und SARS-CoV-2-S-Protein verändert.

Ergebnisse und Diskussion

Bromelain hemmt die Expression von ACE-2 und TMPRSS2

Kürzlich haben Studien gezeigt, dass das SARS-CoV-2 S-Protein menschliches ACE-2 als Rezeptor für den viralen Eintritt nutzt (4, 5). Daher untersuchten wir die Expression von ACE-2 und TMPRSS2 in verschiedenen normalen und kanzerösen Zellen. Von den getesteten normalen und kanzerösen Zellen wiesen VeroE6- und Calu-3-Zellen eine ACE-2-Proteinexpression (Abbildung 1A) sowie einen Basalwert des TMPRSS2-Proteins (Abbildung 1B) auf. Es wurde nachgewiesen, dass menschliches ACE-2 ein Typ-I-Transmembranglykoprotein ist, das aus 805 Aminosäuren besteht. Es besitzt eine extrazelluläre N-terminale Domäne, die eine Zinkmetallopeptidase-Domäne (HEXH-Motiv) und eine C-terminale Domäne enthält (23, 24). ACE-2 verfügt über 7 potenzielle N-Glykosylierungs- und 3 O-Glykosylierungsstellen, die bei der Proteinfaltung und Virusbindung eine wichtige Rolle spielen können (13). Die Zink-Metallopeptidase-Domäne ist für die Bindung an das virale Spike-Protein verantwortlich. Die extrazelluläre Domäne von ACE-2 hat sechs Cysteinreste mit drei stabilisierenden Disulfidbindungen (25). Darüber hinaus wird für TMPRSS2 vorhergesagt, dass seine extrazelluläre Domäne 18 Cysteinreste mit neun stabilisierenden Disulfidbindungen aufweist (UniProtKB - O15393). Da ACE-2 und TMPRSS2 mit Cysteinresten angereichert sind, die Disulfidbindungen zur Stabilisierung der Proteinstruktur bilden, haben wir die Wirkung von Bromelain (Cysteinprotease) auf die Expression von ACE-2 und TMPRSS2 untersucht. Bromelain reduziert die Expression von ACE-2 und TMPRSS2 in VeroE6-Zellen dosisabhängig (19, 37 und 75 µg/ml / 48 h) (Abbildung 1C). Da es 48 Stunden dauerte, bis Bromelain die Expression von ACE-2 in vollständigen Medien reduzierte, untersuchten wir, ob die hemmende Wirkung von Bromelain eine direkte oder indirekte Wirkung auf diese beiden Proteine ist. Zu diesem Zweck behandelten wir VeroE6-Zellen mit Bromelain (75 µg/ml) über einen kürzeren Zeitraum (0-4 h) unter serumfreien Bedingungen. Interessanterweise reduzierte Bromelain die Expression von ACE-2 und TMPRSS2 zu einem frühen Zeitpunkt (2 h) (Abbildung 1D). Allerdings war die cysteinproteolytische Aktivität von Bromelain bei ACE-2 höher als bei TMPRSS2. Anschließend bestätigten wir die Aktivität von Bromelain durch die Behandlung von rekombinantem TMPRSS2 (Abnova, CA, USA), das einen vollständigen Verlust von TMPRSS2 zeigte (Abbildung 1E). Wir bestätigten diese Ergebnisse durch Inkubation von VeroE6-Zellen mit dem Cysteinproteaseinhibitor E-64 (4 µM) zusammen mit Bromelain (75 µg/ml) und zeigten eine intakte ACE-2- und TMPRSS2-Proteinexpression im Vergleich zu Bromelain allein (Abbildung 1F). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Cysteinprotease-Aktivität von Bromelain die

Expression von ACE-2 und TMPRSS2 in VeroE6-Zellen reduziert. Da VeroE6-Zellen ACE-2 und TMPRSS2 in basalen Mengen exprimieren und SARS-CoV-2 VeroE6-Zellen infizieren kann (26, 27), haben wir diese Zelllinie für den Rest der Studien verwendet.

Bromelain spaltet SARS-CoV-2 Spike-Protein

Studien haben gezeigt, dass das SARS-CoV-2-Spike-Protein im Vergleich zum SARS-CoV-1-Spike-Protein eine 10- bis 20-fach höhere Bindungsaffinität mit ACE-2 für die virale Pathogenese aufweist (28). Daher klonierten und exprimierten wir die Ektodomäne des SARS-CoV-2-Spike-Proteins, die Insektenzell-Sekretionssignal- (SP), NTD-, RBD-, FP-, HR1-, CH- und CD-Domänen (1-1220 Aminosäuren) zusammen mit C-terminalem GFP und 12-fachem His-Tag sowie einer mutierten Furin-Spaltstelle enthält (Abbildung 2A und Abbildung S1). Das berechnete Molekulargewicht des gereinigten S-Ectodomain-GFP-Proteins beträgt ~165 kDa; wir beobachteten jedoch ein höheres Molekulargewicht der S-Ectodomain (~215 kDa), was auf eine starke N- und O-gebundene Glykosylierung zurückzuführen sein könnte (Abbildung 2B). Als nächstes wurde die Interaktion zwischen der gereinigten S-Ectodomain und humanem rekombinantem ACE-2 mit Hilfe der Oberflächenplasmonenresonanz (SPR)-Technologie untersucht. Die SPR-Analyse ergab, dass die S-Ectodomain an den Rezeptor ACE-2 bindet. Außerdem nahm die Bindung konzentrationsabhängig zu und hatte eine vergleichbare Bindungsaffinität wie die RBD-Kontrollbindung an ACE-2 (Abbildung 2B). Wir überprüften auch, ob die exprimierte S-Ectodomain von Antikörpern aus COVID-19-Patientenproben erkannt werden kann; dazu führten wir einen serologischen Luminex-Test mit de-identifizierten COVID-19-positiven (n=6) und COVID-19-negativen (n=6) UNMC-Patientenproben durch. Die Ergebnisse des Luminex-Tests zeigten eine signifikant erhöhte mediane Fluoreszenzintensität (MFI) der S-Ectodomain bei COVID-19-positiven Patientenproben ($P < 0,0001$) (Abbildung 2C). Diese Ergebnisse zeigen, dass die gereinigte S-Ectodomain korrekt gefaltet und aktiv ist. Da die S-Ectodomain 22 N-Glykosylierungs- und 2 O-Glykosylierungsstellen (12-15) aufweist, untersuchten wir die Art der Glykosylierung auf der gereinigten S-Ectodomain. Abbildung 2D zeigt die schematische Darstellung der N- und O-verknüpften Glykosylierungsstellen im S-Protein (12, 13). Die Behandlung der S-Ectodomain mit N-Glykanase (PNGase F) führte zu einer erhöhten Mobilitätsverschiebung und Destabilisierung des Proteins, was auf den Verlust schwerer N-Glykane zurückzuführen sein könnte (Abbildung 2E). Die Behandlung von S-Ectodomain mit O-Glykanase (spezifisch für Core 1 O-Glykan) zeigte jedoch eine leicht verringerte Proteinmobilitätsverschiebung, was die früheren Ergebnisse unterstützt, dass das S-Protein nur zwei O-verknüpfte, von Core 1 abgeleitete Glykane in seinem RBD-Rückgrat hat (Abbildung 2E). Umgekehrt führte die Behandlung der S-Ectodomain mit Sialidase A (die die Sialinsäuregruppe entfernt) entweder allein oder in Kombination mit N-Glykanase oder O-Glykanase oder zusammen zu einer merklichen Veränderung der Migration der S-Ectodomain. Diese geringere Beweglichkeit der S-Ectodomain könnte auf den Verlust negativ geladener Sialinsäuregruppen in den N- und O-verknüpften Glykanen zurückzuführen sein (Abbildung 2E). Diese Ergebnisse zeigen, dass das SARS-CoV-2-Spike-Protein sowohl hoch sialylierte N- als auch O-gebundene Glykane aufweist.

