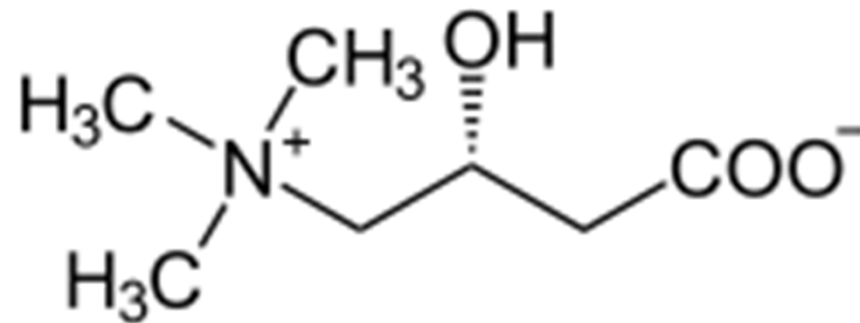


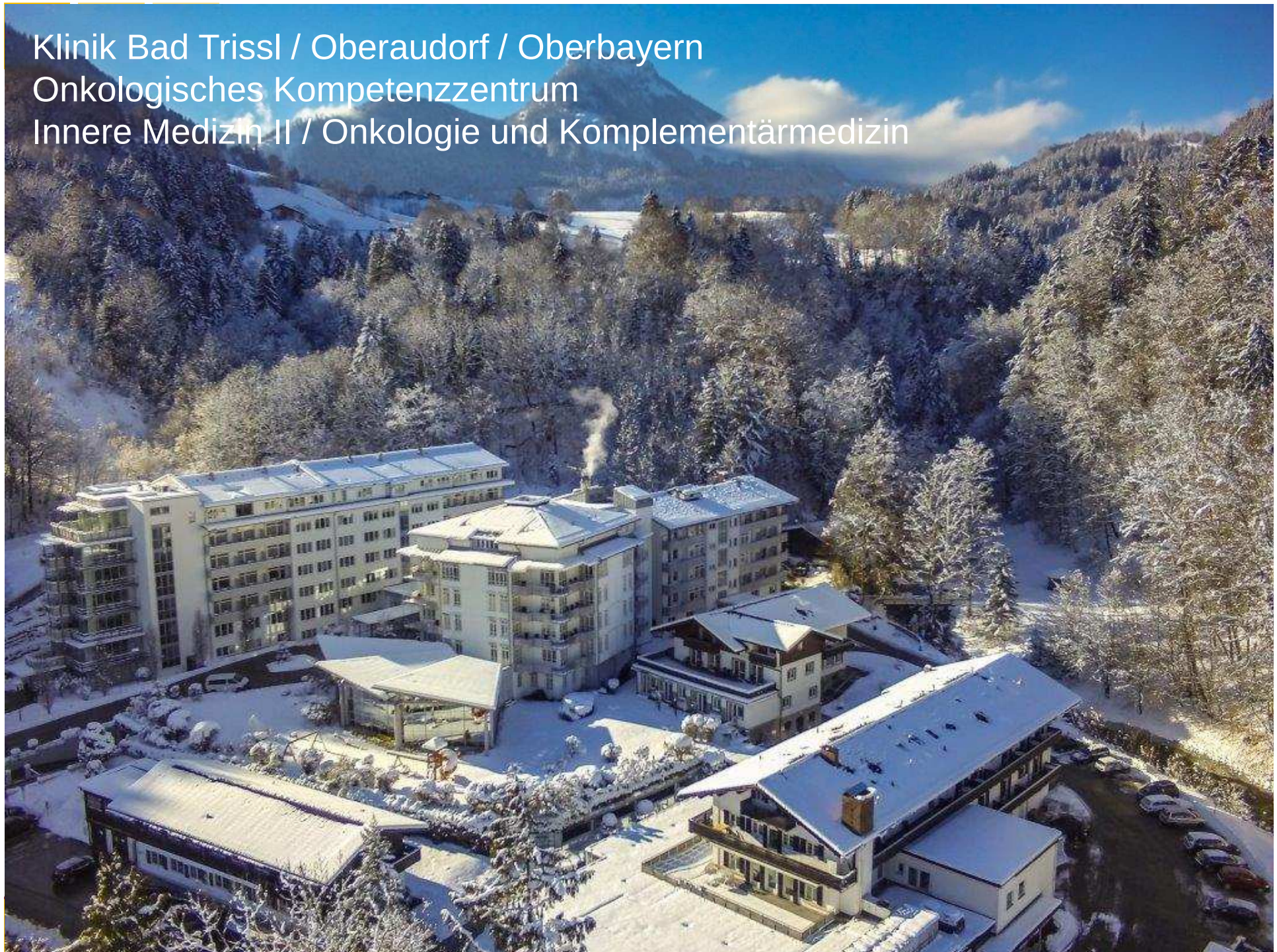


Wirkungsweise von L-CARNITIN auf die Zelle eine Chance für Patienten/innen mit Myositis?



Fachtagesymposium DGM
am 11. Mai 2019 in Göttingen

Klinik Bad Trissl / Oberaudorf / Oberbayern
Onkologisches Kompetenzzentrum
Innere Medizin II / Onkologie und Komplementärmedizin



Konventionelle gegen Komplementäre Medizin?



**2 verschiedene Welten?
Aber auch zahlreiche hilfreiche Aspekte ...**

L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

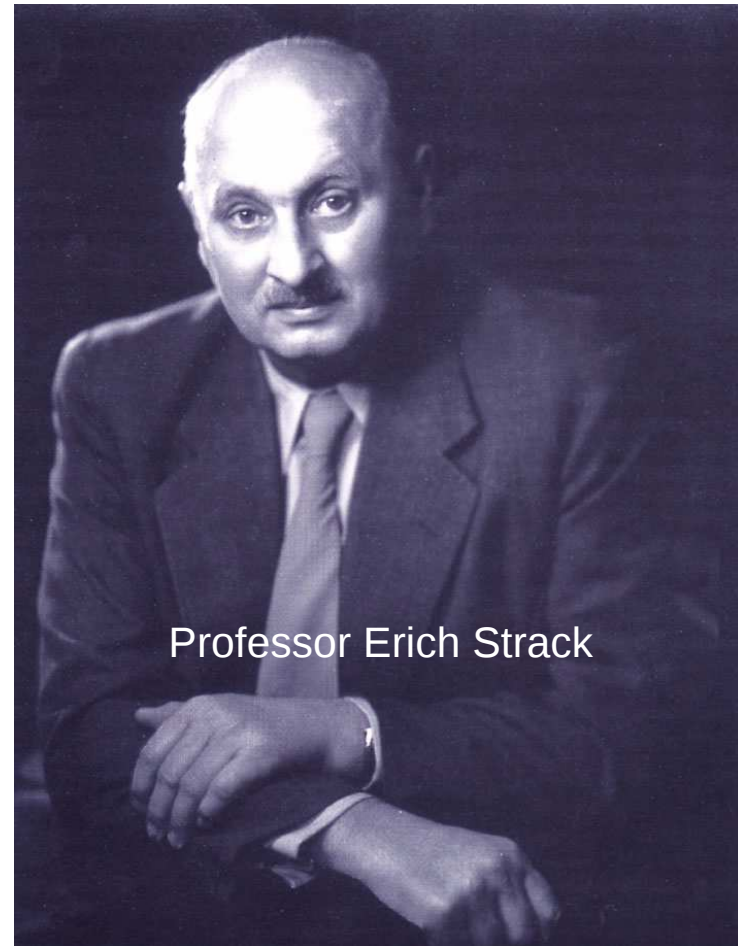
Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

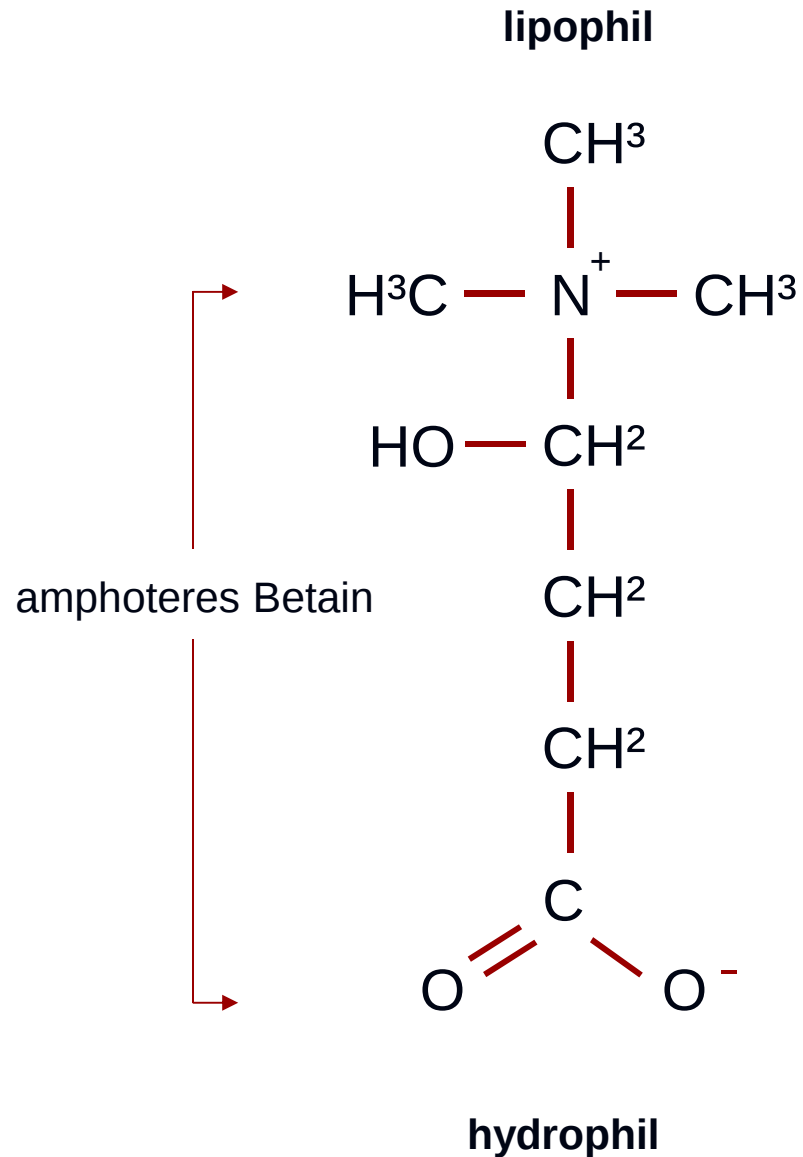
Wegbereiter der L-CARNITIN Forschung

Erich Strack & Heinz Löster 1975



Früheres Institut für Physiologische
Chemie in Leipzig

L-Carnitin



L - Carnitin

β - Hydroxy-γ-Butyrobetain

Dipeptid?

Vitaminoid

**Carrier für aktivierte
langkettige
Fettsäuren**

Synthese und Bedarf an L-Carnitin

Der tägliche Bedarf liegt etwa bei 100 – 300 mg L-Carnitin

Die körpereigene Synthese deckt c.a. 10 % des Bedarfs

Methioninmangel

durch Mangel an
B12, Folsäure
Homocystein +++

Synthese

Methionin

+

Lysin

Cofaktoren für die Synthese

Vitamin C
Niacin
Pyridoxin / B6

Externe Carnitin - Quellen



hauptsächlich Fleisch

Schaffleisch	210 mg/100 g
Rindfleisch	60 mg/100 g
Schweinefleisch	30 mg/100 g
Avocados	



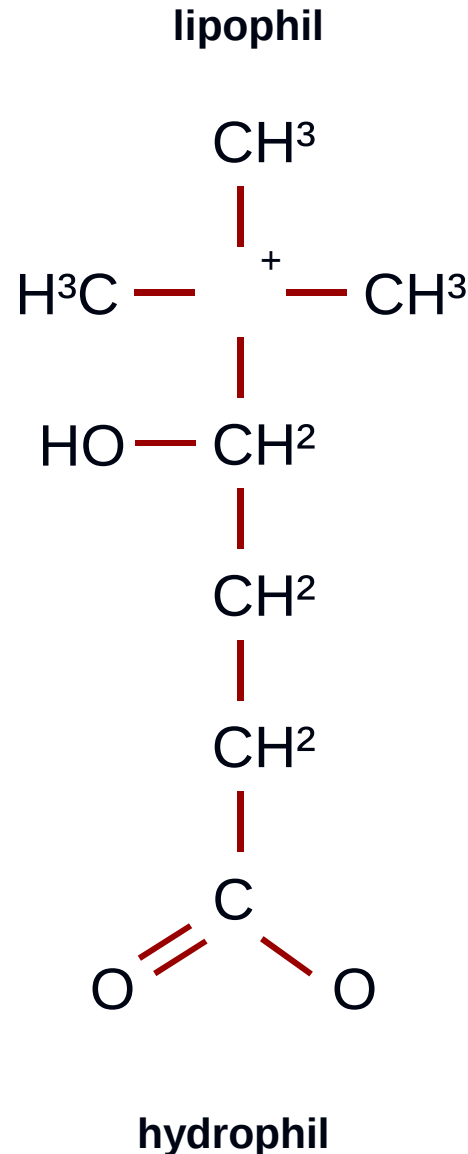
L-Carnitin

1905 Entdeckung aus
Justus Liebig's Fleischextrakt

W. Gulewitsch & R. Krimberg
in Moskau

Kutscher
in Marburg
simultane Entdeckung

Chronologie Entwicklung L-Carnitin



Entwicklung und Beschreibung der biologischen Effekte

- | | |
|------|---|
| 1905 | Gulewitsch & Krimber in Moskau, Kutscher in Marburg - simultane Entdeckung |
| 1927 | Tomita & Sendju, β -Position der OH-Gruppe |
| 1927 | Kaneko & Yoshida, Definition von L-Carnitin als physiologische Form |
| 1948 | Fraenkel, L-Carnitin als Wachstumsfaktor des Mehlwurms <i>Tenebrio molitor</i> |
| 1953 | Erich Strack, Leipzig, Synthese von DL-Carnitin |
| 1960 | Erich Strack, Leipzig, Synthese von L-Carnitin |
| 1962 | Bremer entdeckte die Carrierfunktion von L-Carnitin |
| 1963 | Bremer & Fritz entdeckten die Palmitoyltransferase CPT |
| 1975 | Pande, Ramsay & Tubbs beschreiben den Carrier Carnitin-Acylcarnitin-Translokase |

