

14. Konferenz der GSAAM e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin e.V.



Schwerpunktthema

**Human Enhancement  
Optimierung des Menschen?**



**ABSTRACTS**

1. – 3. Mai 2014

Hilton Munich Park Hotel in München

Tagungsleitung: Univ. Prof. DDr. med. Johannes Huber

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>Human Enhancement</b> Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk, Schön Klinik Nürnberg-Fürth	3
<b>Menschheitsprojekt ‚Human Enhancement‘?</b> <b>Visionen zur Zukunft des menschlichen Körpers und ihre Kritik</b> Christopher Coenen, KIT-ITAS Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	6
<b>Nahrungsergänzungsmittel gegen Hautalterung</b> Prof. Dr. Ulrike Heinrich, Universität Witten/Herdecke	6
<b>Stammzell-basierte kardiale Regeneration</b> Prof. Dr. med. Jürgen Hescheler, Institut für Neurophysiologie, Universität zu Köln	7
<b>Metabolische Chirurgie: Indikation/Techniken/Ergebnisse</b> Prof. Dr. Uwe Hesse, Schön Klinik Nürnberg-Fürth	8
<b>Einlagerung von multipotenten Stammzellen aus der Nabelschnur: Regenerationssicherung für bestehende und zukünftige Therapiemöglichkeiten</b> Dr. Anke Hoffmann/Vita 34 AG Leipzig	8
<b>PEELINGS UND MEHR</b> <b>– Wege der minimalinvasiven Gesichtsverjüngung für die Praxis –</b> Dr. Anne Hundgeburth, Köln MZ-Kastanienhof Köln	9
<b>Telomeres and telomere biology in ageing</b> Professor Inderjeet Dokal, B,arts and The London School of Medicine and Dentistry Queen Mary University of LondonBarts Health – London (United Kingdom)	9
<b>Faszien – Mehr als Brückenbildung zu den Gelenken</b> <b>Was sich hinter der Biologie der Faszien verbirgt</b> Dr. Heike Jäger, Universität Ulm	10
<b>Mesotherapy – an innovative approach in medical skin rejuvenation</b> Dr. Britta Knoll, President of the German Mesotherapy Society, 81667 München	11
<b>Muskel – Organsystem des Energiestoffwechsels unter endokriner Steuerung</b> Dr. med. Michael Löffler, Berlin	12
<b>Telomer, Telomerase und Genpolymorphismen</b> Alain Menzel, Laboratoires Réunis, 6131 Junglinster (Luxembourg)	12
<b>Neuro-Enhancement: Chancen, Grenzen und ethische Fragen</b> Saskia K. Nagel, Institut für Kognitionswissenschaft, Universität Osnabrück	13
<b>„Molekulare Aspekte der Chronobiologie: Uhrengene, Entrainment und zelluläre Rhythmen“</b> Prof. Dr. Henrik Oster, Medizinische Klinik I, Universität zu Lübeck	14
<b>Genetik und Epigenetik der Tumorprogression</b> Eckart Wolfram Schöll MSc., 2502 Biel – Bienne (Schweiz)	15

<b>Muskel – Organ der Proteinsynthese</b> Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Spona, Praterstr. 45, 1020 Wien (Österreich)	15
<b>Optimierung der Leistungsfähigkeit durch individuelle orthomolekulare Substitution</b> Dr. Harald Stossier, Seepromenade 11, 9082 Maria Wörth (Österreich)	16
<b>Mikrobiom Enhancement: Fasten, Diäten, Parasiten-, Stuhltransplantationen: wirklicher Profit für Darm, Immunsystem und Hormone?</b> Dr. med. Peter Strauven, Msc, Bonn	17
<b>Ist Sport Mord?</b> Prof. em. Dr. Klaus Völker, Institut für Sportmedizin Universitätsklinikum Münster	18
<b>Neuroenhancement bei Kindern</b> Dr. Klaus-Georg Wenzel, Limburg	18

# Human Enhancement

*Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk, Schön Klinik Nürnberg-Fürth, Europaallee 1*

## Zwischen Science und Fiction

Die Optimierung des Menschen mit den Mitteln der Medizin ist ein Thema, das seit einigen Jahren weltweit überaus kontroverse Diskussionen auslöst. Steuern wir auf eine schöne, neue Welt zu, in der Menschen Dank des medizinischen Fortschritts nicht nur gesünder, sondern auch attraktiver, klüger und leistungsfähiger werden? Oder ist „Human Enhancement“ der größtenwahnsinnige Versuch, der Natur – wahlweise dem Schöpfergott – ins Handwerk zu pfeuschen und das mit ungewissem, im schlimmsten Fall auch desaströsem Ausgang?