Die rezeptorbindende Domäne besteht aus fünf antiparallelen β -Folien ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$ und $\beta 7$) mit kurzen Verbindungshelices und Schleifen, die den Kern bilden. Innerhalb dieser Kernstruktur gibt es ein ausgedehntes insertionsartiges Motiv, das als rezeptorbindendes Motiv (RBM) bezeichnet wird und mit Resten des Coronavirus in Kontakt steht, die an ACE-2 binden (29). Das SARS-CoV-2-S-Protein hat 30 Cystein-Aminosäuren mit 15 stabilisierenden Disulfidbindungen in der Ectodomäne (UniProtKB: P0DTC2) (Abbildung 2F). Die RBD-Domäne allein hat neun

Cysteinreste, von denen acht vier Disulfidbindungen bilden. Von diesen vier Paaren befinden sich drei im Kern (Cys336-Cys361, Cys379-Cys432 und Cys391-Cys525), die zur Stabilisierung der β -Sheet-Struktur beitragen. Das verbleibende Paar (Cys480-Cys488) verbindet die Schleifen am distalen Ende der RBM (29). Da Bromelain eine Cysteinprotease-Aktivität hat, untersuchten wir die Wirkung von Bromelain auf die S-Ectodomain-Expression. Die Inkubation des Überstands von Tni-Insektenzellen, die S-Ectodomain enthalten, mit Bromelain zeigte eine dosisabhängige Verringerung der Expression von S-Ectodomain (5, 10, 15, 20 und 25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Gesamtprotein/ Stunde) (Abbildung 2G). Als nächstes untersuchten wir die durch Bromelain induzierte Spaltung der S-Ectodomain in Abhängigkeit von der Zeit. Die Behandlung mit Bromelain (25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Gesamtprotein) spaltete die S-Ectodomain bereits nach 10 Minuten bei 37 °C vollständig ab (Abbildung 2H). Eine niedrigere Bromelain-Konzentration (10 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Gesamtprotein) spaltete die S-Ectodomain jedoch sogar bis zu 120 Minuten bei 37 °C teilweise ab (Daten nicht gezeigt). Als nächstes bestätigten wir diese Ergebnisse durch Behandlung der gereinigten S-Ectodomain mit Bromelain (1 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ gereinigtes Protein), was eine vollständige Spaltung der S-Ectodomain in einer zeitabhängigen Weise zeigte (Abbildung 2I). Um diese Ergebnisse weiter zu validieren, haben wir hitzeinaktiviertes Bromelain auf Tni-Überstand verwendet, der im Vergleich zur Behandlung mit Bromelain (25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Gesamtprotein) eine intakte S-Ectodomain zeigte (Abbildung 2J), Außerdem haben wir den Überstand von S-Ectodomain exprimierenden Tni-Zellen mit E-64 (Cysteinproteaseinhibitor, 1, 2 und 4 μM) plus Bromelain (25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ Gesamtprotein) 30 Minuten lang inkubiert, was im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Bromelain eine intakte S-Ectodomain ergab (Abbildung 2K). Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Bromelain wie ein zweischneidiges Schwert wirken kann, indem es sowohl das vom Wirt stammende ACE-2, TMPRSS2 als auch die vom Virus stammende S-Ectodomain abbaut, und somit die SARS-CoV-2-Infektion hemmen kann.

