

Sulforaphan gegen den oxidativen Stress bei Nierenkrankheiten

Die Therapie von Nierenkrankheiten konzentriert sich bisher viel zu wenig auf den oxidativen Stress, der das Fortschreiten entscheidend beeinflussen kann. Unter den pflanzlichen Antioxidantien könnte vor allem Sulforaphan dazu beitragen, den oxidativen Stress bei Nierenkrankheiten zu verringern.

Chronische Nierenkrankheiten (CKD) betreffen etwa 14 % der Bevölkerung in den USA. Die Patienten haben zusätzlich ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, das mit dem Schweregrad der CKD weiter ansteigt. Ein Hauptziel der Therapie ist die Kontrolle des Blutdrucks und der Proteinurie durch den Einsatz von Medikamenten (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker), die vor mehr als 20 Jahren eingeführt wurden. Zwar kann damit das Fortschreiten der Krankheit verzögert werden, dennoch entwickeln sich viele Fälle immer noch bis zum Endstadium und benötigen einen Nierenersatz, eine gescheiterte Prävention. Obwohl der erhöhte oxidative Stress eine wichtige molekulare Grundlage für das Fortschreiten der CKD ist, etablierte sich klinisch bisher keine Therapiemethode, die sich speziell auf den oxidativen Stress richtet. Viele Mikronährstoffe, die auf den oxidativen Stress und Entzündungen wirken, könnten eine wichtige Rolle bei der Verbesserung oder Verhinderung der CKD-Entwicklung spielen. Das schließt Phytosubstanzen ein, die über die Hochregulierung von Nrf2 (antioxidativer Transkriptionsfaktor) einen oxidativen Schutz bieten können. Dazu gehören Glucosinolate aus der Pflanzenfamilie Brassicaceae, zu denen u.a. Kreuzblütler wie Brokkoli, Blumen-, Grün- und Rosenkohl sowie Kohlrabi gehören. Eine Gruppe US-amerikanischer Forscher prüfte daher den Einfluss des oxidativen Stresses bei Nierenkrankheiten und die Rolle des Nrf2-Signalwegs. Sie analysierten die genetischen und pharmakologischen Ansätze in Tiermodellen und klinischen Studien. Daran anschließend konzentrierten sie sich auf das vielversprechende therapeutische Potenzial von Sulforaphan (SFN), einem aus Kreuzblütlern gewonnenen Isothiocyanat, das in den letzten Jahren durch seine Nrf2 aktivierende Wirkung große Aufmerksamkeit erregte und bei der Therapie von Nierenkrankheiten nützlich sein könnte.

In Studien senkte der Verzehr von Kreuzblütlern die gesamte und kardiovaskuläre Mortalität, Vorkommen von Typ 2 Diabetes, Nierenzellkarzinomen und die Mortalität bei Brust- und Lungenkrebs. Eine Beziehung zu Nierenkrankheiten wurde bisher nicht untersucht. Einige Studien zeigten jedoch die Vorteile einer pflanzlichen Ernährung, speziell von pflanzlichen Proteinen, bei CKD. Mehrere Kreuzblütler wie Rosenkohl und Brokkoli enthalten allerdings auch reichlich Kalium, dessen Ausscheidung bei fortgeschrittener CKD beeinträchtigt wird. Daher rät man den Patienten oftmals, deren Verzehr zu verringern, um die Hyperkaliämie zu verhindern. Bisher geht man davon aus, dass die positive Wirkung von Kreuzblütlern auf die Gesundheit vor allem durch den Gehalt an Sulforaphan vermittelt wird. Die Ergänzung könnte bei Menschen, die zu Hyperkaliämie neigen, nierenschützende