## The Blade Runner

Versuchen wir den Einstieg in das Thema zunächst an Hand einer Kasuistik. Oscar Pistorius ist gegenwärtig ein großes Thema in den weltweiten Medien, weil ein Gericht in Südafrika darüber entscheiden muss, ob er seine Lebensgefährtin vorsätzlich oder versehentlich erschossen hat. Berühmt geworden ist Oscar Pistorius allerdings durch etwas anderes. Er war der erste Behindertensportler, der nach einer Karriere bei den Paraolympiaden auch bei regulären olympischen Spielen angetreten ist. Mit verkrüppelten unteren Extremitäten geboren wurden Oscar Pistorius bereits als Kind beide Unterschenkel amputiert. Seitdem läuft er mit Spezialprothesen. Und er tut dies extrem schnell. Im Sommer 2012 startete er in London mit der südafrikanischen Mannschaft über die 4x 400-Meter-Staffel und wurde mit seinen Teamkollegen achter.

Sein Auftritt in London löste recht unterschiedliche Reaktionen aus. Nicht wenige Sportfunktionäre sprachen sich dagegen aus, dass Pistorius ein Startrecht bekommt. Sie taten dies nicht, weil sie Behinderte diskriminieren wollten, sondern weil sie die nicht unberechtigte Sorge hatten, Pistorius wäre mit seinen High-Tech-Carbonprothesen nicht nur nicht benachteiligt, sondern besäße eventuell sogar einen Vorteil. Die Prothesen stellten ihrer Meinung nach kein Handicap dar sondern eine Art „Technik-Doping“.

Auch wenn sich bei der Londoner Olympiade diese Sorge noch nicht bestätigte, so muss man sicherlich keine hellseherischen Fähigkeiten besitzen, um bereits jetzt zu erkennen: Mit zunehmendem technischen und medizinischen Fortschritt wird es bereits in wenigen Jahren Prothesen geben, mit denen Beinamputierte schneller laufen werden als gesunde Spitzensportler, die auf derartige Hilfsmittel nicht zurückgreifen können.

Und damit ist das Thema „Human Enhancement“ auch bereits auf den Punkt gebracht. Mit Hilfe von medizinischer Interventionen (pharmakologisch, chirurgisch, prothetisch) werden nicht länger Krankheiten behandelt, sondern normale menschliche Fähigkeiten optimiert (Enhancement). Eventuell werden diese sogar soweit gesteigert, dass sie die gegenwärtigen Grenzen der menschlichen Biologie überschreiten (Transhumanismus).

Viele der Visionen und Zukunftsszenarien aus dem Bereich des Human Enhancement erscheinen zunächst einmal wie schlechte Science Fiction. Doch bei näherer Beschäftigung wird schnell klar: Es steckt erstaunlich viel guter Wissenschaft (Science) hinter dieser Vision (Fiction). Auch diesbezüglich kann Oscar Pistorius als ein eindrucksvolles Beispiel gelten. Sein Spitzname lautet: The Blade Runner. 1982 war dies ein überaus erfolgreicher Science-Fiction Film des Hollywoodkinos. Dreißig Jahre später ließ Oscar Pistorius diese Hollywoodvision Wirklichkeit werden.

Es gibt in der Medizin bereits jetzt Bereiche, in denen Human Enhancement schon Realität ist. An erster Stelle ist hier sicherlich das Feld der plastischen Chirurgie zu nennen. Hier werden – um nur ein Beispiel zu nennen – schon seit Jahrzehnten weibliche Brüste geschaffen, die nicht nur in vielen Fällen eine übernatürliche Größe aufweisen, sondern auch einem Phänomen widerstehen, von dem wir uns spätestens seit Isaac Newton angewöhnt hatten, es als ein Naturgesetz zu betrachten: der Schwerkraft.