Bromelain hemmt die S-Ectodomain-Bindung und die SARS-CoV-2-Infektion

Da Bromelain ACE-2, TMPRSS2 und S-Ectodomain verdaut, untersuchten wir die Wirkung von Bromelain auf die Interaktion zwischen S-Ectodomain und VeroE6-Zellen mittels Immunfluoreszenz. Interessanterweise beobachteten wir eine reduzierte Bindung von S-Ectodomain in mit Bromelain (75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ für 1 h) behandelten VeroE6-Zellen im Vergleich zur Vehikelkontrolle (Abbildung 3A). Wir bestätigten diese Ergebnisse auch durch Durchflusszytometrie. Wir stellten eine verringerte Bindung von S-Ectodomain in mit Bromelain vorbehandelten VeroE6-Zellen im Vergleich zur Vehikelkontrolle fest (Abbildung 3B, Histogramm). Die mittlere Fluoreszenzintensität (GFP) der S-Ectodomain-Bindung war in den mit Bromelain behandelten VeroE6-Zellen im Vergleich zum Vehikel deutlich reduziert ($p < 0,0001$) (Abbildung 3C). Um diese Ergebnisse weiter zu bestätigen, inkubierten wir E-64 (Cysteinproteaseinhibitor) plus Bromelain und S-Ectodomain zusammen mit VeroE6-Zellen, was zu einer verstärkten Bindung von S-Ectodomain an VeroE6-Zellen im Vergleich zu Bromelain allein führte (Abb. 3D). Diese Ergebnisse zeigen, dass Bromelain wie ein zweischneidiges Schwert wirken kann, indem es sowohl ACE-2 als auch S-Ectodomain spaltet und dadurch die S-Proteinbindung in VeroE6-Zellen hemmt. Da Bromelain die S-Ectodomain-Bindung an VeroE6-Zellen hemmt, haben wir untersucht, ob Bromelain die SARS-CoV-2-Infektion in VeroE6-Zellen hemmen kann. Zu diesem Zweck haben wir VeroE6-Zellen mit dem SARS-CoV-2-Virus (BEI_USA-WA1/2020) mit einem Titer von 0,01 MOI infiziert, die mit dem Vehikel kontrolliert und mit Bromelain vorbehandelt wurden. Die infizierten Zellen wurden fixiert und mit einem SARS-CoV-2 S-Protein-spezifischen Antikörper angefärbt, der eine Verringerung der Anzahl der infizierten Zellen bei Bromelain-Behandlung zeigte (Abbildung 3E, repräsentatives Bild von $n=6$). Der Prozentsatz der grün fluoreszierenden positiven Zellen

wurde mit der Nikon D-Elements Software quantifiziert. Wir beobachteten einen signifikant geringeren Prozentsatz an mit SARS-CoV-2 infizierten VeroE6-Zellen bei der Behandlung mit Bromelain im Vergleich zum Vehikel ($p=0,0011$) (Abbildung 3E). Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Bromelain die SARS-CoV-2-Infektion in VeroE6 wirksam hemmen kann.

Kürzlich haben Studien gezeigt, dass das S-Protein von SARS-CoV-2 eine hohe Homologie mit anderen Coronaviren (76 % Identität mit SARS-CoV) (30) mit konservierten Cystein-Aminosäuren aufweist (UniProtKB: P59594). Dies deutet darauf hin, dass Bromelain als breit gefächertes antivirales Mittel gegen SARS-CoV2 und andere verwandte Familienmitglieder eingesetzt werden kann.

Die derzeit verwendeten Medikamente gegen SARS-CoV-2 haben potenzielle Nebenwirkungen. Impfstoffversuche gegen COVID-19 sind angelaufen, aber ein Impfstoff wird voraussichtlich nicht vor Ende 2020 für den Einsatz beim Menschen zur Verfügung stehen. Außerdem ist die Immunreaktion des Wirtes gegen SARS-CoV-2 nicht vollständig geklärt. Sie unterscheidet sich von Person zu Person und auch bei einer erneuten Infektion von Personen mit SARS-CoV-2. Derzeit laufen klinische Versuche mit COVID-19-Patienten, bei denen entweder ACE-2, TMPRSS2 oder das Spike-Protein als Zielmolekül eingesetzt werden. Unsere Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, dass Bromelain eine SARS-CoV-2-Infektion hemmen kann, indem es auf alle drei Wirtsproteine ACE-2 und TMPRSS2 sowie auf die S-Proteine von SARS-CoV-2 wirkt. Außerdem haben Studien gezeigt, dass Bromelain zur Behandlung von Patienten mit Schmerzen und Entzündungen eingesetzt werden kann, gut absorbiert wird und biologisch aktiv bleibt (21, 31). Daher könnte entweder Bromelain oder bromelainreicher Ananasstamm als antivirales Mittel zur Behandlung von COVID-19 und künftigen Ausbrüchen anderer Coronaviren eingesetzt werden.

Materialien und Methoden

Zellen und Zellkulturbedingungen

Epithelzellen der afrikanischen grünen Affeniere (VeroE6, ATCC, VA, USA), humane Lungenadenokarzinomzellen (A549, ein Geschenk von Maher Abdulla, Abteilung für Pathologie und Mikrobiologie, UNMC, und Calu-3, ein Geschenk von John Dickinson, Abteilung für Innere Medizin, Lungenheilkunde, Intensivmedizin und Schlafmedizin, UNMC), humane normale bronchiale Epithelzellen (BEAS-2B, eine freundliche Spende von Todd Wyatt, Abteilung für Innere Medizin, Lungenheilkunde, Intensivmedizin und Schlafmedizin, UNMC), menschliche Bauchspeicheldrüsenkrebszellen (T3M4, eine freundliche Spende von Michael A. Hollingsworth, Eppley Institute for Research in Cancer, UNMC) und menschliche embryonale Nierenepithelzellen (HEK293T, ATCC, VA, USA) wurden für diese Studie verwendet. VeroE6, A549, T3M4 und HEK293T wurden in DMEM (Gibco, MA, USA) mit 10% fötalem Rinderserum (FBS, Corning, MA, USA) und 1X Penicillin und Streptomycin (Corning, MA, USA) gezüchtet. BEAS-2B-Zellen wurden in DMEM mit 5% FBS und 1X Penicillin und Streptomycin gezüchtet. Alle Zellen wurden bei 37°C und 5% CO₂ in einer befeuchteten Kammer gehalten.

Herstellung rekombinanter S-Ectodomain-GFP-Baculoviren

Die Genomsequenzen in voller Länge von 45 SARS-CoV-2-Isolaten wurden analysiert. Die Bat-Coronavirus-Genom-Annotationen wurden verwendet, um das Spike-Protein auf den Wuhan-CoVs