Wirkungen haben. Bei der Verdauung wird das Kreuzblütler-Pflanzengewebe zunächst durch den Kauprozess zersetzt. Glucoraphanin (Glucosinolat) wird dem freigesetzten Enzym Myrosinase ausgesetzt, das sich im Pflanzengewebe oder im Darm-Mikrobiom befindet, und hydrolysiert. Das setzt u.a. Glukose frei und bildet Sulforaphan. Dies ist ein relativ kleines, lipophiles Molekül, das einen Vorteil bei der Bioverfügbarkeit im Vergleich zu größeren Phytochemikalien (z.B. hydrophile Polyphenole) bietet. Humanstudien mit Vollwertkost oder Nahrungsergänzungen zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von Sulforaphan variiert und von vielen Faktoren abhängt, u. a. von der Art und dem Anteil der verzehrten Kreuzblütler und deren Reifestadium. Studien zeigten, dass Brokkoli den höchsten Glucoraphanin-Gehalt und die höchste antioxidative Kapazität aufweist. Verschiedene Teile von Brokkoli enthalten dabei unterschiedliche Glucoraphanin-Mengen und weisen daher auch verschiedene Grade an antioxidativer Wirkung auf. Brokkolisamen und -sprossen enthalten die höchste Menge an Glucoraphanin, ihre Extrakte haben eine höhere antioxidative Aktivität als Brokkoliköpfe. Die Methode, mit der Brokkoli verarbeitet und zubereitet wird, beeinflusst ebenfalls den SFN-Gehalt. Das Kochen verändert die SFN-Menge, da Hitze das Enzym Myrosinase zerstören kann, das für die Umwandlung in bioaktives SFN benötigt wird.

Sulforaphan ist einer der potentesten NRF2-Aktivatoren. Es ist z.B. bei der Induktion von NQO1 (Chinonreduktase im Zytoplasma) 13,5-fach bzw. 105-fach effektiver als Curcumin und Resveratrol. Mehrere präklinische Studien deuten darauf hin, dass SFN eine potenzielle Therapie für Nierenkrankheiten sein könnte. Studien mit Tiermodellen zeigten schützende Wirkungen von SFN in Bezug auf Nierenschädigungen und bei diabetischer Nephropathie. Man geht davon aus, dass der wichtigste Schutz über Nrf2 und die Induktion von Phase-II-Enzymen erfolgt. Es gibt jedoch noch weitere Signalwege, die von SFN beeinflusst werden könnten. In Frage kommen z.B. Cytochrom-P450-Enzyme, apoptische Signalwege, die Zellzyklus-Progression, Angiogenese und entzündungshemmende Aktivitäten. SFN wird weiter zu mehreren aktiven Metaboliten verarbeitet, zu Sulforaphan-Acetylcystein, -Glutathion und -Cystein. Die Stärke der positiven SFN-Wirkungen kann durch das vorhandene oder abwesende Enzym Glutathion-S-Transferase μ -1 (GSTM1), einem Downstream-Ziel von Nrf2, bestimmt werden. Für GSTM1 wurde eine Aktivität gegen verschiedene reaktive Aldehyde und Epoxide nachgewiesen. Beim Menschen führt eine häufigere Deletionsvariante des GSTM1-Gens (GSTM1-Null-Allel) zu einer verminderten oder fehlenden GSTM1-Enzymaktivität, was mit höheren Werten des oxidativen Stresses verbunden ist. Hohe Vorkommen dieser Variante waren in