Und auch das „pharmakologische Enhancement“ ist längst in der täglichen Praxis angekommen. Die 1998 eingeführten PDE-5-Hemmer (Viagra®) haben zwar eine klare medizinische Zulassung, nämlich die Behandlung der erektilen Dysfunktion. Dennoch ist seit langem bekannt,

dass die übergroße Mehrheit der Viagrabenutzer keine derartige erektile Dysfunktion im medizinischen Sinne aufweist, sondern die Substanz nutzt, um ihre ganz normale Sexualität zu optimieren.

### **Neuro Enhancement**

Das große Thema der Zukunft, lautet allerdings: Viagra fürs Gehirn – oder etwas wissenschaftlicher ausgedrückt: Neuro Enhancement. Fast alle großen Pharmafirmen arbeiten seit Jahren an sogenannten Antidementiva. Ziel dieser Pharmaka ist es, Menschen mit Demenz beziehungsweise mit ersten funktionalen Einbußen des Gedächtnisses (Mild Cognitive Impairment) zu therapieren oder zumindest ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Schon jetzt scheint jedoch klar zu sein: Falls diese Substanzen tatsächlich Gedächtnisfunktionen verbessern, so werden sie nicht nur von Patienten mit bereits bestehenden kognitiven Defiziten genutzt werden. Die weitaus größere Gruppe von Anwendern werden mit hoher Wahrscheinlichkeit völlig gesunde Menschen sein, die ihre kognitiven und intellektuellen Kapazitäten mit Hilfe von Pharmaka zu verbessern suchen. Dies können Studenten vor Prüfungen sein oder Berufstätige in intellektuell fordernden Situationen – das potenzielle Nutzerspektrum ist enorm. Dies zeigen auch jüngste Zahlen aus den USA. Hier nutzen bereits 16 % aller Studenten bei Prüfungen Methylphenidat (Ritalin®) weil sie sich hiervon eine Verbesserung ihrer Konzentrationsfähigkeit erhoffen (1).

Einer der Pioniere der Gedächtnisforschung, der 2001 mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Neurobiologe Eric Kandel, hat eine unter dem Namen MEM 1414 bekanntgewordene Substanz entwickelt, durch die kurzfristig gespeicherte Informationen besser ins Langzeitgedächtnis überführt werden. Im Tierversuch wurde diese Substanz bereits erfolgreich getestet (2).

Die von Kandel gegründete Firma „Memory Pharmaceuticals“ hat es sich dezidiert zum Ziel gesetzt, Pharmaka für das „Neuro Enhancement“ zu entwickeln. Zweifellos wirkt dies eine Reihe von ethischen Fragen auf (Brauchen wir demnächst an Universitäten bei Prüfungen „Dopingtests auf Neuro Enhancer“?). Dennoch war das Votum der führenden deutschen Neurowissenschaftler zu diesem Thema eindeutig. In einem gemeinsamen Manifest sprachen sie sich klar für den Gebrauch entsprechender Substanzen aus – vorausgesetzt die Einnahme gehe nicht mit unvermeidbaren gesundheitlichen Risiken einher (3).

### **Auf dem Weg zum Cyborg?**

Doch auch beim pharmakologischen Neuro Enhancement allein wird es wohl nicht bleiben. Zunehmend realistisch wird die Perspektive, unser Gehirn gezielt mit Hilfe von „Neuroimplantaten“ aufzurüsten. Die Technologie hierfür ist vorhanden und wird auch bereits genutzt. Cochleaimplantate sind Neuroprothesen, die bei Innenohrschwerhörigkeit eingesetzt werden. Sie haben bereits tausenden von Menschen den totalen Hörverlust erspart. Einmal etabliert lässt sich diese Technik natürlich auch anderweitig nutzen. „Memorychips“ sind hier nur eine der möglichen Alternativen.