Chronologie L-Carnitin in der Medizin

Synopsis der medizinischen Rolle von L-Carnitin

1962 Carnitin und Hyperthyreose

1963 Carnitin und Pankreasfunktion

1963 Carnitin und Transaminasen

1967 Carnitin und Inflammation

1970 Carnitin und Connective Tissue Diseases

1983 Carnitin und Myopathien

1985 Carnitin und Hyperlipidämien

1985 Carnitin und Hämodialyse

1993 Carnitin und Cardiomyopathien, Herzinsuffizienz

L-Carnitin im Metabolismus

Die ubiquitär zentrale Rolle im Metabolismus
langkettiger Fettsäuren

L-Carnitin



L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

Eigenschaften von L – CARNITIN

L-Carnitin wirkt:

anabol

zytoprotektiv

neuroprotektiv

anti-entzündlich

Maria Giovanna Scioli, Propionyl-L-Carnitine is Efficacious in Ulcerative Colitis Through its Action on the Immune Function and Microvasculature, Clin Transl Gastroenterol. 2014 Mar; 5(3): e55. Published online 2014 Mar 20. doi: 10.1038/ctg.2014.4

Eigenschaften von L – CARNITIN

L-Carnitin reguliert an einer wichtigen Schnittstelle

Glucose / Zuckerstoffwechsel

Lipid / Fettstoffwechsel

Protein / Eiweissstoffwechsel

Luppa D. Beteiligung von L-Carnitin an der Regulation des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels Klinische Sportmedizin/ Clinical Sports Medicine- Germany (KCS) 2004, 5 (1): 25-34.

Das Carnitin – Shuttle - System

L-CARNITIN hat 2 Schlüsselfunktionen

Transportfunktion für aktivierte langkettige Fettsäuren in die Mitochondrien

Damit wesentlicher Initiator der Fettsäureverbrennung / β -Oxidation zur Energiegewinnung = **ATP**

ATP = Adenosintriphosphat
ist der universelle und unmittelbar verfügbare **Energieträger in Zellen** und wichtiger Regulator energieliefernder Prozesse.

Luppa D. Beteiligung von L-Carnitin an der Regulation des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels Klinische Sportmedizin/ Clinical Sports Medicine- Germany (KCS) 2004, 5 (1): 25-34.

Schlüsselfunktion 1 = Transportfunktion

3 carnitinabhängige Enzyme
katalysieren den Translokationsprozess

CPT 1 = Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1



Aktivierte Fettsäure = Acyl-CoA + L-CARNITIN

Carnitin-AcylcarnitinTranslokase

Transportiert langkettiges Acylcarnitin durch die innere
Mitochondrienmembran zur Fettverbrennung

CPT 2 = Carnitin-Palmitoyl-Transferase 2

Rückreaktion von Acylcarnitin zu **Acyl-CoA** und **CARNITIN**

Schlüsselfunktion 2 = Pufferwirkung

auf das Verhältnis

Acetyl-CoA + freies CoA



Acetylreste werden von Acetyl-CoA auf

L-CARNITIN

übertragen = **Acetylcarnitin**



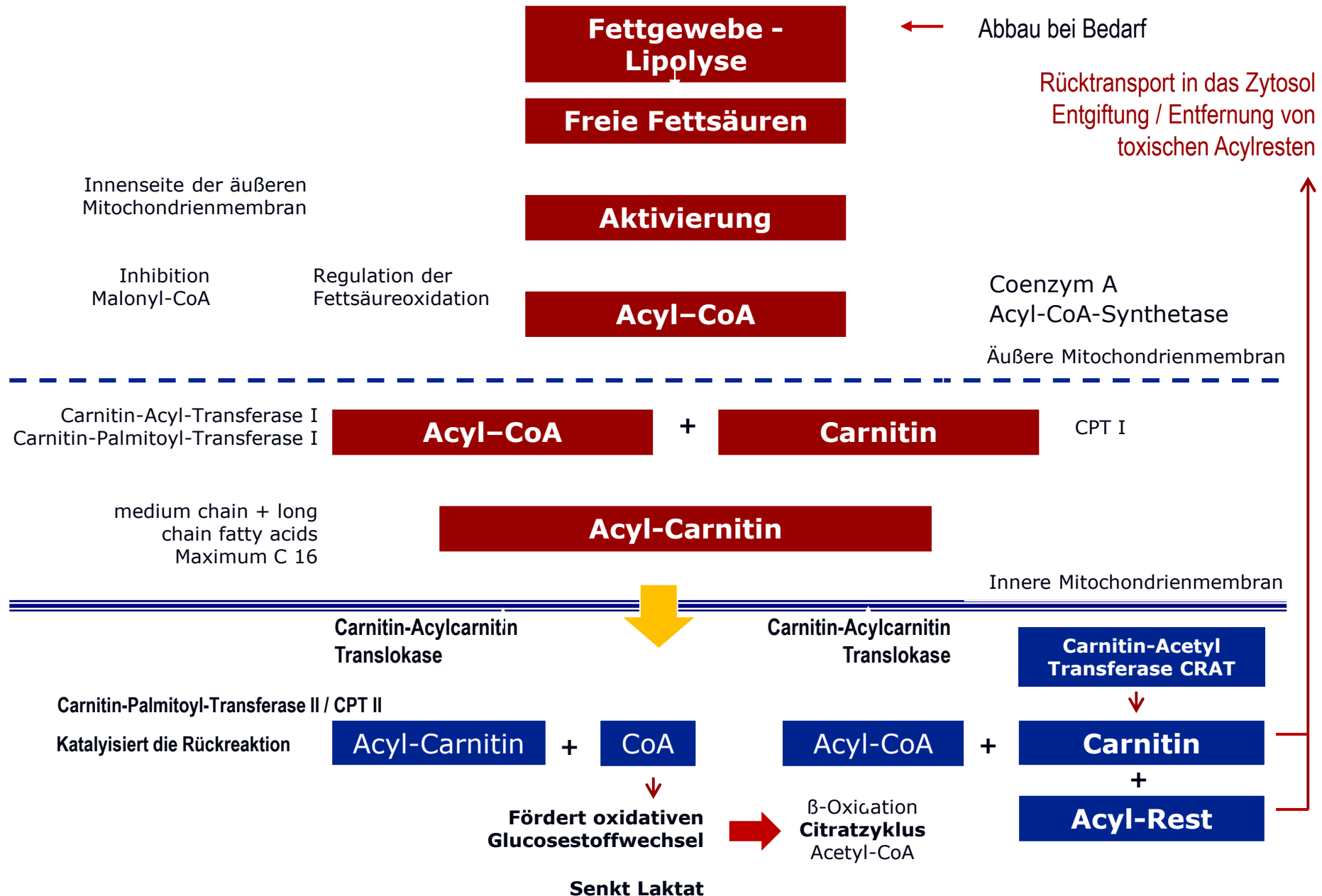
Acetylcarnitin verlässt die Mitochondrien / Zellen

Ausscheidung über die Nieren

Optimierung aerober Glucosstoffwechsel

durch jetzt wieder freies **CoA**

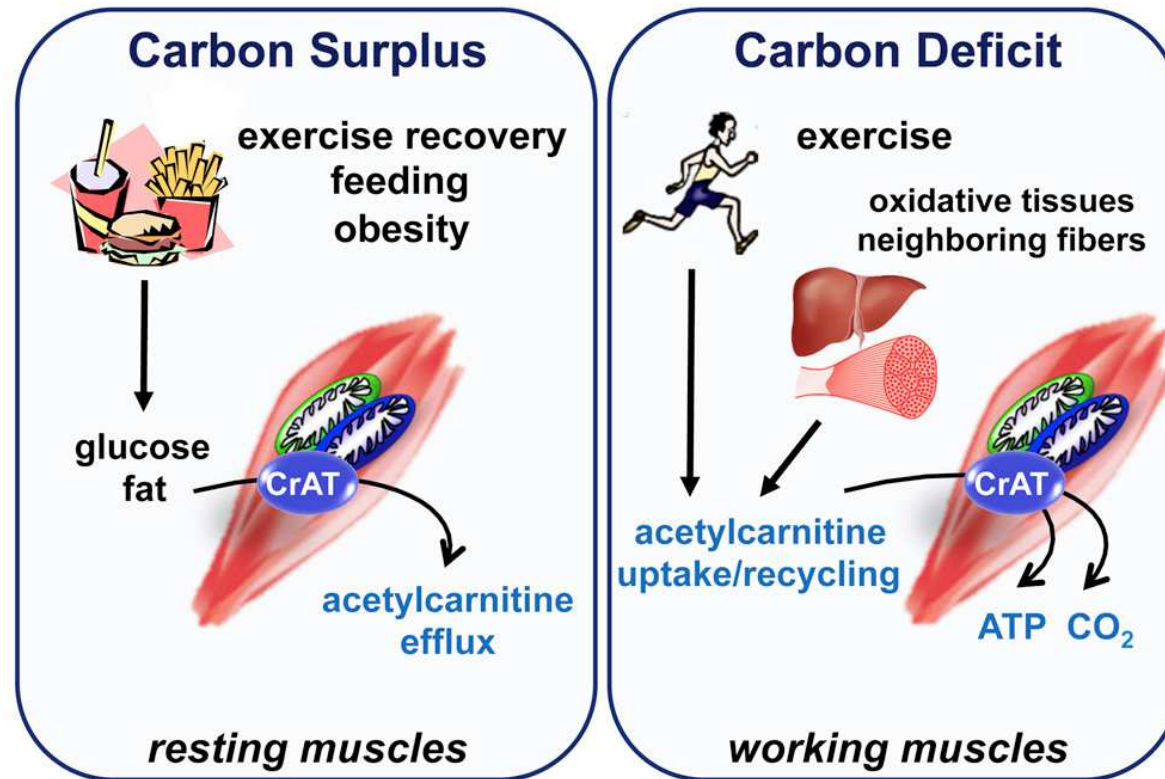
Das Carnitin – Shuttle - System



Pufferwirkung L-CARNITIN

Acetyl-CoA + freies CoA

CrAT-mediated Acetyl Group Buffering



- Prevents acetyl-CoA accumulation
- Enhances mitochondrial function
- Improves glucose control

- Prevents acetyl-CoA deficit
- Enhances muscle bioenergetics
- Improves exercise performance