abzubilden. Für 45 Spike-Proteine wurde ein Multiple Sequence Alignment durchgeführt, und die Konsensussequenz in voller Länge wurde mit dem Gene Calc-Algorithmus abgeleitet. Die membranüberspannende Region wurde mit der Software DNASTAR Protean identifiziert. Die cDNA für die Reste 1 bis 1220 der Ektodomäne des SARS-CoV-2-Spike-Proteins (S-Ektodomäne-GFP) wurde chemisch mit optimalen Kodons für Insektenzellen synthetisiert (Genscript USA Inc, NJ, USA) und in pVL1393 (Expression Systems, CA, USA) mit einem Sekretionssignal für Insektenzellen kloniert. Dieses Konstrukt umfasst die vollständigen S1- und S2-Regionen und endet kurz vor der Transmembranregion (Abbildung S1). Die Furin-Spaltstelle ist von RRAR zu GSAS mutiert (28). Die TEV-Protease-Spaltstelle (Tobacco Etch Virus) wurde an den C-Terminus angefügt, gefolgt von einem flexiblen Linker, eGFP und einem 12-fachen Histidin-Tag. Ein rekombinantes Baculovirus (P0) wurde in SF9-Zellen (Expression Systems, CA, USA) wie im Protokoll des BestBactm 2.0 Δ v-cath/ChiA Baculovirus Cotransfection Kit (Expression Systems, CA, USA) beschrieben hergestellt. P1-Baculovirus wurde mit suspendierten Sf9-Zellen (2×10^6 Zellen/ml) mit einer Infektionsmultiplikation (MOI: Anzahl der Viruspartikel/Anzahl der Zellen) von 0,1 erzeugt. Der Virustiter wurde mit einem durchflusszytometrischen Assay für die gp64-Expression gemessen (Expression Systems, CA, USA).

Expression und Reinigung des rekombinanten S-Ectodomain-GFP-Proteins

Tni-Zellen (2×10^6 Zellen/ml), suspendiert in 1 l ESF-AF-Medium, wurden mit dem P1-Virus bei einer MOI von 5 infiziert. Die Zellen wurden 72 Stunden nach der Infektion durch Zentrifugation ($500 \times g$, 15 Minuten) geerntet. Vor der Zentrifugation wurde eine cOmplete™ ULTRA Proteaseinhibitor-Tablette (Roche, MA, USA) pro Liter hinzugefügt. Der Überstand wurde durch Tangentialflussfiltration (TFF) mit einem Pellicon® 2 Mini-Kassetten-System (Millipore, MO, USA) mit einer Porengröße von 30 kDa konzentriert. Der konzentrierte Überstand wurde auf 40 mM TRIS-HCl und 1 M Natriumchlorid eingestellt. Dann wurde der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 8,0 eingestellt und anschließend zentrifugiert ($14.500 \times g$, 30 Minuten) und mit einer Thermo Scientific™ Nalgene™ Rapid-Flow™ 90 mM Filter Unit-1000 ml steril gefiltert. Für die Affinitätsreinigung wurden 10 ml Ni-Sepharose-Excel-Harz (Cytiva Life Sciences, USA) pro 1 l Kultur (Vor-TFF-Volumen) zugegeben und über Nacht unter leichtem Rühren bei 4 °C inkubiert. Das Rühren wurde unterbrochen, damit sich das Harz 1 Stunde lang absetzen konnte. Anschließend wurde der Überstand dekantiert, das restliche Harz und das Medium wurden gut gemischt und in eine Schwerkraftflusssäule (Bio-rad, Hercules, CA, USA) gegossen. Die Säule wurde mit 3 Säulenvolumina (CVs) Waschpuffer (40 mM TRIS-HCl pH 8 mit 1M Natriumchlorid), 3 CV Waschpuffer mit 20 mM Imidazol, 3 CV Waschpuffer mit 40 mM Imidazol und schließlich 3 CV Waschpuffer mit 60 mM Imidazol behandelt, bevor die Proteinelution mit 3 CV Waschpuffer mit 500 mM Imidazol erfolgte. Das S-Ectodomain-GFP-Protein wurde mit einem Amicon® Ultra 15 Zentrifugalfilter (100 kDa MWCO) konzentriert. Es wurde auf eine HiLoad™ 16/600 Superdex™ 200 prep grade FPLC-Größenausschlussssäule injiziert, wobei 1x PBS (Fisher scientific, MA, USA) als Laufpuffer verwendet wurde. Die Peaks wurden mit 1 mL Fraktionen gesammelt. Reine Fraktionen wurden durch SDS-PAGE identifiziert (MW ~250 kDa), gepoolt und auf 0,5 mg/ml konzentriert.

Oberflächenplasmonenresonanz (SPR) basierter hACE2-Bindungstest

Das rekombinante hACE2-AviTag-Protein (Acro Biosystems, DE, USA) wurde auf einem Sensorchip in den Testflusskanälen eingefangen. Proben von 300 μ l frisch hergestellter serieller Verdünnungen des gereinigten rekombinanten Proteins wurden mit einer Flussrate von 50 μ l/min

(Kontaktdauer 180 Sekunden) für die Assoziation injiziert. Die Reaktionen der Proteinoberfläche wurden um die Reaktionen einer Mock-Oberfläche und um die Reaktionen einer reinen Pufferinjektion korrigiert. Die gesamte hACE2-Bindung und die Datenanalyse wurden mit der Bio-Rad ProteOn Manager Software (Version 3.1) berechnet.

Luminex serologischer Assay

Dieser Test wurde mit der gereinigten SARS-CoV-2 S-Ectodomain (5 µg) durchgeführt, die an die Oberfläche von MagPlex®-Mikrosphären der Gruppe A, Region 43 (Luminex Corp, IL, USA) gekoppelt war. Die Kopplung der Mikrosphären erfolgte mit dem Luminex xMAP Antibody Coupling Kit (Luminex Corp, IL, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers. Die proteingekoppelten Mikrosphären wurden in PBS-TBN-Puffer (1X PBS mit 0,1 % Tween 20, 0,5 % BSA und 0,1 % Natriumazid) in einer endgültigen Stammkonzentration von 2×10^6 Mikrosphären pro ml resuspendiert, wobei $2,5 \times 10^3$ Mikrosphären pro Reaktion verwendet wurden. Die Serumproben wurden von de-identifizierten COVID-19-Patienten (n=6) und gesunden Spendern (n=6) am UNMC gewonnen. Fünfzig Mikroliter jeder Serumprobe (1:25 mit 1X PBS-TBN-Puffer verdünnt) wurden mit 50 µl der S-Ectodomain-gekoppelten Mikrosphären in einer 96-Well-Platte (Greiner Bio-One) gemischt. Die Testplatte wurde 30 Minuten lang bei 37 °C unter Schütteln bei 700 U/min inkubiert und dann fünfmal mit 1X PBS-TBN-Puffer gewaschen. Dann wurde die Platte mit Biotin-konjugiertem Ziegen-Anti-Human-IgG (Abcam, MA, USA), das mit Streptavidin-R-Phycoerythrin-Reporter (Luminex xTAG® SA-PE G75) markiert war, 1 Stunde lang bei 25 °C und Schütteln bei 700 U/min inkubiert. Dann wurde die Platte 5 Mal mit 1X PBS-TBN-Puffer gewaschen. Schließlich wurde die Platte erneut in 100 µl 1X PBS-TBN-Puffer suspendiert und 10 Minuten lang bei 25 °C und Schütteln bei 700 U/min inkubiert. Die Mikrotiterplatte wurde auf einem Luminex MAGPIX™ System untersucht, und die Ergebnisse wurden als mediane Fluoreszenzintensität (MFI) angegeben.