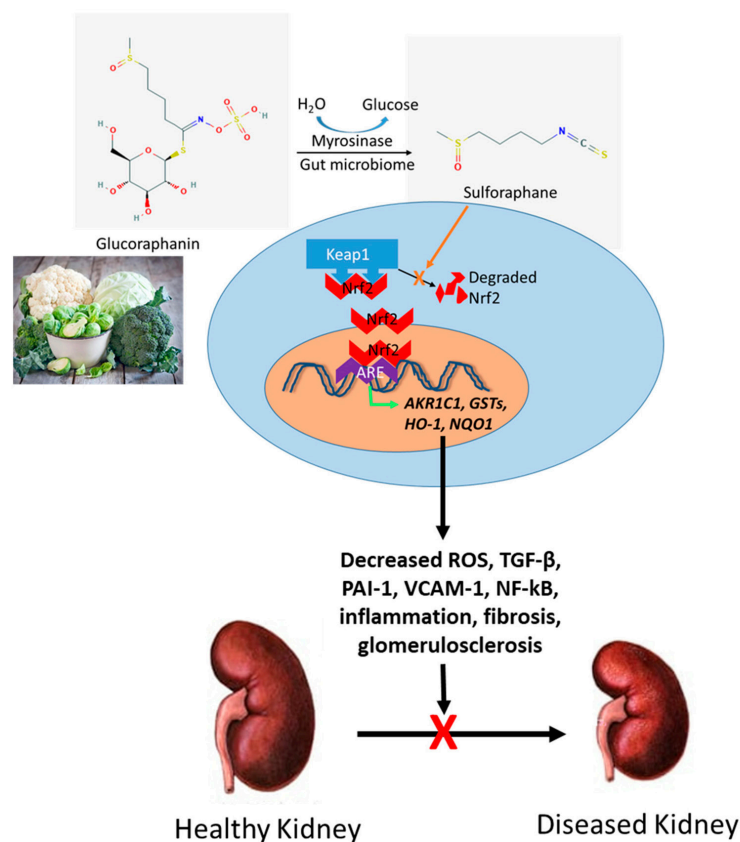
einer Studie (African American Study of Kidney Disease) mit einer schnelleren CKD-Entwicklung bei den Teilnehmern verbunden. Diese Ergebnisse wurden in der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) bestätigt. Dort ging ein hoher Verzehr von Kreuzblütlern mit einem geringeren Risiko für Nierenversagen einher. Diese Effekte waren stärker bei den Teilnehmern ausgeprägt, die homozygot für das GSTM1-Null-Allel waren. Es ist wahrscheinlich, dass die Bioverfügbarkeit von SFN durch GSTM1 beeinflusst wird.

Die Forscher ziehen das Fazit: Es gibt zunehmend mehr Nachweise, dass Sulforaphan durch die Stimulierung des Nrf2-Signalwegs ein therapeutisches Potenzial bei Nierenerkrankungen haben könnte. SFN wird zur Zeit in klinischen Studien zu Brust-, Lungen- und Prostatakrebs sowie bei Autismus und Schizophrenie untersucht. Allerdings wurde bisher keine klinische Studie durchgeführt, um die Wirkung

von SFN bei chronischen Nierenerkrankungen zu prüfen. Da SFN und seine Metaboliten von der Niere abgebaut werden, sollten Sicherheit und Wirksamkeit zunächst bei Patienten mit Nierenerkrankungen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der CKD, nachgewiesen werden. Daran anschließend sind große, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien erforderlich, um die Wirkung von SFN auf langfristige Ergebnisse wie Krankheitsprogression und Mortalität bei Patienten mit CKD zu bestimmen und um festzustellen, ob die Wirkung durch Genetik in einem präzisionsmedizinischen Ansatz modifiziert wird.

Quelle

Scott E. Liebman und Thu H. Le, *Eat Your Broccoli: Oxidative Stress, NRF2, and Sulphoraphane in Chronic Kidney Disease*. In: *Nutrients*, online 18.1.2021, doi: 10.3390/nu13010266.



Sulforaphan zielt auf den Nrf2-Signalweg, um das Fortschreiten von Nierenerkrankungen zu verhindern. Glucoraphanin in Kreuzblütlern wird durch das Enzym Myrosinase oder durch das Darm-Mikrobiom zu Sulforaphan hydrolysiert. Sulforaphan hemmt die KEAP-1-vermittelte Degradation von Nrf2, wodurch Nrf2 aus dem Zellzytoplasma in den Zellkern wandern kann, wo es an das antioxidativ reagierende Element (ARE) in den Promotorregionen der Nrf2-Zielgene bindet und dadurch deren Transkription und damit deren Aktivität erhöht. Das Ergebnis ist eine Abnahme von ROS und Faktoren, die an Entzündung und Fibrose beteiligt sind.

Vitamin C bei starker Müdigkeit durch Virus-Infektionen

Länger anhaltende Phasen von belastender Müdigkeit treten nach Infektionen häufiger auf, wie verschiedene Studien zeigten. Das gilt neuerdings auch für Long-COVID, bei dem die starke Müdigkeit zu den Hauptsymptomen gehört. Gaben von hoch dosiertem Vitamin C können vermutlich dazu beitragen, die Symptome zu verringern.