Carnitin-Carrier-System der Mitochondrien

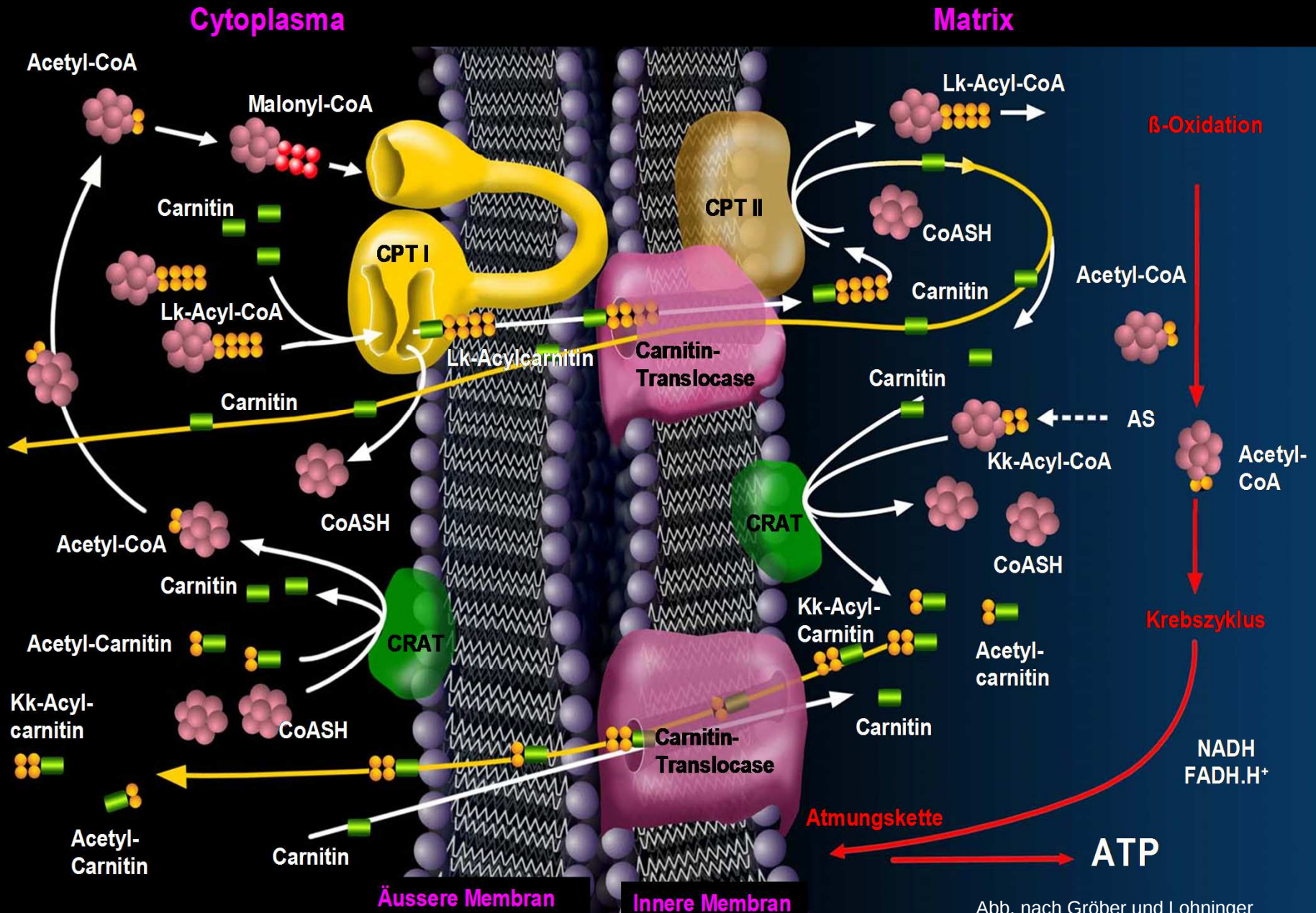


Abb. nach Gröber und Lohninger

L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

Diagnostik Carnitinmangel

Ursachen Carnitinmangel



Unzureichende Zufuhr,
vegane / vegetarische Ernährung
Lebererkrankungen / Krebserkrankungen
Medikamentöse Interaktionen / Zytostatika
Mitochondriale Enzymdefekte
Durchfall, Diurese oder Hämodialyse
Langzeitbelastungen Ausdauersport
vermehrte Ausscheidung via Niere

Diagnose Carnitinmangel

Laboruntersuchung aus dem Serum
Quotient verestertes Acyl-Carnitin zu freiem L-Carnitin
AC / FC Quotient = > 0,4 = Carnitinmangel

L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

Primärer systemischer Carnitinmangel SPCD

Epidemiologie

1 zu 20 000 Europa

Ursache

Mutationen im SLC22A5-Gen / 5q23.3

Gen kodiert für Plasmamembran – Carnitin – Transporter **OCTN2**

Klinik

Hypoglykämie / Unterzucker, Muskelhypotonie,

Myopathien, Kardiomyopathie

Ursache

Gestörte Fettsäureverbrennung (β -Oxidation) in den Mitochondrien

L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

Idiopathische entzündliche Myositis

Heute werden neue Erkenntnisse zur **Pathogenese**, zu den **Autoantikörpern**, der **Beteiligung verschiedener Organe** mit in die Diagnose einbezogen.

Es werden daher **sechs Entitäten** voneinander unterschieden:

Dermatomyositis

Polymyositis

Autoimmun vermittelte nekrotisierende Myositis

Anti-Synthetase-Syndrom-assoziierte Myositis

Einschlusskörpermyositis

Erworbene Myopathien / Myositiden:

immunogen

z.B. Polymyositis, Dermatomyositis,
Einschlusskörpermyositis, Overlap-Syndrome

erregerbedingt

Coxsackie-, Influenza-, Echo-, Epstein-Barr-Viren

toxische Myopathien

medikamentös-toxisch z.B. Statine, serotonerge
Substanzen, Amiodaron, andere exogene Toxine wie
Alkohol, Heroin, Kokain

Critical-Illness-Myopathien

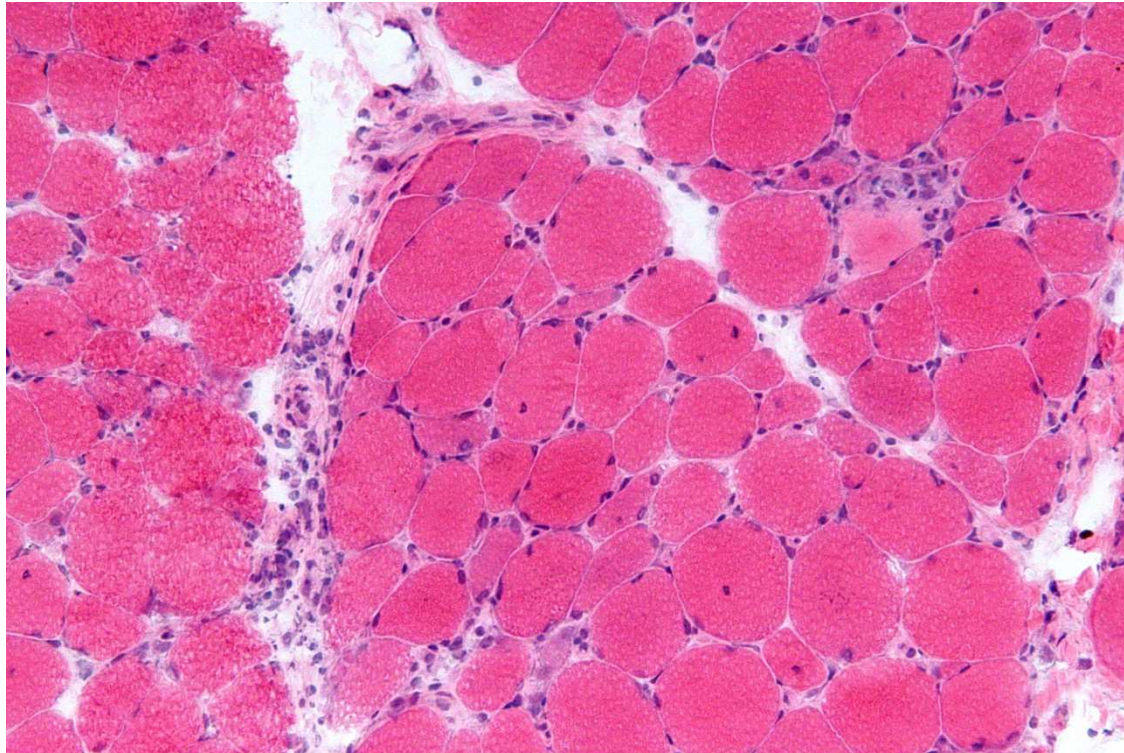
endokrine Myopathien

bei Schilddrüsenfunktionsstörungen, z.B. thyreotoxische
Myopathie, hypothyreote Myopathie, bei
Nebennierenrindenfunktionsstörungen etc.

Idiopathische entzündliche Myositis

Der heterogenen Gruppe der idiopathischen entzündlichen Myopathien werden unterschiedliche **systemische Autoimmunerkrankungen** zugeordnet.

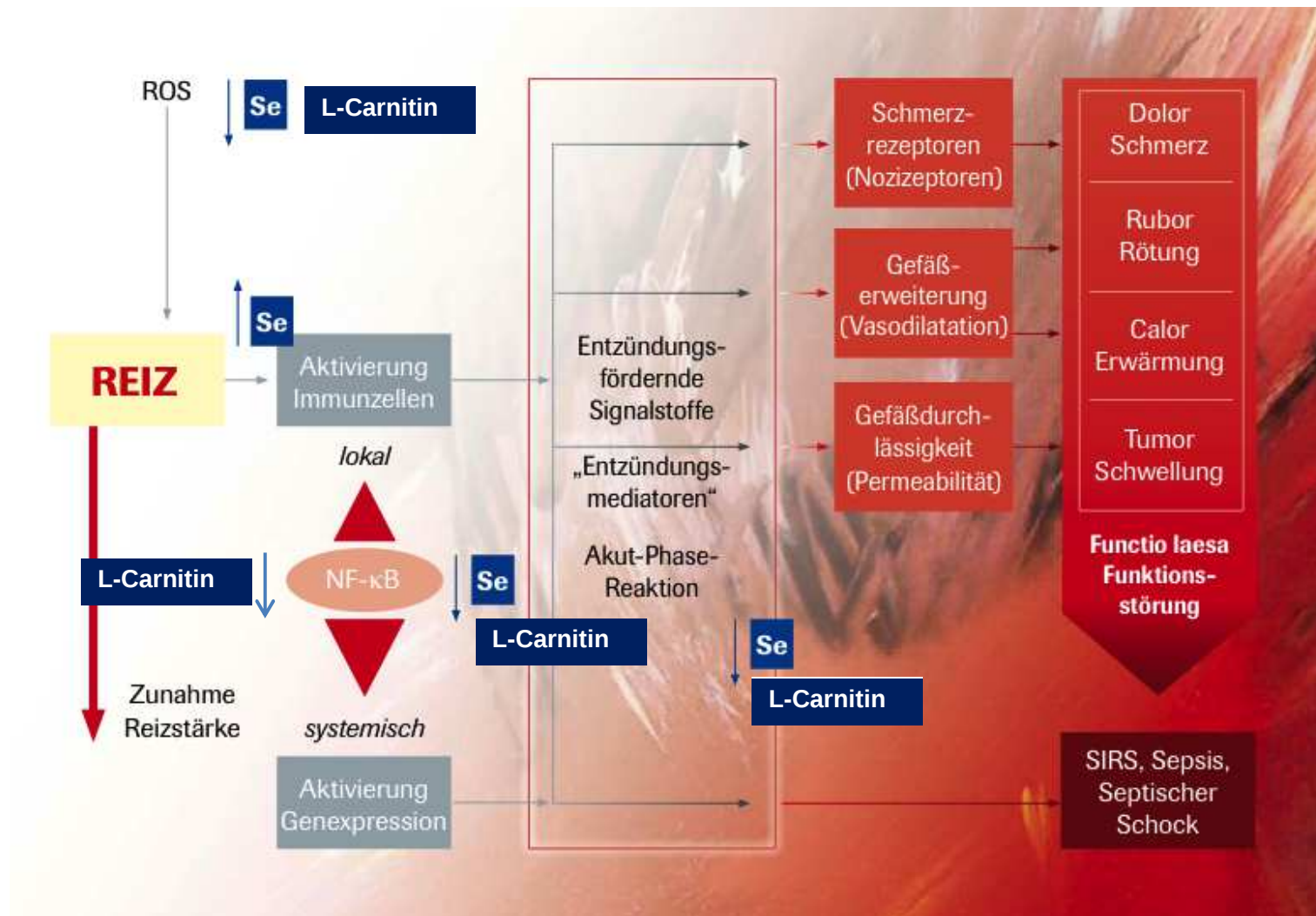
Im Vordergrund stehen **entzündliche Veränderungen** der Muskulatur.



Kallinich, T. (2014) Idiopathische entzündliche Myopathien. In Hoffmann G., et al. Pädiatrie. Springer, Berlin, Heidelberg

Inflammation / Entzündung

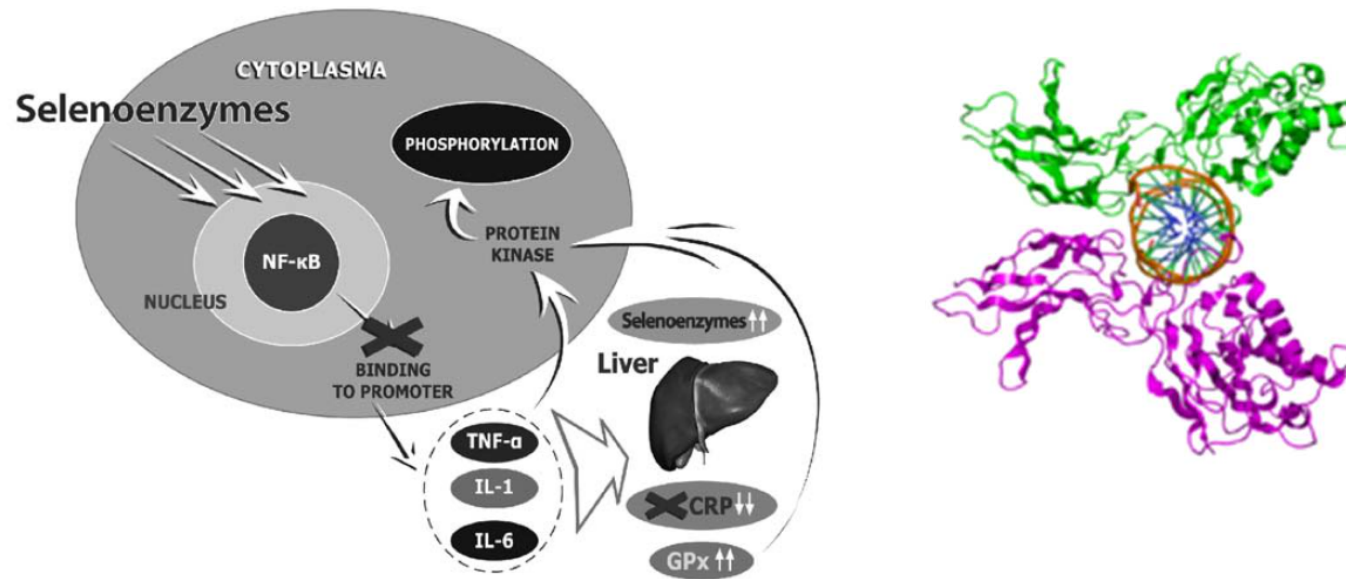
Physiologische Abläufe / Entzündungskaskade



L-CARNITIN

Physiologische Funktionen / Entzündungshemmung

L-CARNITIN und Selen hemmen NF-KappaB,
den zentralen Entzündungsfaktor



Propionyl-L-Carnitine Reduces Proliferation and Potentiates Bax-related Apoptosis of Aortic Intimal Smooth Muscle Cells by Modulating Nuclear Factor-κB Activity*
Augusto Orlandi

Duntas, L.H.: Selenium and Inflammation: Underlying Anti-inflammatory Mechanisms.
Hormone Metab. Res. 41: 443 – 447 (2009), Wikipedia commons

anti-entzündliche Strategien

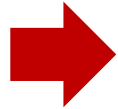


Lebensstil

Sport / Bewegung

Ernährung / Ernährungsberatung

Rekonstitution / Modulation Mikrobiom



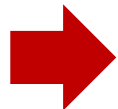
Mikronährstoffe

L-CARNITIN

Natriumselenit

alpha-Liponsäure

Omega-3-Fettsäuren



Sekundäre Pflanzenstoffe

Curcumin

Quercetin

Boswellia-Säuren

Cannabinoide

L-Carnitin und Inflammation

Haghighatdoost F, **The effect of L-carnitine on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.**

Eur J Clin Pharmacol. 2019 Mar 26. doi: 10.1007/s00228-019-02666-5

Review / Metaanalyse = 13 RCTs

L-Carnitin reduziert die Level von Entzündungsmediatoren wie **Interleukin 6, TNF-alpha und CRP.**

Fortin G, **L-carnitine, a diet component and organic cation transporter OCTN ligand, displays immunosuppressive properties and abrogates intestinal inflammation.** Clin Exp Immunol. 2009 Apr;156(1):161-71. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03879.x. Epub 2009 Jan 23.