Bromelain-Behandlung

VeroE6-Zellen wurden in 10% FBS-haltigen Medien gezüchtet und 48 Stunden lang mit Bromelain (Sigma-Aldrich, MA, USA) in verschiedenen Konzentrationen (19, 37 und 75 µg/ml) behandelt. Für die zeitabhängige Studie wurden die oben genannten Zellen 0-4 h lang mit Bromelain (75 µg/ml) unter serumfreien Bedingungen behandelt. Nach Abschluss der Behandlung wurden die Zellen gewaschen und mit RIPA-Lysepuffer (ThermoFisher, MA, USA), der Proteaseinhibitoren (Roche, MA, USA) enthält, lysiert. SARS-CoV-2 S-Ectodomain exprimierende Tni-Zellmedien wurden mit verschiedenen Konzentrationen von Bromelain (5, 10, 15, 20 und 25 µg) für 1 mg Gesamtprotein bei 37°C für 1h behandelt. Rekombinantes TMPRSS2 (Abnova, CA, USA) wurde bei 37°C für verschiedene Zeitpunkte (30, 60, 120 und 240 Minuten) mit Bromelain (im Verhältnis 1:1) behandelt. Für die zeitabhängige Studie wurden die Tni-Medien mit 25 µg Bromelain/mg Gesamtprotein bei 37 °C für verschiedene Zeitpunkte (30, 60, 120 und 240 Minuten) behandelt. Für den Bromelain-Hitzeinaktivierungstest wurde Bromelain 8 Minuten lang auf 80 °C erhitzt und dann 30 Minuten lang bei 37 °C mit S-Ectodomain-exprimierendem Tni-Zellüberstand (25 µg Bromelain/mg Gesamtprotein) behandelt. Für den Test zur Behandlung mit dem Cysteinproteaseinhibitor (E64) wurde Bromelain plus E-64 (1, 2 und 4 µM) verwendet und mit dem Überstand von S-Ectodomain-exprimierenden Tni-Zellen (25 µg Bromelain/mg Gesamtprotein) bei 37°C für 30 Minuten inkubiert. Für die Behandlung mit VeroE6-Zellen wurde Bromelain (75 µg/ml) plus E-64 (4µM) 2 h lang bei 37°C mit VeroE6-Zellen inkubiert. Am Ende der Reaktion wurde die Mischung mit 4X-Laemmli-Puffer versetzt und 5 min lang bei 100°C gekocht. Die

Proteinkonzentration im Zelllysat und im Medium wurde mit dem BCA-Kit (ThermoFisher, MA, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers gemessen.

SDS-PAGE und Western-Blot-Analyse

Gleiche Konzentrationen von Medien wurden mit 4X-Ladepuffer (Invitrogen, MA, USA) gemischt und 5 Minuten lang bei 100°C gekocht. Die SDS-PAGE wurde in einem 4-20%igen Gradientengel (Bio-Rad, CA, USA) durchgeführt. Wir verwendeten SimplyBlue SafeStain (Invitrogen, MA, USA), um die Proteinbande im SDS-PAGE-Gel sichtbar zu machen. Das Gelbild wurde mit dem ChemiDoc Imaging System (Bio-Rad, CA, USA) aufgenommen. Für den Western Blot wurden gleiche Konzentrationen von Zelllysat und Medienproteinen auf eine 0,45 µm PVDF-Membran (Millipore, MA, USA) übertragen. Anschließend wurde die Membran mit 5%igem Magermilchpulver bei Raumtemperatur für 1 Stunde blockiert und mit dem primären Zielantikörper in der gewünschten Verdünnung (anti-ACE-2, 1:1000 (Cell signaling technology, MA, USA); TMPRSS2, 1:1000 (Santa Cruz Biotechnology, TX, USA); anti-SARS Spike protein 0,05 µg/ml, (Novus Biologicals, CO, USA)) bei 4°C über Nacht inkubiert. Zur Beladung wurden die Kontrollmembranen mit Anti-β-Actin- und Anti-GAPDH-Antikörpern (1:5000, Cell Signaling Technology, MA, USA) getestet. Die Membran wurde mit 1X TBST (3 x 5 min) gewaschen und dann mit den entsprechenden sekundären Antikörpern (Pferd-Anti-Mäuse 1:2000; Pferd-Anti-Kaninchen 1:2000, (Cell signaling technology, MA, USA) inkubiert und mit ECL-Chemilumineszenz-Reagenz (Bio-Rad, CA, USA) entwickelt.

Deglykosylierung der SARS-CoV-2 S-Ectodomäne

Die Entfernung von N-Glykanen, O-Glykanen und Sialinsäuren aus der gereinigten S-Ectodomain erfolgte mit einem Deglykosylierungskit (Agilent, CA, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers. Kurz gesagt: 1 µg S-Ectodomain wurde für die Behandlung mit N-Glykanase, O-Glykanase und Sialidase A (1 µl/Reaktion) bei 37 °C für 3 h verwendet. Nach der Behandlung wurden die Protein-Enzym-Gemische mit 2x Laemmli-Puffer gemischt und 5 min bei 100 °C gekocht und dann mit einem Anti-Spike-Protein-spezifischen Antikörper wie oben beschrieben immunisiert.