In genau diese Richtung zielen die Visionen der sogenannten Transhumanisten, deren führender Vertreter der amerikanische Informationstheoretiker und Futurologe Ray Kurzweil ist. Kurzweil prophezeit bereits für die nächsten Jahrzehnte ein Zusammenwachsen von Neurowissenschaft, Informatik sowie Nanotechnologie und sieht den Menschen der Zukunft als eine Art Cyborg, der sein Gehirn mit den Mitteln der Computertechnologie gezielt optimiert (4).

Zusätzliche Nahrung erhalten solche Visionen durch das nächste internationale wissenschaftliche Großunternehmen: Das Human Brain Project. Nachdem das Human Genome Project sich das ehrgeizige Ziel gesteckt hatte, den genetischen Code durch die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms zu entschlüsseln, lautet nun die Aufgabe: Entschlüsselung des neuronalen Codes durch den vollständigen Nachbau des menschlichen Gehirns im Computermodell (5).

Bei mehr als einhundert Milliarden vernetzter Neuronen ist das eine Aufgabe, die viele derzeit für unmöglich halten. Aber das war bei dem Versuch, drei Milliarden Basenpaare zu sequenzieren genauso. Letztlich kam das Human Genome Project dann unter Beteiligung dutzender internationaler Labors nach etwa sieben Jahren Arbeit und einem Kostenaufwand von zwei

Milliarden Euro doch zum Abschluss. Wie rasant sich der medizinische Fortschritt in diesem Bereich entwickelt, wird nicht zuletzt dann klar, wenn man sich anschaut, was heute für die Sequenzierung eines vollständigen Genoms erforderlich ist. Ein gutes Labor erledigt dies an einem Vormittag für weniger als eintausend Dollar.

Für das Human Brain Project sehen die Szenarien ähnliches vor. Geht man von der Kapazität derzeitiger Rechner aus, so ist das Vorhaben nicht zu realisieren. Mit der exponentiellen Zunahme des informationstechnologischen Fortschritts wird es aber wohl in wenigen Jahren erreichbar sein. Mehr noch: Das im Rahmen dieses Prozess gewonnene Wissen über das Gehirn wird seinerseits auf die Computertechnologie zurückwirken und damit leistungsfähigere und komplexere Rechner ermöglichen. Ein weiterer Schritt hin zur Verschmelzung von Neurobiologie und Informationstechnologie (6).

### **Die gefährlichste Idee der Welt?**

Dass derartige Zukunftsszenarien nicht überall auf ungeteilte Begeisterung stoßen, versteht sich. Unübersehbar ist jedoch seit einiger Zeit ein Wandel der Diskussion. Wurden noch vor etwa zehn Jahren die Ideen der Transhumanisten als „Technikutopien“ oder gar als schlichte Spinnerei lächerlich gemacht, so erscheinen die Zukunftsszenarien dieser Futurologen inzwischen selbst Skeptikern als durchaus realistische Optionen. Die Kritik richtet sich inzwischen zunehmend auf die ethischen Konsequenzen. Insbesondere gezielte Veränderungen des menschlichen Gehirns erscheinen als ein Eingriff in die Natur, der ethisch kaum noch verantwortbar ist. So bezeichnete Amerikas konservativer Vordenker, der Historiker Francis Fukuyama, den Transhumanismus als „die gefährlichste Idee der Welt“ (7).

Erstmals im deutschsprachigen Raum widmet sich nun ein wissenschaftlicher Kongress ausführlich dem Thema des Human Enhancement. Auf der 14. Konferenz der Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin (GSAAM) werden von 1.–3. Mai in München bereits bestehende und in Entwicklung befindliche Enhancementstechniken vorgestellt. Teilnehmen werden aber auch Vertreter der Geisteswissenschaften um die nicht unwesentliche Frage zu klären: Wie human wird der Transhumanismus?