L-Carnitin verminderte die pathologische Aktivität von Dendritischen Zellen und CD4-T-Helferzellen. Die Entzündungsmediatoren **Interleukin 1 beta und Interleukin 6** wurden heruntergeregelt. In diesem Tiermodell wurde auch eine protektiver Effekt von L-Carnitin auf die chemisch induzierte Colitis nachgewiesen. **L-Carnitin zeigte ausgeprägte ant-inflammatorische Effekte.**

L-Carnitin / Option bei Myositis?

... eine kleine Literatur-Recherche

Arenas J, **Abnormal carnitine distribution in the muscles of patients with idiopathic inflammatory myopathy.** Arthritis Rheum.1996, Nov;39(11):1869-74.

13 Patienten (6m/7w) mit idiopathischer inflammatorischer Myopathie. Messung von **L-Carnitin** und **Enzymen der Atmungskette** in Muskel-Biopsien, ergab L-Carnitin-Mangel und mitochondriale Dysfunktion bei **ausgeprägter Inflammation.**

Campos Y, **Respiratory chain enzyme defects in patients with idiopathic inflammatory myopathy.** Ann Rheum Dis.1995 Jun;54(6):491-3.

3 Patienten mit inflammatorischer Myopathie zeigten **Defekte in den Enzymkomplexen der Atmungskette** sowie einen **Carnitin-Mangel.** Diese Konstellation kann mit einer inflammatorischen Myopathie einhergehen.

Ältere Publikation aus dem Jahr 1996!

L-Carnitin / Option bei Myositis?

... eine kleine Literatur-Recherche

Mancuso M, **An "inflammatory" mitochondrial myopathy. A case report.** Neuromuscul Disord. **2013** Nov;23(11):907-10.

Falldarstellung eines erwachsenen männlichen Patienten mit respiratorischer Insuffizienz. Diagnose = **mitochondriale Myopathie**. Exzellentes Ansprechen auf **Immunglobuline** und Gabe von **L-Carnitin**.

D'Antona G, **Creatine, L-carnitine, and ω 3 polyunsaturated fatty acid supplementation from healthy to diseased skeletal muscle.** Biomed Res Int. 2014;2014:613890. doi: 10.1155/2014/613890. Epub **2014** Aug 28.

L-Carnitin bietet **antioxidativen** Schutz vor mitochondrialer Dysfunktion, z.B. bedingt durch Entzündungen. L-Carnitin kann als supportives Element bei sekundärem Mangel und eingeschränkter **β -Oxidation** und **oxidativem Stress** auch bei entzündlichen Myopathien sinnvoll eingesetzt werden.

L-Carnitin / Option bei Myositis?

Zusammenfassung

Der **supportive Einsatz** von L-Carnitin bei inflammatorischer Myositis ist ein sinnvoller Ansatz.

Mehrere kleine oder präklinische Publikationen beschreiben eine ausgeprägte **oxidative Belastung** sowie einen sekundären Mangel an **L-Carnitin**.

Häufig liegt gleichzeitig und begleitend eine **mitochondriale Dysfunktion** mit Defekten von **Enzymen der Atmungskette** vor.

L-Carnitin verfügt über ausgeprägte **anti-inflammatorische Eigenschaften**, auch direkt als Scavenger / Radikalfänger.

Leider ist die **Datenlage / Evidenz** für den klinischen Einsatz **sehr gering**. Es existieren keine aktuellen randomisierten, placebokontrollierten klinische Studien. Der Therapieversuch ist also **momentan** immer noch **experimentell**.

L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

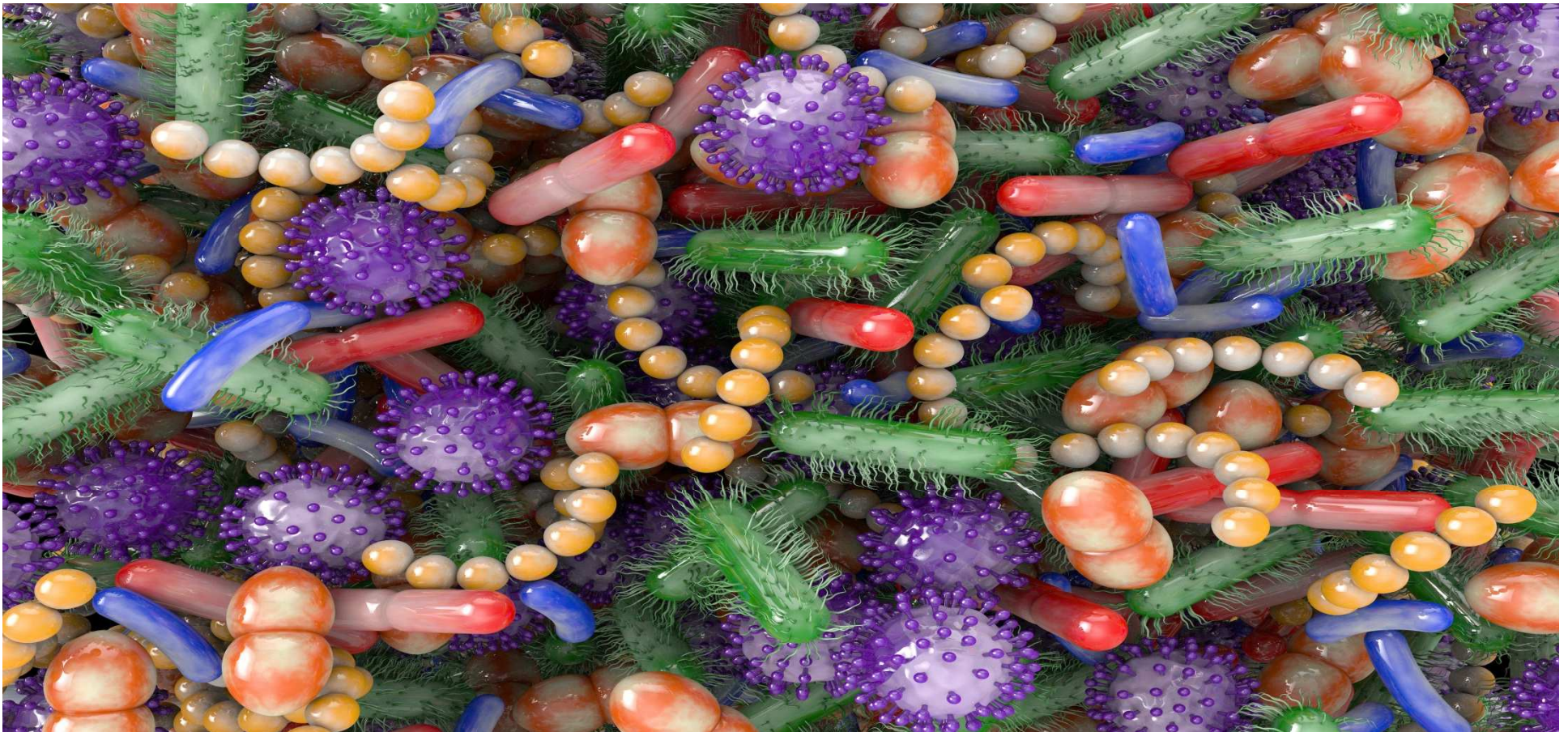
L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

Die Rolle des Mikrobioms bei Myositiden?



Die Rolle des Mikrobioms bei Myositiden?

The Microbiome in Connective Tissue Diseases and Vasculitides: An Updated Narrative Review, Rossella Talotta, J Immunol Res. 2017; 2017

Zahlreiche Studien beschreiben eine **wesentliche Rolle** eines **veränderten Mikrobioms** bei der Entstehung von zahlreichen immunogen / entzündlich induzierten Bindegewebserkrankungen

Es gibt keine einzige Untersuchung zur Rolle des Mikrobioms bei idiopathischer entzündlicher Myositis.

Die **proentzündlichen Auswirkungen** eines veränderten Mikrobioms, mit hohen Werten von **TNF alpha, Interleukin 6 und anderen Entzündungsmarkern**, legen eine Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung des entzündlichen immunogenen Prozesses nahe.

Leistungen des intestinalen Mikrobioms

Stimulation / Modulation Immunsystem, systemisch und lokal

MALT = Mukosa-assoziiertes Immunsystem /

GALT = Gut assoziiertes IS

Vitamin-Synthese

Vitamine B1, B2, B6 und B12 / Vitamin K

Abbau schwer (nicht) verdaulicher Kohlenhydrate / Ballaststoffe

Dadurch Produktion kurzkettiger Fettsäuren (SCFA)

Ernährung der Darmepithelzellen

Förderung der Darmperistaltik durch SCFA

Schleimhautprotektion und **Anti-Inflammation**

durch SCFA wie Butyrat, Propionat, Acetat

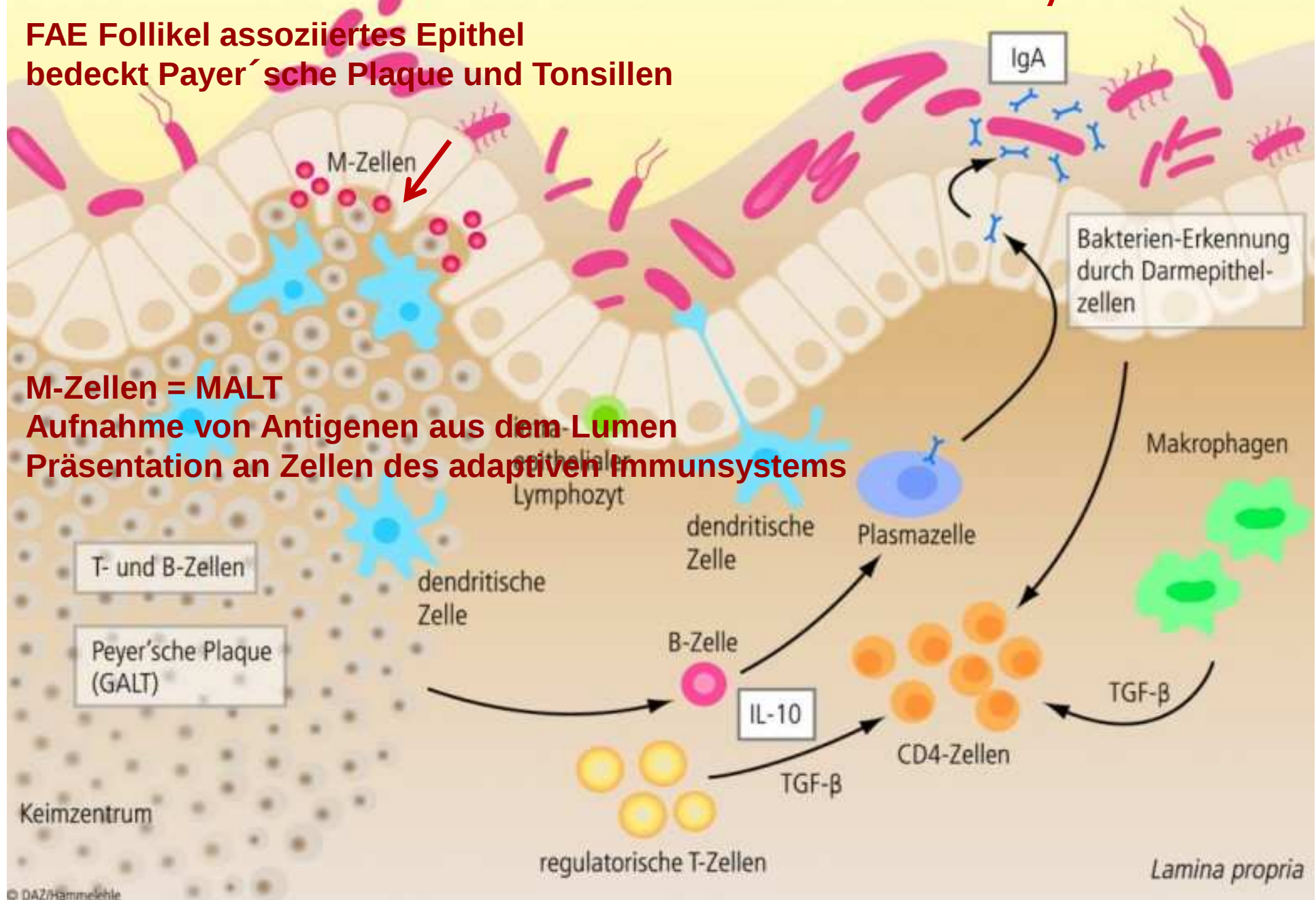
Entgiftung von Fremdstoffen / Xenobiotika