Spike-Protein-Bindungstest

Konfokale Mikroskopie:

VeroE6-Zellen (1 × 10⁵ / Well) wurden auf Deckgläsern in einer 12-Well-Platte ausgesät. Nach 24 Stunden wurden die Zellen 1 Stunde lang in serumfreiem Medium mit 75 µg/ml Bromelain und Mock (1XPBS) behandelt. Anschließend wurden die Zellen zweimal mit 1X PBS gewaschen und 2 Stunden lang mit SARS-CoV-2 S-Ectodomain-GFP (1 µg) in einem serumfreien Medium inkubiert. Die Zellen wurden gewaschen und 15 Minuten lang mit 4% Paraformaldehyd fixiert. Die Spike-Proteinbindung wurde mit einem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop LSM 800 von Zeiss (UNMC Core facility) analysiert. Die Inkubation von Zellen mit GFP-His-Tag-Protein (Sino Biological, PA, USA) diente als Negativkontrolle.

Durchflusszytometrie:

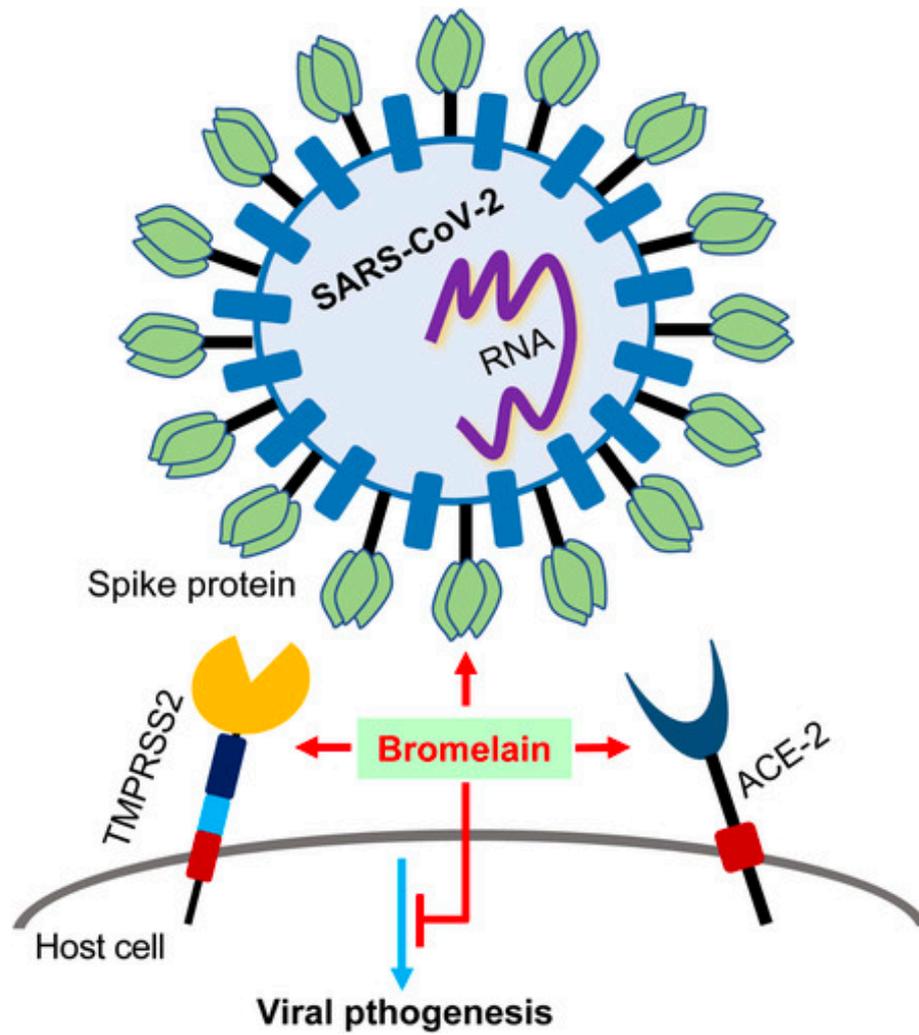
VeroE6-Zellen wurden 1 Stunde lang in serumfreiem Medium mit 75 µg/ml Bromelain und Mock (1XPBS) behandelt. Anschließend wurden die Zellen mit 2 mM EDTA in PBS abgelöst und zweimal mit 1X PBS gewaschen. 1×10^6 Zellen wurden mit S-Ectodomain-GFP (1 µg) in einem serumfreien Medium 2 Stunden lang inkubiert. Die Zellen wurden gewaschen und in HBSS-Medien für die Durchflusszytometrie-Analyse in der UNMC-Kerneinrichtung (BD LSR II Durchflusszytometer) resuspendiert. Die Ergebnisse wurden mit der Software FlowJo ausgewertet.

SARS-CoV-2-Infektionstest

VeroE6 (1×10^4 Zellen) wurden in 96-Well-Platten ausgesät. Nach 24 Stunden wurden die Zellen gewaschen und mit Bromelain in einem serumfreien Medium behandelt (n=6). Die Inkubation der Zellen mit PBS diente als Negativkontrolle (n=6). Nach 2 Stunden Behandlung wurden die Zellen gewaschen und durch serumfreies Medium ersetzt, um eine Infektion mit SARS-CoV-2 (Stamm: BEI_USA-WA1/2020) mit einer Multiplikationsrate (MOI) von 0,01 für 1 Stunde bei 37 °C durchzuführen. Nach der Infektion wurden die Zellen gewaschen und durch 5% FBS-haltige Medien ersetzt. 24 Stunden nach der Infektion wurden die Zellen mit 4% gepuffertem Paraformaldehyd (Electron Microscopy Sciences) für 15 Minuten bei Raumtemperatur fixiert. Die fixierten Zellen wurden mit PBS gewaschen und anschließend 15 Minuten lang in einer 0,1%igen Triton X100-PBS-Lösung permeabilisiert und anschließend in einer 3%igen BSA-PBS-Lösung blockiert. Die Zellen wurden mit Anti-S-Protein Rab (Sino Biological, PA, USA) im Verhältnis 1:1000 in der Blockierungslösung über Nacht bei 4 °C inkubiert, gefolgt von einer Inkubation mit einem 1:2000 verdünnten, mit Alexa Fluor 488 konjugierten Sekundärantikörper (Thermo Fisher, MA, USA) für 1 h bei Raumtemperatur. Die Zellen wurden mit Hoechst 33342 (Thermo Fisher, MA, USA) gegengefärbt, um die Zellkerne zu erkennen. Die Fluoreszenzbilder wurden mit einem Nikon Eclipse Ts2R Fluoreszenzmikroskop aufgenommen. Die Gesamtzahl und die Anzahl der virusinfizierten Zellen wurden mit der Nikon NIS-Elements D Software gezählt.

Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit GraphPad Prism Version 8 unter Verwendung eines zweiseitigen ungepaarten t-Tests durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde bei $P < 0,05$ bestimmt.



- Bromelain hemmt / spaltet die Expression von ACE-2 und TMPRSS2
- Bromelain spaltet/degradiert das SARS-CoV-2-Spike-Protein
- Bromelain hemmt die S-Ectodomain-Bindung und die SARS-CoV-2-Infektion

Studie: Schädliche Impf-Spikes verbleiben Monate im Körper

9. Februar 2022

Die Spikes, die mit den Gentechnik-Impfstoffen vom Körper selbst produziert werden, sind hoch toxisch. Sie unterscheiden sich, damit das überhaupt möglich ist, erheblich von den natürlichen Spikes, die am ganzen Virus hängen. Ein Nebenergebnis einer Studie zeigt, dass sie noch dazu für Monate im Körper verbleiben und Schäden anrichten können.

Von Dr. Peter F. Mayer

Konkret geht es um einen begutachteten Artikel, der am 24.1.2022 in Cell erschienen ist, mit dem Titel „Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination“.

Ab Zeile 287 geht es darum, dass die Impfstoff-mRNA in Lymphknoten-Keimzentren für einen verlängerten Zeitraum nachweisbar ist. In der Studie wurde bis Tag 60 gemessen und da wurde noch jede Menge mRNA nachgewiesen. Sie verbleibt also noch für einen erheblich längeren Zeitraum mit unbekanntem schädlichen Folgen im Körper. Die Behauptung der Pharma Industrie und ihrer Lobbyisten in den Behörden, die Spike-Produktion im Körper höre binnen ein oder zwei Tagen auf und die mRNA werde zur Gänze aus dem Körper entfernt, ist damit nachweislich falsch. Es kommt noch schlimmer. Der verborgene Clou dieser von Fachleuten geprüften Arbeit ist, dass die Proteinproduktion von Spikes bei Menschen, die mit dem Moderna- oder Pfizer-Impfstoff geimpft wurden, höher ist als bei schwer kranken COVID-19-Patienten! Und die mRNA und das produzierte Spike-Protein verbleiben wochen- und monatelang in den Lymphknoten-Keimzentren menschlicher Patienten.

Eine sehr reale Hypothese für die Ursache davon ist, dass die Substitution von Uridin durch Pseudouridin im Spike Protein zur Vermeidung der Immunreaktion so gut funktioniert, dass die mRNA die normalen Clearance-/Degradation-Wege vollständig umgeht. Folglich wandert die mRNA, die an der Injektionsstelle nicht in die Zellen eingebaut wird, in die Lymphknoten (und in den ganzen Körper, wie die nicht-klinischen Daten von Pfizer nahelegen) und setzt dort die Proteinexpression fort. In diesem Fall handelt es sich bei dem zytotoxischen Proteinantigen um Spike.

Darauf habe ich schon früher im Zusammenhang mit der Befruerung von stabilen Tumoren berichtet. Durch die wiederholten Injektionen mit Dosis 1 und 2, Booster und die Auffrischung für den Booster, erzeugt das Immunsystem Toleranz gegenüber den Spikes und den Viren. Deshalb sind Geimpfte anfälliger gegen Infektion, Erkrankung und schwere Verläufe, das Immunsystem reagiert toleranter, das Virus kann sich stärker ausbreiten (TH-2-Dominanz).

Gemäß BioNTech – Krienke et al. bewirkt die natürliche mRNA keine Toleranz. Das bewirkt nur die Protein-Expression durch die Methyl-Pseudo-Uridin-mRNA.

Man macht diese Derivatisierung um eine Immunreaktion auf die Proteinexpression zu reduzieren, zumindest laut dieser Arbeit von Krienke.

Daher ist es ein großer Unterschied, ob Spike Protein (auch fest auf Viren und nicht frei) durch einen Infekt induziert wird – oder durch diese künstlich veränderte mRNA.

BioNTech weiß das laut dieser Arbeit von Krienke et al:

Es ist bekannt, dass der Ersatz von Uridin (U) durch 1-Methylpseudouridin (m1Y) während der In-vitro-Transkription und die anschließende Entfernung von doppelsträngigen mRNA-Verunreinigungen die TLR7-auslösende Aktivität aufhebt und die entzündlichen Eigenschaften der einzelsträngigen mRNA verringert (4-6). Wir stellten die Hypothese auf, dass die Verwendung solcher nukleosidmodifizierter, gereinigter mRNA (m1Y mRNA) für die In-vivo-Übertragung von Zielantigenen von Autoimmunerkrankungen in CD11c+ APCs in einem nicht-entzündlichen Kontext eine systemische tolerogene Antigenpräsentation in lymphoiden Geweben ermöglichen würde.

Die Antikörper sind dennoch hoch. Doch die regulatorischen T-Zellen mit IL-10 (TH-2-Zytokin) verhindern die Entzündung und die Immunreaktion. Das naive Immunsystem (TH-1) wird herunter geregelt, auch Tumorzellen und andere Schädlinge werden nicht mehr so bekämpft wie vor der Impfung. (TH-2-Dominanz) Bei den Daten aus Schottland habe ich gezeigt, dass das angeborene Immunsystem um die Hälfte geschwächt wird im Vergleich zu Ungeimpften. (Verschiebung des Immunsystems in Richtung TH-2)

Hier die Passage aus der Studie ab Zeile 287 in der Übersetzung:

Verlängerter Nachweis von Impfstoff-mRNA in Lymphknoten-Keimzentren (LN-GC) und Spike-Antigen in LN-GCs und Blut nach SARS-CoV-2-mRNA-Impfung.