Eine starke Müdigkeit (Fatigue) tritt häufig als Symptom von schweren Krankheiten wie Krebs oder Autoimmunerkrankungen auf. Als eigenständige klinische Entität wird in diesem Zusammenhang das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS) definiert, obwohl die Symptome sehr ähnlich sind: Neben intensiver Müdigkeit berichten die meisten CFS-Patienten über Begleitsymptome wie Schmerzen, kognitive Funktionsstörungen und einen nicht erholsamen Schlaf. Eine starke Müdigkeit wird auch nach viralen und anderen Infektionen beobachtet. Das gilt aktuell auch nach COVID-19-Infektionen, wo die Müdigkeit ein Hauptsymptom des sogenannten Long-COVID-Syndroms ist. Seine Symptome können sich mit dem Post-Intensivpflege-Syndrom überschneiden, das bei Patienten nach einer Intensivpflege beschrieben wurde. Long-COVID-Symptome wurden jedoch auch bei Patienten mit einem mildereren Verlauf der Erkrankung beobachtet, einschließlich von ambulant behandelten Patienten. Bei COVID-19 handelt es sich offensichtlich um eine multisystemische Erkrankung, die durch Organ- und Gefäßdysfunktionen gekennzeichnet ist, die hauptsächlich durch Zytokinstürme und Mikroembolien verursacht werden. Vermutlich gilt dies auch für die postakute Erholungsphase. Die Häufigkeit, Art und Ursachen von Long-COVID werden derzeit intensiv erforscht. Generell gibt es für länger anhaltende Müdigkeits-Syndrome kaum wirksame Behandlungsmöglichkeiten, daher besteht ein dringender Bedarf an effektiven Therapien. In einem Review stellen zwei deutsche Forscherinnen (der Firma Pascoe und der Medizinischen Universität Rostock) die aktuellen Kenntnisse zur Pathophysiologie der Fatigue und den möglichen positiven Einfluss einer Therapie mit Vitamin C vor. Sie konzentrierten sich bei ihrer Literaturrecherche auf Studien mit intravenös verabreichtem Vitamin C und schlossen Veröffentlichungen zu oralem Vitamin C aus, das aus ihrer Sicht oft in zu niedrigen Dosen verabreicht oder in Studien oft zusammen mit anderen Substanzen geprüft wurde. In ihre Analyse bezogen sie neun klinische Studien ein, an denen 720 Patienten beteiligt waren. Die täglich verabreichten Dosen reichten von 3,5 g bis zu >75 g. Zumindest im unteren Dosisbereich entsprach dies den Vitamin C-Gaben, die auch oral verabreicht werden können.

Speziell die postvirale Müdigkeit wird mit verschiedenen Infektionskrankheiten in Verbindung gebracht (SARS-Coronavirus, Epstein-Barr-Virus, Ross-River-Virus, Enteroviren, Humanes Herpesvirus-6, Ebolavirus, West-Nil-Virus, Dengue-Virus und Parvovirus; Bakterien wie *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii* und *Mycoplasma pneumoniae*; und sogar Parasiten, wie *Giardia lamblia*). Sie rufen während des akuten Stadiums oft sehr unterschiedliche Symptome hervor. Das postvirale Erschöpfungssyndrom ist dem chronischen Müdigkeitssyndrom recht ähnlich. Interessant ist, dass es oft mit einer Infektion in einer Phase erhöhter körperlicher Aktivität oder Belastung beginnt. Dies entspricht der aktuellen Situation, in der Patienten mit Long-COVID nicht nur durch die Infektion selbst, sondern vermutlich auch durch psychischen und/oder somatischen Stress in der Lock-