Barrierefunktion Mukosa / Kolonisationsresistenz =

slgA + Defensine

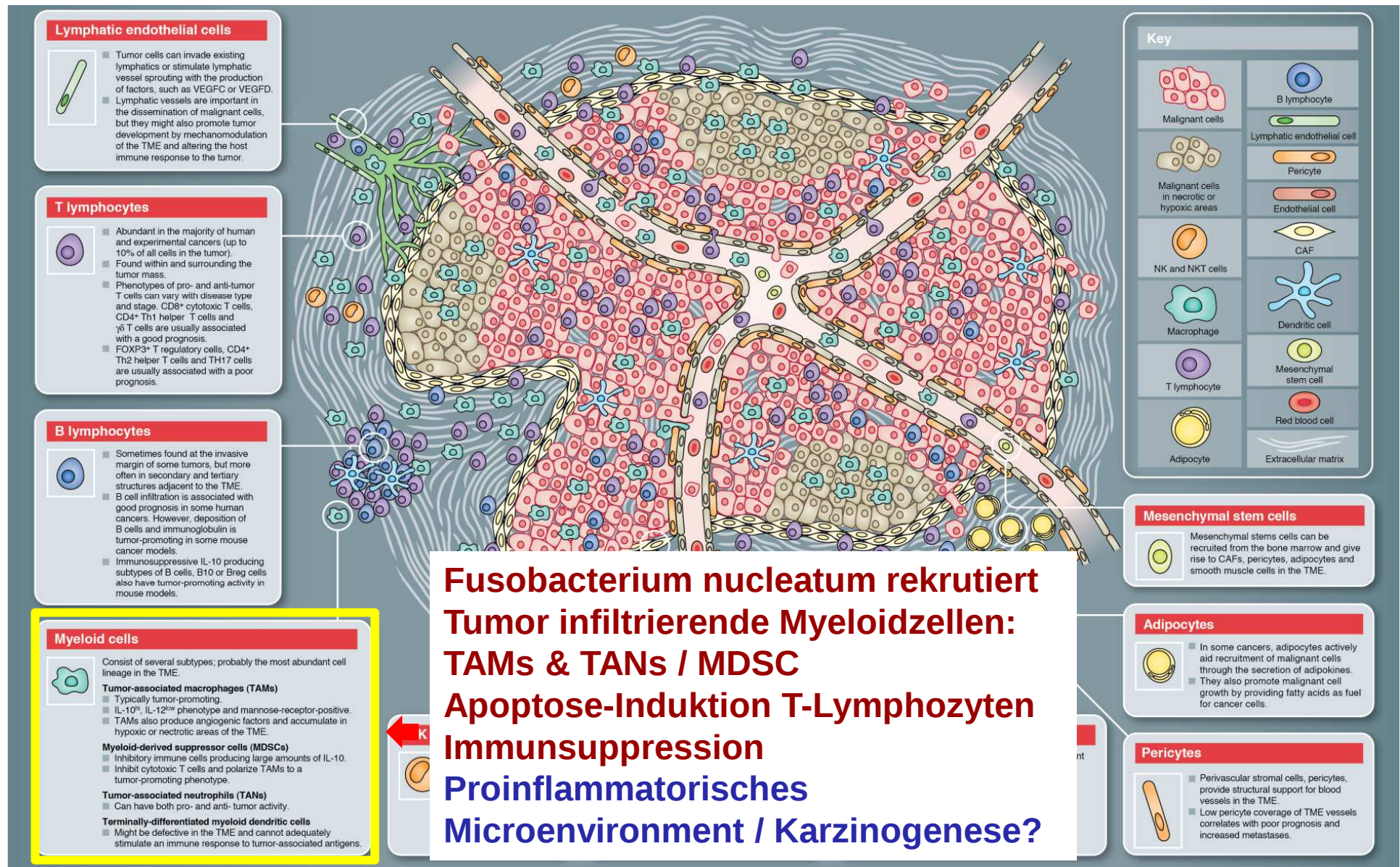
Mikrobiom und darmassoziiertes Immunsystem

**FAE Follikel assoziiertes Epithel
bedeckt Payer'sche Plaque und Tonsillen**



**M-Zellen = MALT
Aufnahme von Antigenen aus dem Lumen
Präsentation an Zellen des adaptiven Immunsystems**

Microbiome and inflammatory Tumor Microenvironment



Kostic AD, *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune-microenvironment, *Cell Host & Microbe*, 10/2016

Kurzer Fokus auf Inflammation und Immunseneszenz

Immunseneszenz



Altern des Immunsystems

Rückbildung Thymusdrüse

Rückgang naiver T-Lymphozyten

Dominanz Effektorzellen

Vermehrte inflammatorische Zytokine



B-Lymphozytenreifung + Antikörperproduktion



Chronische systemische Inflammation

Inflammation und Immunseneszenz

... ähnliches immunologisches Muster
auch bei entzündlicher Myositis wie **sIBM**

Dominanz Effektorzellen / T-Helferzellen

Invasion zytotoxischer T-Lymphozyten

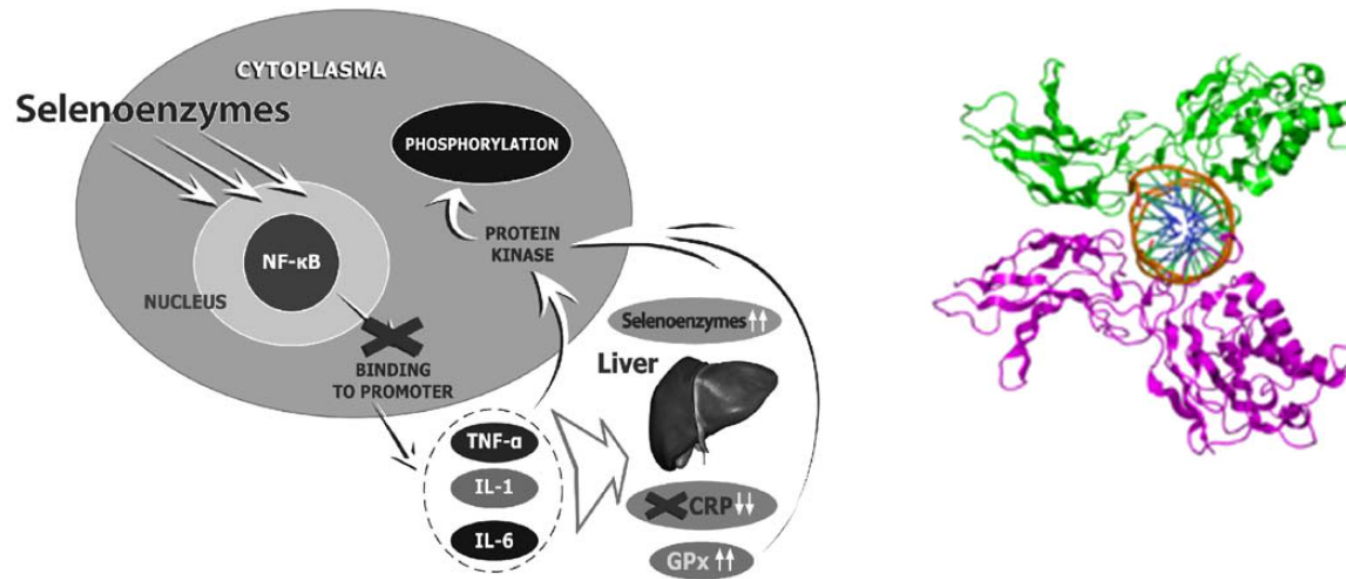
Hohe Expression inflammatorischer
Zytokine

NFkappaB Aktivierung in Muskelfasern

L-CARNITIN

Physiologische Funktionen / Entzündungshemmung

L-CARNITIN und Selen hemmen NF-KappaB,
den zentralen Entzündungsfaktor



Propionyl-L-Carnitine Reduces Proliferation and Potentiates Bax-related Apoptosis of Aortic Intimal Smooth Muscle Cells by Modulating Nuclear Factor-κB Activity*
Augusto Orlandi

Duntas, L.H.: Selenium and Inflammation: Underlying Anti-inflammatory Mechanisms.
Hormone Metab. Res. 41: 443 – 447 (2009), Wikipedia commons

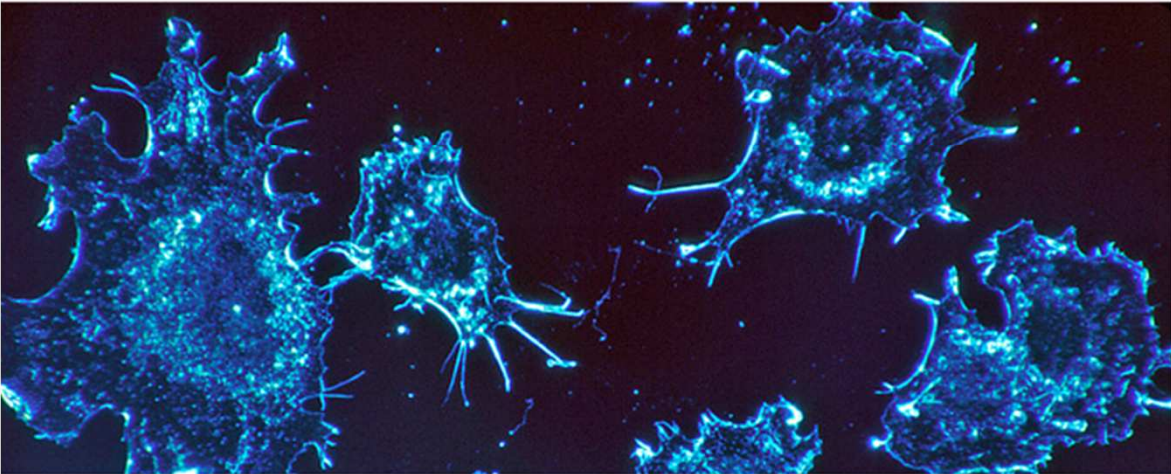
Altern / Inflammation / Zell-Seneszenz chronisch entzündliche Erkrankungen / Krebs

**DocCheck News**
Die krieg ich, die mach ich.

[News](#) [Newsthemen](#) [Autoren](#) [Blogs ▾](#) [Services ▾](#)

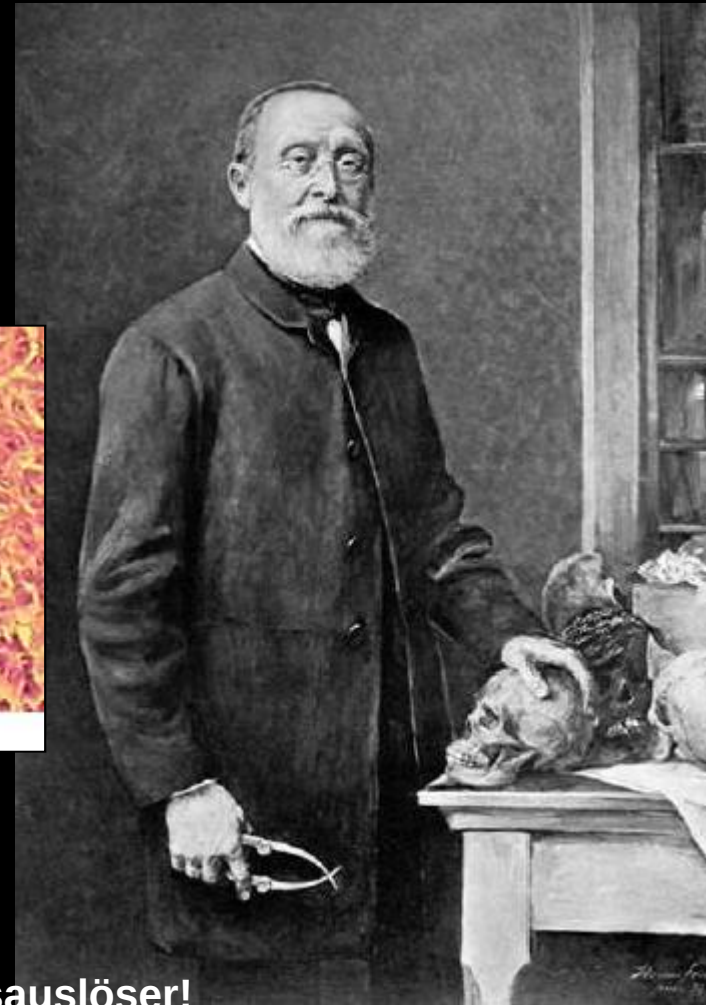
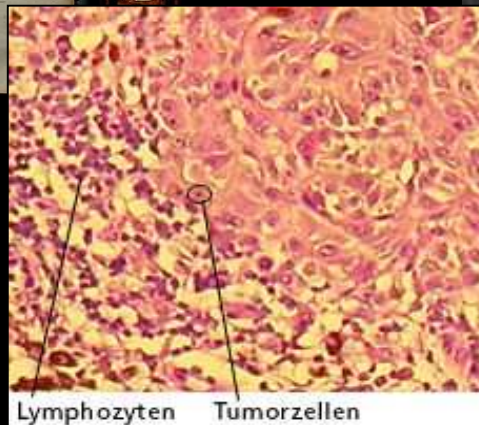
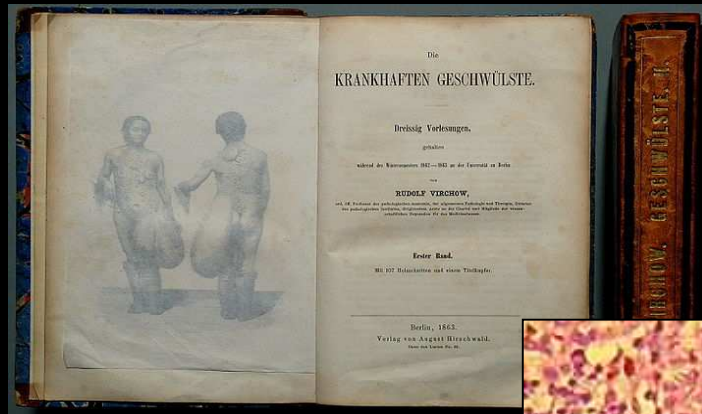
[Home](#) > [Onkologie: Am Anfang war die Entzündung](#)

Onkologie: Am Anfang war die Entzündung



12. Februar 2018  [Teilen](#)

Anomalien im Erbgut lösen Krebs aus – so lautet seit 100 Jahren das Paradigma von Forschern und Onkologen. Diese Theorie ist laut Kritikern überbewertet. Entzündungen spielen eine stärkere Rolle als bislang vermutet. Wurde zu lang in die falsche Richtung geforscht?