Weiter Informationen und das Kongressprogramm unter [www.gsaam.de](http://www.gsaam.de)

### **Literatur**

1. Farah, Martha J. et al: Neurocognitive Enhancement: What Can We Do and What Should We do?, in: Nature Reviews Neuroscience (2004), 5, S. 421–425.
2. Tully, T. et al: Targeting the CREB pathway for memory enhancers, in: Nature Reviews (2003): Drug Discovery, Bd. 2, S. 267
3. Galert, Th et al, Das optimierte Gehirn, Gehirn und Geist 11 (2009), 40–52
4. Kurzweil, Ray, The singularity is near: when humans transcend biology, London, 2005
5. [www.humansbrainproject.eu](http://www.humansbrainproject.eu)
6. Kurzweil, Ray, How to create a mind: the secret of human thought research, London, 2012
7. Fukuyama F, „Transhumanism: The World’s Most Dangerous Idea“, Foreign Policy 144 (2004): 42–43

# **Menschheitsprojekt ‚Human Enhancement‘?**

## **Visionen zur Zukunft des menschlichen Körpers und ihre Kritik**

*Christopher Coenen, KIT-ITAS, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS)*

In diesem Vortrag werden zunächst Zukunftsvisionen seit den 1870er Jahren angesprochen, in denen ‚Human Enhancement‘ als ein Menschheitsprojekt erscheint. Es wird darauf hingewiesen, dass ‚Human Enhancement‘ in diesem Projekt noch weiter reichenden Zielen dienen soll. Kontinuitäten und Brüche zwischen älterem und aktuellem zukunftsvisionärem Denken werden hinsichtlich der Frage diskutiert, welche gesellschaftliche, kulturelle und politische Bedeutung den Erwartungen an ‚Human Enhancement‘ heute zukommt. Dabei werden sowohl Hoffnungen als auch Bedenken thematisiert.

## **Nahrungsergänzungsmittel gegen Hautalterung**

*Prof. Dr. Ulrike Heinrich, Institut für Experimentelle Dermatologie,  
Universität Witten/Herdecke, Alfred-Herrhausenstr. 44, 58455 Witten/Ruhr*

Inzwischen wird eine große Zahl an Nahrungsergänzungsmitteln angeboten. Einen wichtigen Beitrag gegen vorzeitige Hautalterung bieten Produkte mit einem photoprotektiven Effekt, da der Schutz vor UV-Strahlung hierbei eine entscheidende Rolle spielt.

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Carotinoide nicht nur Algen und Pflanzen vor intensiver Sonneneinstrahlung schützen, sondern auch beim Menschen von einer photoprotektiven Wirkung ausgegangen werden kann. Darüber hinaus ergaben neuere Studien, dass Carotinoide, häufig in Kombination mit Vitaminen und Mineralstoffen auch zur Verbesserung hautphysiologischer Parameter, wie Hautoberflächenstruktur, Hautdichte und Hautdicke beitragen können.

Eine Verbesserung der Wirksamkeit lässt sich durch die Kombination von Carotinoiden mit Vitaminen, wie z. B. dem alpha-Tocopherol oder dem Vitamin C erreichen. Hier scheinen synergistische Effekte eine wichtige Rolle zu spielen.

Grundsätzlich ist bei einer sinnvollen Supplementierung von Nutricosmetics darauf zu achten, dass sie eine gute Verträglichkeit, eine hohe Bioverfügbarkeit, Synergien (z. B. mit Vitaminen) aufweisen und dem Tagesbedarf angepasst sind.

In zahlreichen Studien an freiwilligen Probandinnen konnte inzwischen der positive Einfluss verschiedener Nutricosmetics gegen Hautalterung nachgewiesen werden.

Ausgehend von Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe an gemischten natürlichen Carotinoiden, wurde zunächst eine Lichtschutzwirkung dieser Substanzklasse untersucht. Hier zeigte sich, dass die regelmäßige Einnahme von Carotinoiden zu einem Sonnenschutzeffekt führt, der einer 3-4fachen Erhöhung des körpereigenen Lichtschutzes entspricht.

Ein weiterer wichtiger Ansatz bei Anti-Aging-Konzepten besteht in einer Verbesserung der Elastizität. Allerdings kann diese nur bedingt durch die äußerliche Pflege beeinflusst werden. Auch hier zeigen Studien mit Nutricosmetics hoffnungsvolle Ansätze. Durch eine Steigerung der Hautdichte und der Hautdicke findet eine Festigung der Kollagenstruktur der Dermis statt, die sich dann wiederum günstig auf die Elastizität und Spannkraft der Haut auswirkt. Eine 12-wöchige Anwendung eines Produktes mit verschiedenen natürlichen Carotinoiden, in Kombination mit Selen und Vitamin E führte zu einer signifikanten Erhöhung der Hautdichte und der Hautdicke, die mittels Ultraschall nachgewiesen werden konnte.