Die biologische Verteilung, die Menge und die Persistenz von Impfstoff-mRNA und Spike-Antigen nach der Impfung sowie von viralen Antigenen nach einer SARS-CoV-2-Infektion sind nur unvollständig bekannt, dürften aber wichtige Determinanten der Immunantwort sein. Wir führten eine In-situ-Hybridisierung mit Kontroll- und SARS-CoV-2-Impfstoff-mRNA-spezifischen RNAScope-Sonden in den Kernnadelbiopsien der ipsilateralen axillären Lymphknoten (LN) durch, die 7-60 Tage nach der 2. Dosis der mRNA-1273- oder BNT162b2-Impfung entnommen wurden, und wiesen Impfstoff-mRNA nach, die in den Keimzentren (GC) der Lymphknoten am Tag 7, 16 und 37 nach der Impfung gesammelt wurde, mit einem geringeren, aber immer noch beachtlichen spezifischen Signal am Tag 60 (Abbildungen 7A – 7E). Nur seltene Herde von Impfstoff-mRNA wurden außerhalb der Keimzentren gesehen. Axilläre Lymphknoten-Kernnadelbiopsien von nicht geimpften Patienten (n = 3) und COVID-19-Patientenproben waren negativ für die Hybridisierung von Impfstoffsonden. Die immunhistochemische Färbung für Spike-Antigen in Lymphknoten von mRNA-geimpften Patienten variierte von Person zu Person, zeigte aber 16 Tage nach der 2. Dosis reichlich Spike-Protein in Keimzentren, wobei Spike-Antigen noch 60 Tage nach der 2. Dosis erkennbar war. Spike-Antigen war in einem netzartigen Muster um die GC-Zellen herum lokalisiert, ähnlich wie bei der Färbung für follikuläre dendritische Zellfortsätze (Abbildung 7B). Die Lymphknoten von COVID-19-Patienten wiesen geringere Mengen an Spike-Antigen auf, aber eine seltene GC hatte eine positive Färbung (Abbildung 7F). Die immunhistochemische Färbung für N-Antigen in sekundären und primären Follikeln der peribronchialen LN von COVID-19-Patienten (Abbildungen 7F – 7I) war bei 5 der 7 Patienten positiv, wobei der mittlere Prozentsatz der Nukleokapsid-positiven Follikel mehr als 25 % betrug.

Die Folgen davon sind Wiederaufleben von stabilisierten Krebserkrankungen, sowie erhöhte Anfälligkeit gegen neuerliche Infektionen durch Coronaviren inklusive schweren und tödlichen Verläufen (TH-2-Dominanz). Das zeigen die Daten aus Schottland und einer Reihe von anderen Ländern.

Durch die Genterapie mit den bei uns zugelassenen „Impfstoffen“ kann V-AIDS entstehen. Also ein Vaccine Acquired Immune Deficiency Syndrom, ein durch die Impfung hervorgerufenes Immunschwäche Syndrom. (TH-2-Switch)

Unglaublich, dass die Chance auf ein solches V-AIDS per Impfpflichtgesetz zwangsweise verordnet wird.

Staatlich angeordneter TH-2-Switch mit all seinen negativen Auswirkungen sozusagen.

* Die in roter Schriftfarbe gestalteten Textpassagen stellen zum besseren Verständnis meine Ergänzungen dar.

Addendum

Schließen möchte ich dieses Plädoyer der Vernunft mit den Worten **Johann Wolfgang von Goethe's**:

„Man muss das Wahre immer wiederholen, weil auch der Irrtum um uns herum immer gepredigt wird und zwar nicht von Einzelnen, sondern von der Masse, in Zeitungen und Enzyklopädien, auf Schulen und Universitäten. Überall ist der Irrtum obenauf und es ist ihm wohl und behaglich im Gefühl der Majorität, die auf seiner Seite ist.“

und einem Zitat des österreichischen Schriftstellers **Alfred Polgar**:

„Die Menschen glauben viel eher eine Lüge, die sie schon hundertmal gehört haben, als eine Wahrheit, die ihnen völlig neu erscheint.“

sowie **Mahatma Gandhi**:

„Wer Unrecht duldet, ohne sich dagegen zu wehren, macht sich mitschuldig.“

wohlwissend, dass sich wahre Erkenntnisse im Allgemeinen nur schwerlich durchsetzen können, denn:

„Nie haben die Massen nach Wahrheit gedürstet. Von den Tatsachen, die Ihnen missfallen, wenden sie sich ab und ziehen es vor, den Irrtum zu vergöttern, wenn er sie zu verführen vermag. Wer sie zu täuschen versteht, wird leicht ihr Herr, wer sie aufzuklären sucht, stets ihr Opfer.“

Gustave Le Bon - Psychologie der Massen

Dieses Zitat beschreibt die Irrungen und Wirrungen rund um die Corona-Pandemie nebst z.T. grotesker Maßnahmen wohl besser als jedes andere.

Leider muss man demnach also feststellen, dass sich dieses Verhalten über die Jahrhunderte nie verändert hat und auch heute noch aktueller denn je ist.

Es ist erschreckend, wie leicht die Massen auch heutzutage noch zu manipulieren sind, denn:

„Durch ihre Unglaubwürdigkeit entzieht sich die Wahrheit dem Erkenntwerden.“

Heraklit von Ephesos

Und darum wird es für die Majorität wohl kein sanftes Erwachen aus diesem Potpourri der Selbsttäuschungen geben können, wenn sich die Wahrheit nun unaufhaltsam und unausweichlich Bahn brechen wird.

Höchste Zeit also für eine neue Zeit der Aufklärung im Sinne des Urvaters der Aufklärung, des deutschen Philosophen **Immanuel Kant**:

„Sapere Aude - Habe Mut, dich deines eigenen Verstandes zu bedienen.“

Diese **Quintessenz Kants** erscheint absolut notwendig und daher auch folgerichtig zu sein, um nicht den Weg der bitteren Erfahrung im Sinne der alten, asiatischen Weisheit des **Konfuzius** gehen zu müssen:

„Der Mensch hat dreierlei Wege klug zu handeln; Erstens durch eigenes Nachdenken, das ist der Edelste; Zweitens durch Nachahmen, das ist der Leichteste; Und drittens durch Erfahrung, das ist der Bitterste.“

In diesem Sinne,

Möge dieses vorliegende Werk dazu beitragen, den Edelsten dieser drei Wege, den des eigenen Nachdenkens, den Weg der wahren Erkenntnis, zu gehen!