Rudolf Virchow

13. Oktober 1821 - 5. September 1902

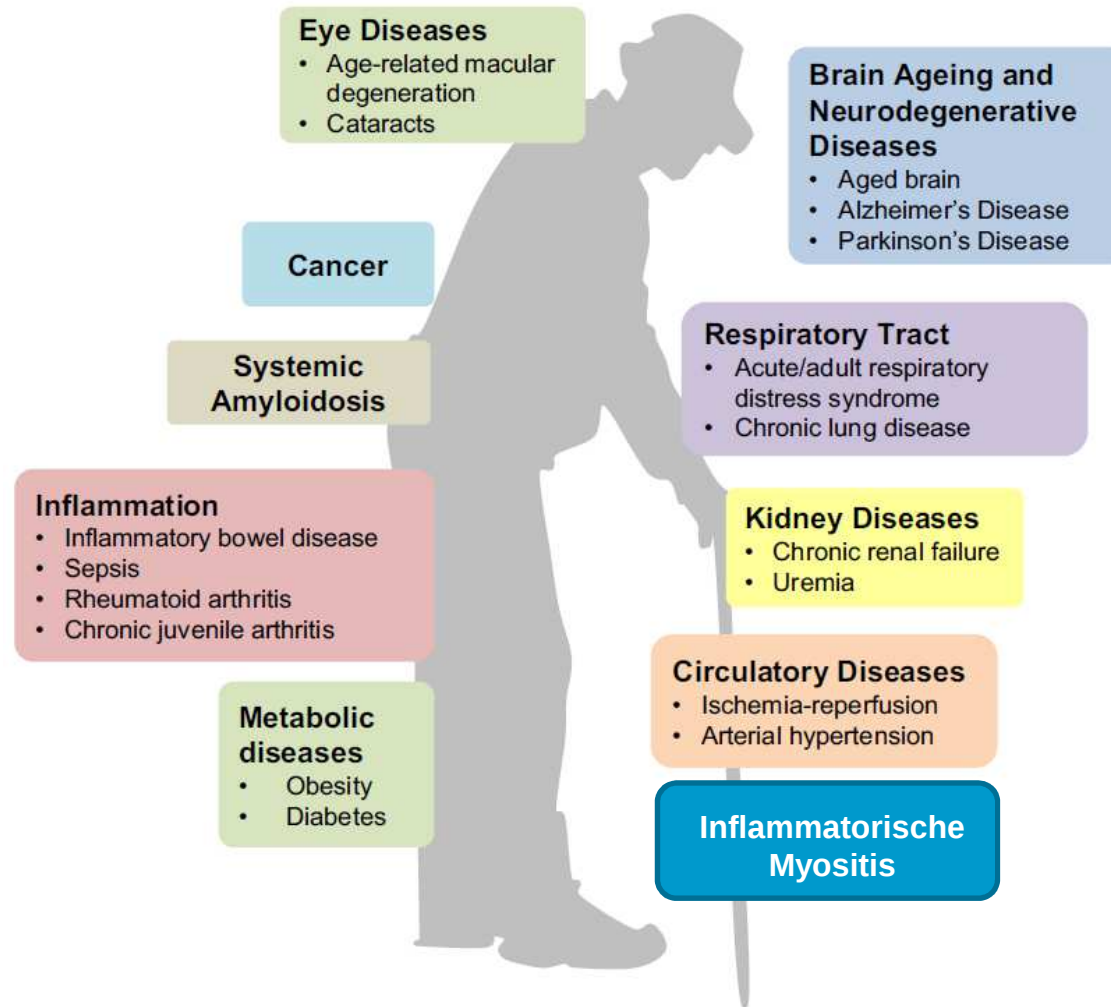
1864 Chronische Entzündungsprozesse als Krebsauslöser!

Rudolf Virchow (1821 - 1902): *Die krankhaften Geschwülste. Dreissig Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862/1863.* A. Hirschwald, Berlin 1863-1865. 3 Bände. -

http://commons.wikimedia.org/wiki/Rudolf_Virchow, Hanns Fechner, 1891 - www.stadt-zuerich.ch; Stadtsptal Trümli, Dermatologie, Melanom

... ein kleiner Ausflug in die Immunologie und Seneszenz

Erkrankungen mit proinflammatorischer Pathophysiologie



Höhn, A., et al.: Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. Redox Biol. 11: 482 – 501 (2017)

Altern / Aging folgt den Stoffwechselwegen der Entzündung!

AN UNSOLVED PROBLEM OF BIOLOGY

By

P. B. MEDAWAR

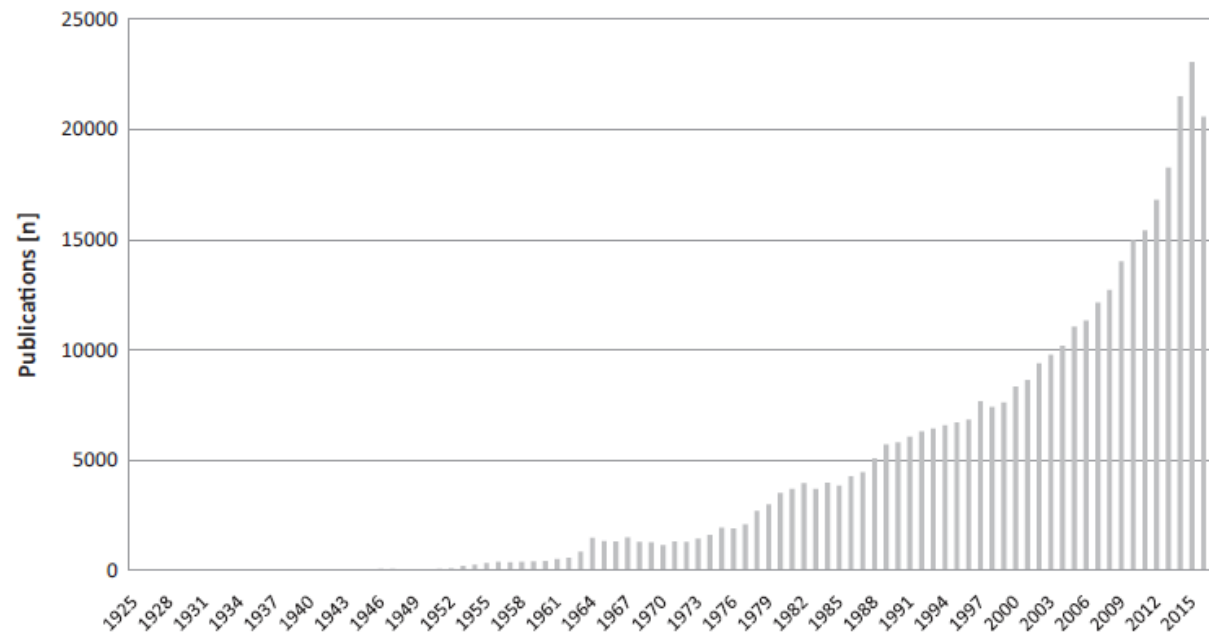
JODRELL PROFESSOR OF ZOOLOGY
AND COMPARATIVE ANATOMY IN THE
UNIVERSITY OF LONDON

*An Inaugural Lecture
Delivered at University College London
6 December 1951*

FIRST PUBLISHED 1952
PRINTED FOR UNIVERSITY COLLEGE LONDON
BY WESTERN PRINTING SERVICES LTD BRISTOL
MADE IN GREAT BRITAIN

PUBLISHED FOR THE COLLEGE
BY H. K. LEWIS & CO LTD LONDON

Publications per year related to "aging" on PubMed

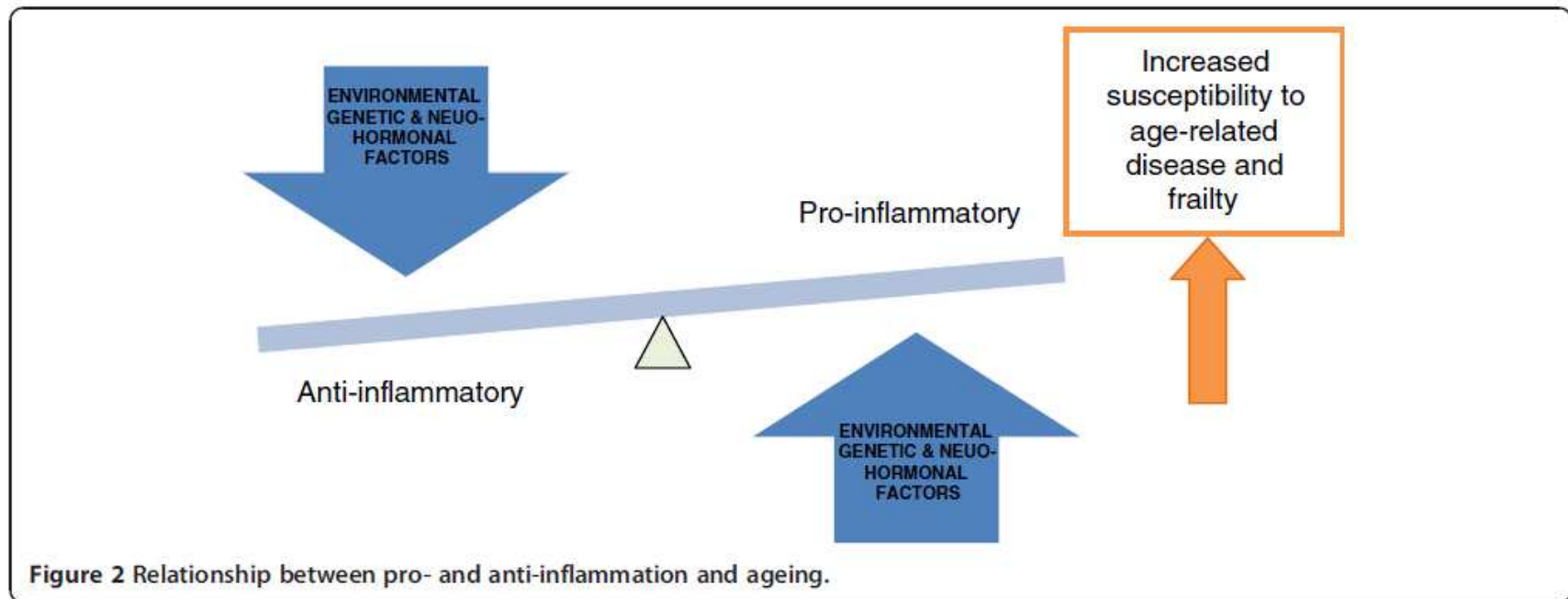


Höhn, A., et al.: Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. Redox Biol. 11: 482 – 501 (2017)

Altern / *Inflammaging* / Inflammation / Zunahme entzündlicher Erkrankungen und Krebs

Kunstwort „Inflamm-Aging“ ist identisch mit Tumorprogression und Anfälligkeit für chronisch entzündliche Erkrankungen

Inflammaging refers to „a global reduction in the capacity to cope with a variety of stressors and a concomitant progressive increase in pro-inflammatory status as major characteristics of the aging process.“