down-Zeit belastet sind oder waren. In einer chinesischen Studie aus Wuhan wurden 1.733 Patienten (die Hälfte unter 57 Jahre) nach einem Aufenthalt im Krankenhaus aufgrund von COVID-19 untersucht. 63 % von ihnen litten auch sechs Monate nach der akuten Infektion noch unter Müdigkeit oder Muskelschwäche, 26 % hatten Schlafstörungen, 23 % litten unter Angstzuständen oder Depressionen. Patienten, die während ihrer Zeit im Krankenhaus schwerer erkrankt waren, hatten eine stärker beeinträchtigte pulmonale Diffusionskapazität und abnorme Manifestationen in der Thoraxbildgebung. In einer systematischen Übersicht und Meta-Analyse wurden inzwischen mehr als 50 Langzeitfolgen von COVID-19 identifiziert. Dabei traten Müdigkeit, Geruchsstörungen, beeinträchtigte Lungenfunktionen, abnormale Röntgen-/CT-Aufnahmen des Brustkorbs und neurologische Störungen am häufigsten auf. Es ist davon auszugehen, dass ebenso wie die COVID-19-Erkrankung auch die postakute Erholungsphase mit oxidativem Stress, Entzündungen und damit einem Mangel an Antioxidantien wie Vitamin C einhergeht. Bislang wurden die postinfektiösen Vitamin-C-Plasmaspiegel der betroffenen Patienten jedoch nicht untersucht. Ein Mangel ist sehr wahrscheinlich, da Infektionen mit einem hohen Verbrauch an Vitamin C einhergehen und entsprechend Defizite bei akuten Infektionen häufig sind. Das gilt besonders bei Patienten mit Pneumonie und COVID-19. Müdigkeit, Schmerzen, kognitive Störungen und depressionsähnliche Symptome sind bekannte Symptome eines Vitamin-C-Mangels. Es ist daher klinisch plausibel, dass Gaben von Vitamin C die Müdigkeit durch Beseitigung des Vitamin C-Mangels lindern könnten. Dies wirkt sich vermutlich zusätzlich auch auf neuro- und vasoprotektive Effekte aus, aufgrund der antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften von Vitamin C.

In den insgesamt neun Studien wurden die Gaben von Vitamin C in Bezug auf Müdigkeit bei Krebs, Allergien und Herpes Zoster ausgewertet. Drei der vier kontrollierten Studien beobachteten eine signifikante Abnahme der Müdigkeits-Scores in der Vitamin-C-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Vier der fünf Beobachtungs- oder Vorher-Nachher-Studien beobachteten durch Vitamin C signifikant verringerte Werte in der Müdigkeit. Andere begleitende Symptome wie Schlafstörungen, Konzentrationsschwächen, Depressionen und Schmerzen wurden ebenfalls häufig gelindert. Der oxidative Stress, Entzündungen und Durchblutungsstörungen, die eine wichtige Rolle bei der Müdigkeit spielen, werden auch bei der Long-COVID-Müdigkeit diskutiert. Daher könnten die antioxidativen, entzündungshemmenden, das Endothel regenerierende und immunmodulatorische Effekte von hochdosiertem Vitamin C eine geeignete Behandlungsoption sein.

Die Forscherinnen ziehen das Fazit: Der oxidative Stress und Entzündungen können Müdigkeit, kognitive Beeinträchtigungen, Depressionen und Schlafstörungen verursachen und aufrechterhalten. Sie

stören die Bildung und Funktionen wichtiger Neurotransmitter und der Blutzirkulation. Vitamin C ist eines der wirksamsten physiologischen Antioxidantien, das entzündungshemmende Wirkungen zeigt. Das gilt besonders, wenn es in pharmakologischen Dosen bzw. intravenös verabreicht wird. Es stellt die Endothelfunktion wieder her und ist ein enzymatischer Co-Faktor bei der Synthese verschiedener Neurotransmitter. Die Gaben von hoch dosiertem (IV-)Vitamin C zeigten in den neun Studien eine Reduktion der Müdigkeit und anderer Begleit-Symptome wie Schlafstörungen, Depressionen, Schmerzen und

kognitive Störungen. Ein Vitamin-C-Mangel wurde bei COVID-19 und anderen akuten schweren Infektionen nachgewiesen und sollte auch bei Long-COVID untersucht werden.

Quelle

Claudia Vollbracht und Karin Kraft, Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. In: Nutrients, online 31.3.2021, doi: 10.3390/nu13041154.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Crucera-SGS mit Sulforaphanen und Buffered C Powder als Vitamin C-Quelle u.a. von Thorne Research).