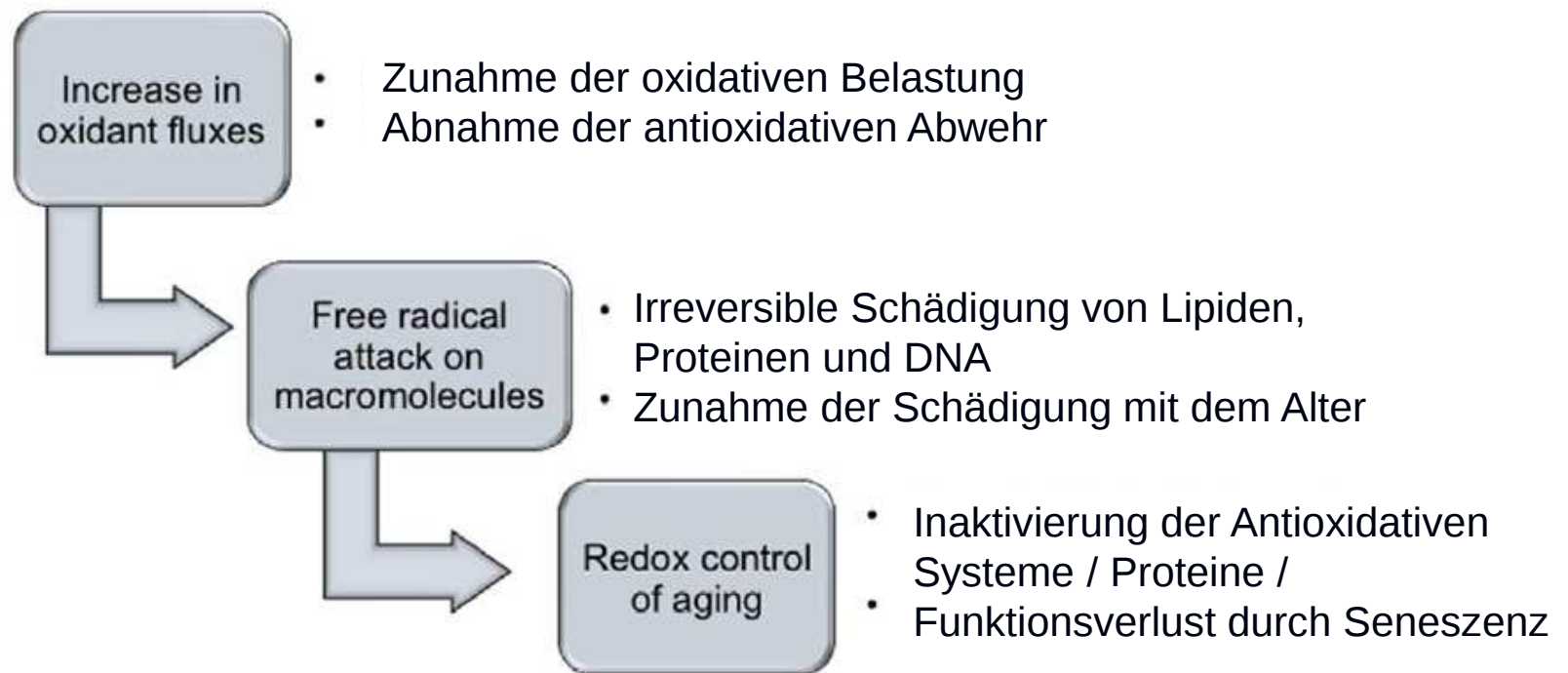


Baylis, D., et al.: Understanding how we age: insights into inflammaging.
Longevity & Healthspan 2: 8 (2013)

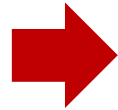
Altern / Inflammaging

Zunahme entzündlicher Erkrankungen und Krebs

Antioxidanzien = Nachschub für das antiinflammatorische Reparatur-System



Antioxidanzien / Nachschub für das antiinflammatorische Reparatur-System

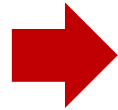


Lebensstil

Sport / Bewegung

Ernährung / Ernährungsberatung

Rekonstitution / Modulation Mikrobiom



Mikronährstoffe

L-CARNITIN

Natriumselenit

alpha-Liponsäure

Omega-3-Fettsäuren



Sekundäre Pflanzenstoffe

Curcumin

Quercetin

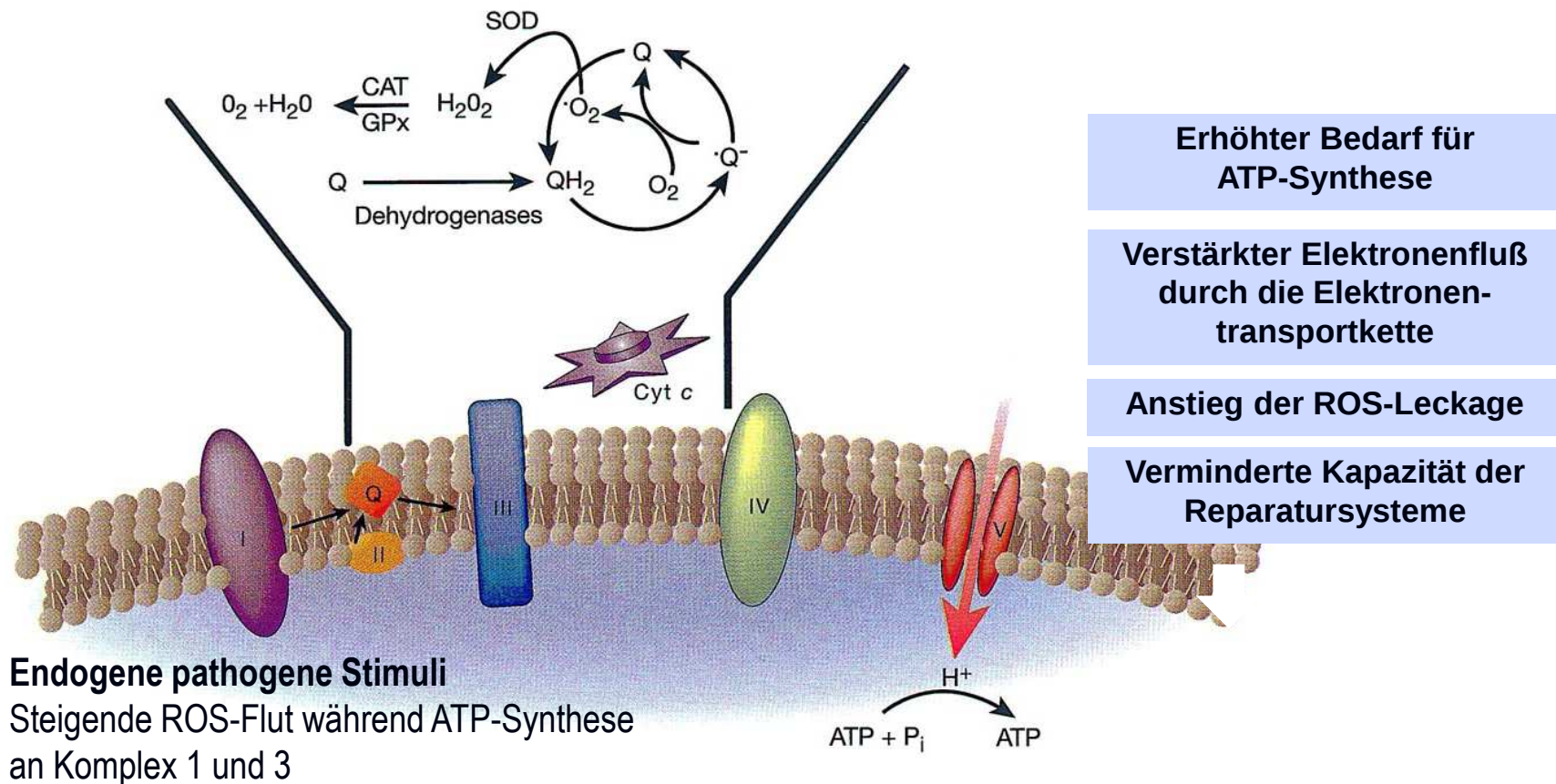
Boswellia-Säuren

Cannabinoide

Altern / Inflammaging

Zunahme chronisch entzündlicher Erkrankungen und Krebs

Zunahme Sauerstoffradikale während ATP-Synthese an Komplex 1 und 3 der Atmungskette in den Mitochondrien



Finkel, T., Holbrook, N.J.: Oxidants, oxidative stress and the biology of aging.
Nature 408: 239 – 247 (2000)

Inflammaging: Ein Konzept etabliert sich!

750

Editorial

„Inflammaging“ – Altern als Folge von Entzündungsvorgängen

Cornel C. Sieber



Prof. Dr. Cornel C. Sieber ist Direktor des Instituts für Biomedizin des Alterns an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg und Chefarzt der Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie am Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg.

Die Frage, was **Altern** bedingt, beschäftigt die Menschen seit der Antike. So ist es nicht erstaunlich, dass es aktuell Dutzende von Theorien gibt, was sogenanntes normales Altern beeinflusst. Sicher ist, dass das genetische „Make-up“ jedes Menschen quantitativ eher ein untergeordnete Rolle spielt, wenn es um die Frage der individuellen Lebensspanne geht.

Entzündungsphänomene – ob akut oder chronisch – sind aufgrund des damit verbundenen oxidativen Stresses sicherlich mit Katabolismus und Alterungsphänomenen verbunden. Dies war denn auch der Grund, dass der Terminus „Inflammaging“ geprägt wurde, um damit quasi Altern kausal mit Entzündungsvorgängen zu verbinden [1]. Altern ist nach diesem Konzept primär Folge eines meist unterschwelligen

de **Thymusfunktion** eine zentrale Bedeutung zukommt. Eine akzelerierte Alterung der Immunfunktion und der damit verbundenen Entzündungsphänomene stützt hierbei das Konzept des „Inflammaging“, zeigt aber auch auf, dass anti-entzündliche Therapien diese Vorgänge ganz im Sinne der Betroffenen positiv beeinflussen können. Physisches Altern ist somit modulierbar, zugleich ein Wunsch wie ein Erfolg.

Im Artikel von Volkert et al. wird der Frage der Ernährung im Kontext von Demenzkrankheiten eingegangen. Es handelt sich dabei um eine kondensierte Form der kürzlich publizierten europäischen ESPEN-Leitlinien [4]. Anhand von 26 Empfehlungen wird aufgezeigt, dass der Ernährung bei den Demenzerkrankungen nicht nur eine bedeutende Rolle zukommt, sondern

„Physisches Altern ist modulierbar.“



Sieber, C.C.: „Inflammaging“ – Aging as a consequence of inflammatory processes. Dtsch. Med. Wschr. 141: 750 (2016)

Anti-Inflammatorischer Support bei entzündlichen Erkrankungen

Versorgung mit kritischen Mikronährstoffen beachten

Folsäure

Vitamin K

Vitamin C

Selen

Coenzym Q10

Zink

B -Vitamine

Vitamin A

Vitamine B 1

L-CARNITIN

Vitamine B 12

Vitamin D

Speicherkapazität ↓ Verbrauch ↑ geringe Aufnahme ↓

Mikrobiom Modulation durch gesunde Ernährung

Präbiotika / geeignete Ernährung

Unverdauliche pflanzliche Faserstoffe

Beispiel **Oligosaccharide**



Inulin

Fruktooligosaccharide = FOS

Artischocken

Chicorée, Lauch, Zwiebeln

Weizen, Roggen, unreife Bananen ...

Abbau zu kurzkettigen Fettsäure

Ernährung der Zellen Darmschleimhaut

pH-Senkung = saures Darmmilieu

intakte Darmbarriere +++

Darmmotilität +++

Inflammation ---

Mikrobiom Support

Präbiotika / geeignete Ernährung

Unverdauliche pflanzliche Faserstoffe
Beispiel **Oligosaccharide**

Galaktooligosaccharide = GOS

In hoher Konzentration in der Muttermilch

Fruktooligosaccharide

Topinambur

Schwarzwurzeln

Apfelpektin / Flohsamen / Leinsamen ...

Joghurt / Kefir

Rohes Sauerkraut

Kimtchi ...

Mikrobiom Support Intervention

Probiotika

Lebende Mikroorganismen, die dem Menschen einen Vorteil bringen, wenn sie in ausreichender Menge zu sich genommen werden.

Bakterienstämme

Laktobazillen

Bifidobakterien

Enterokokken

Escherichia coli

Hefen

Sacharomyces boulardii / cerevisiae

Vorsicht

Immunsupprimierte Patienten/innen!

Mikrobiom Support

Empfehlungen für geeignete Ernährung

Getreide und Getreideprodukte aus Vollkorn

Mindestens mindestens 30g **Ballaststoffe** / löslich : unlöslich 1:3

Mehr **pflanzliche** Lebensmittel / Frischkost

650 g Obst + Gemüse / d / mehr Gemüse als Obst

geringe Fettzufuhr

geringe Energiezufuhr / geringe **glykämische Last**

Deutliche Reduktion Fleisch – und Zuckerverzehr

Vermeidung von konservierter/verarbeiteter Nahrung

Vermeidung Convenience Food

Wenig Geräuchertes, Gepökeltes, Gegrilltes

Mikrobiom Support aus der Koreanische Küche



Integrative Onkologie im Land der Morgenstille, eine medizinische Entdeckungsreise nach Südkorea,
Stoll G, Migeod F, Wagner S, Holzhauer P, DZO 2018;50:36-45

L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

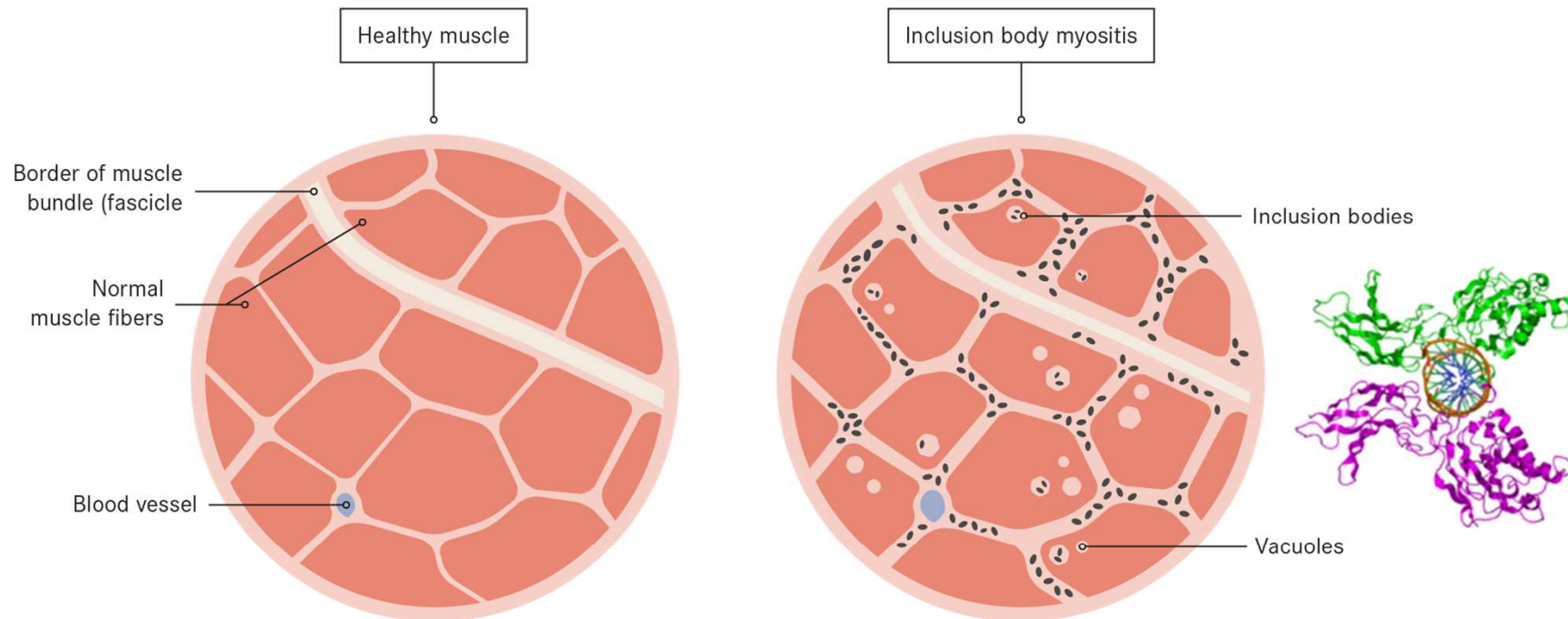
L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

Kasuistik Myositis sIBM + Komplementärmedizin



IBM is characterized by muscle fibers that contain empty, bubble-like spaces (vacuoles) and clumps of cellular material (inclusion bodies).

A recipe for myositis: nuclear factor κ B and nuclear factor of activated T-cells transcription factor pathways spiced up by cytokines

Boel De Paepe

Neuromuscular Reference Center & Department of Neurology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Kasuistik Myositis IBM + Komplementärmedizin

- 09/2006 Erstdiagnose Einschlusskörpermyositis (IBM)
mit **Dysphagie** und **Sturzneigung** als Leitsymptome
seit **2/2008 Therapie mit Immunglobulinen**
- 01/2010 Immunglobuline **Privigen** und **Octagam** im Wechsel
- 11/2011 Ausgeprägte beidseitige **Lungenarterienembolie** bei Thrombose der V.
femoralis superficialis bis V. poplitea links
Antikoagulation mit **Tinzaparin**
- 08/2016 Beginn Therapie im IOZ München, Immunglobuline KIOVIG i.v. und
komplementäre Begleittherapie mit **L-Carnitin 3 g / KI**, sowie Substitution mit
Natriumselenit und **Vitamin D**
- 02/2006 Subjektives Beschwerdebild = AZ und Kraft lassen weiter langsam nach
Soforteffekt nach **IG-Gabe** nicht so deutlich wie früher
Leitsymptome: **Dysphagie, Reflux, Schleimbildung, Schlafstörungen**

Molekulargenetische Mikrobiomanalyse

Sequenzierung isolierter Bakterien DNA

➡ **ausreichende Diversität**

➡ **Verminderte Bifidobakterien**
begünstigt endogene Infektionen
verminderte entzündungshemmende Eigenschaften

➡ **Verminderte Butyratbildner**
suboptimale Ernährung der Enterozyten
Inflammation

➡ **Nachweis Fusobakterium nucleatum**
pathogene pro-entzündliche Gattung
Risiko Kolonkarzinom?

Molekulargenetische Mikrobiomanalyse

Sequenzierung isolierter Bakterien DNA

- ➔ **Nachweis Hämophilus**
potentiell pathogenes Bakterium
- ➔ **Nachweis Histaminbildende Bakterien**
Mediator Entzündungsreaktionen +++
- ➔ **Nachweis verminderte Mucinbildende Bakterien**
verminderter Schleimhautschutz

molekulargenetische Mikrobiomanalyse

Externe Nr.		Tel: 06431 212 48 0 Fax: 06431 212 48 66		Email: Web:	
Name	Muster Stefanie	Geburtsdatum	13.08.1965	Auftrag Nr.	12345678
Vorname		Geschlecht	weiblich	Eingang am	03.07.2018
Probenentnahme am	03.07.2018 00:00	Validiert von	Thomas Gugere	Befundstatus	Endbericht
Probenmaterial	FE	Validiert am	10.07.2018	Befundstatus am	10.07.2018

Test	Ergebnis	Einheit	Nombereich	Vorwert
Stuhl Diagnostik				
Molekulargenetische Mikrobiomanalyse Midl				
Eigenschaften des Stuhls				

Farbe	braun			FE NA/ VSU
Konsistenz	breiig			FE NA/ VSU
pH-Wert	5,5		5,8 - 6,5	FE NA/ TEST9

Artenvielfalt				
Diversität	3,56		> 5,0	FE NA/ MSEQ

Die Artenvielfalt an Bakterien im Darm (Diversität) kann von Mensch zu Mensch stark variieren. Antibiotika-Gaben, Infektionen, zunehmendes Alter, eine einseitige Ernährung oder Rauchen sind Ursachen einer abnehmenden Diversität.

Grad

3

Diversität



Fusobacterium
nucleatum



Bakterienphyla (Verteilung)				
Actinobacteria	0,2	%	1,0 - 5	FE NA/ MSEQ
Bacteroidetes	60,0	%	30 - 60	FE NA/ MSEQ
Firmicutes	17,6	%	30 - 60	FE NA/ MSEQ
Fusobacteria	9,3	%	0,0 - 1,0	FE NA/ MSEQ
Proteobacteria	12,9	%	1,5 - 5,0	FE NA/ MSEQ
Verrucomicrobia	0,0	%	1,5 - 5	FE NA/ MSEQ
Sonstiges	0,0	%		FE NA/ MSEQ

Ratio				
Firmicutes/Bacteroidetes	0,29	Quotient	< 1,5	FE NA/ RECHN

Enterotyp				
Bacteroides				FE NA/ MSEQ

Das Mikrobiom des Menschen lässt sich in drei Enterotypen einteilen. Die Enterotypen bilden stabile, deutlich unterschiedliche Bakterien-Cluster mit typischen Stoffwechseleigenschaften. Enterotyp 1 ist v.a. gekennzeichnet durch hohe Bacteroides-Keimzahlen und Enterotyp 2 durch eine starke Prevotella-Besiedlung. Enterotyp 3 weist eine stark ausgeprägte Ruminococcus-Flora auf.

Enterotyp

1

Ausgeprägte
Dysbiose



Dysbiose-Index				
-----------------------	--	--	--	--

Der Dysbioseindex stellt ein Maß für Abweichungen innerhalb des Mikrobioms dar. Berücksichtigt werden alle erfassten Phyla, Gattungen und ggf. Arten, in Abhängigkeit von ihrer Relevanz.

Index

30

Labordiagnostik Inflammation / Entzündung

Interleukin 6



+++ / Inflammationsmarker

LBP



Akutphaseprotein

Lipopolysaccharid bindendes Protein

TNF alpha



Leitzytokin Entzündung

Tumornekrosefaktor alpha

Nitrotyrosin



**Oxidativer Stress +++
Nitrosativer Stress +++
Proteinschädigung**

Perox Test



A recipe for myositis: nuclear factor κ B and nuclear factor of activated T-cells transcription factor pathways spiced up by cytokines, Boel De Paepe

Konzept Komplementärmedizin

Mikronährstofftherapie

Natriumselenit 200 µg/tgl.

Vitamin D 20.000 IE / Woche

L-Carnitin 3 g tgl. / 3 g Infusion alle 2 Wochen

Ernährungsberatung / Ernährungsumstellung

Komplexe Kohlenhydrate / niedriger glykämischer Index

Ballaststoffe +++

sehr wenig Fleisch und Wurstwaren

Obst und Gemüse

Modulation Mikrobiom

Monate Präbiotikum = Omni Logic Plus

Multispecies-Probiotikum Omni Biotic 10

Apfelpektin

L – CARNITIN / MYOSITIS eine Option?

L – CARNITIN – Einführung / Historie

Grundlagen / Biologische Eigenschaften

Funktionen im Stoffwechsel

Diagnostik Carnitinmangel

Hereditäre Carnitinmangelerkrankungen

L – CARNITIN – Einsatz bei Myositiden

Die Rolle des **MIKROBIOMS** bei Myositis?

L – CARNITIN – Ein Fallbeispiel

L-CARNITIN und TMAO / Trimethylaminoxid

L-CARNITIN und TMAO

Trimethylaminoxid

Aus **L-Carnitin**, **Cholin** und **Betain** entsteht im Darm ein Stoff namens Trimethylamin (TMA), der in der Leber zu **TMAO** (Trimethylaminoxid) oxidiert wird.

Bestimmte Darmbakterien können L-Carnitin, **das aus rotem Fleisch stammt**, in die für Arterien schädliche Substanz **Trimethylamin** (später TMAO) umwandeln.

Selbst wenn **L-Carnitin-Supplemente** eingenommen wurden, bildeten **Veganer** und **Vegetarier** viel weniger TMAO als **Fleischesser**.

L-CARNITIN und TMAO

Trimethylaminoxid

Es wird immer deutlicher, dass unsere **Darmflora** eine entscheidende Rolle bei der **gesundheitlichen Wirkung der Nährstoffe** aus unserer Ernährung spielt.

Essen Patienten und/oder Sportler viel Fleisch? Dann ist zu empfehlen, dazu **viel Knoblauch** zu essen. Studien an Mäusen zeigen nämlich, dass dessen **Inhaltsstoff Allicin** die speziellen Darmbakterien **daran hindert**, TMAO zu produzieren.

Koeth R.A. et al., Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis, Nature Medicine 19, 576–585 (2013).

L-CARNITIN und TMAO

Trimethylaminoxid

Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk.
Atherosclerosis. 2013 Dec;231(2):456-61. doi:
10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.013. Epub 2013 Oct 24. Ussher JR

Fisch und Fischölsupplemente bilden neben rotem Fleisch eine Hauptquelle für TMAO. Diese haben aber **positive Effekte** auf Herz/Kreislauserkrankungen. L-Carnitin hat ebenso **positive Effekte** auf Herz/Kreislauserkrankungen durch **Optimierung des Glucose Stoffwechsels in Muskel und Herzmuskel**

L-Carnitine Supplementation Increases Trimethylamine-N-Oxide but not Markers of Atherosclerosis in Healthy Aged Women. Ann Nutr Metab. 2019;74(1):11-17. doi: 10.1159/000495037. Epub 2018 Nov 28. Samulak JJ

Orale L-Carnitin Supplementierung erhöhte **TMAO** im Serum. Es wurden aber **keine negativen Auswirkungen** auf Lipidprofil, Entzündungsmarker oder kardiovaskuläre Marker oder Ereignisse gefunden.

L-CARNITIN und TMAO

Trimethylaminoxid

The Effect of Different L-Carnitine Administration Routes on the Development of Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice.

Mol Nutr Food Res. 2018 Mar;62(5), Zhao Y,

Im Tierversuch an Mäusen wurde gezeigt, dass im Gegensatz zur oralen Aufnahme von L-Carnitin, die **subkutane** oder **intravenöse Applikation** keine erhöhten TMAO Werte mit sich brachten, da es zu keinem Kontakt mit den Darmbakterien kommt.

L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(-/-) transgenic mice expressing CETP.

Atherosclerosis. 2016 Jan;244:29-37. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.108. Epub 2015 Nov 2. Collins HL

Im Tierversuch an Mäusen wurde gezeigt, dass hochdosierte Gabe von **L-Carnitin** zu hohen **TMAO** Werten führten. Bei Mäusen mit künstlich induzierten artherosklerotischen Läsionen führten **hohe TMAO Werte** zu einem **Rückgang der Läsionen?**

L-CARNITIN eine Option bei Myositis?

L-CARNITIN entfaltet ausgeprägte anti-entzündliche Eigenschaften

L-CARNITIN optimiert den
Energiestoffwechsel der Muskeln

L-CARNITIN entfaltet ausgeprägte antioxidative Eigenschaften bei **hohem oxidativem Stress** bei Myositis

Auf gesunde und fleischarme Ernährung achten!



Wirkungsweise von L-CARNITIN auf die Zelle
eine Chance für Patienten/innen mit Myositis?

Vielen Dank!

Vortrag ab nächster Woche als PDF-Datei:

www.ioz-muenchen.de