Auch andere Wirkstoffe, wie Kakao-Polyphenole, zeigten bei 12-wöchiger Supplementierung sowohl einen photoprotektiven Effekt als auch eine Anti-Aging-Wirksamkeit.

Eine weitere Studie mit einem Grüntee-Extrakt an 60 freiwilligen Probanden ergab positive Wirkungen der gemessenen Parameter, wie Verbesserung der Hautfeuchtigkeit, der Barrierefunktion, der Hautdicke und der Hautraugigkeit und darüber hinaus auch einen photoprotektiven Effekt. Gerade die Polyphenole haben sich daher als besonders wirksame Anti-Aging-Wirkstoffe erwiesen.

Alle beschriebenen Studien wurden nach streng wissenschaftlich ausgerichteten Prinzipien durchgeführt. Es wurden Vergleichsgruppen, die keine Wirkstoffe erhielten (Placebogruppen) mit einbezogen, um andere Einflüsse auszuschließen. Statistische Analysen zeigten die Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen sowie den Vergleich zwischen den Gruppen auf. In den hier aufgezeigten Untersuchungen konnten signifikante Wirkungen von Nutricosmetics gegen Hautalterung nachgewiesen werden.

## **Stammzell-basierte kardiale Regeneration**

*Prof. Dr. med. Jürgen Hescheler, Institut für Neurophysiologie,  
Universität zu Köln, Robert-Koch-Str. 39, 50931 Köln*

Die Forschung an Stammzellen ist einer der vielversprechendsten neuen Wege in der Medizin des 21. Jahrhunderts. Die potentielle Entwicklung regenerativer Gewebe zum Zell- und Organersatz könnte für Millionen schwerkranker Menschen zu einer echten Heilungschance werden. Es müssen jedoch noch weitere Vorversuche unternommen werden, um mittels humaner Stammzellen später Krankheiten heilen zu können. Unser Schwerpunkt liegt in der Differenzierung pluripotenter Stamm Zellen, also der Zellen, die sich definitionsgemäß in alle Körpergewebe entwickeln können, die sog. „Alleskönnerzellen“. Gerade im Hinblick auf die enormen Erfolge bei der Reprogrammierung geht man international immer mehr davon aus, dass echte Heilungserfolge nur auf der Basis dieser induziert pluripotenten (iPS) Stammzellen als denn auf der Basis von multipotenten Stammzellen erreicht werden können. Ausgehend von grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen zur Frage der Signaltransduktion bei Differenzierungsvorgängen und Verfahren zur linienspezifischen Entwicklung pluripotenter Stammzellen werden im Vortrag mögliche klinisch-therapeutische Anwendungen aufgezeigt. In der Zellkultur aus iPS Zellen gezüchtete Vorläuferzellen sind ideal zur Transplantation geeignet. So können beispielsweise neurale Vorläuferzellen bei neurogenerativen Erkrankungen und Herzvorläuferzellen beim Herzinfarkt Anwendung finden. In der wissenschaftlichen Zusammenarbeit mit dem Herzzentrum des Universitätsklinikums Köln wurde anhand pluripotenter Stammzellen in der Maus gezeigt, dass sich die daraus entwickelten frühen embryonalen Mauserzzellen in geschädigtes Herzgewebe (Herzinfarkt) einbauen lassen und dabei die Herzfunktion deutlich verbessern können, woraus eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate der transplantierten Mäuse resultierte. Neuere Befunde zeigen, dass diese Ergebnisse auch auf humane iPS Zellen übertragbar sind. Techniken zur Massenkultur und Ausreifung der Progenitorzellen im Gewebe bilden weitere Grundlagen für eine Translation der Ergebnisse in die klinische Therapie.



## **Metabolische Chirurgie: Indikation/Techniken/Ergebnisse**

*Prof. Dr. Uwe Hesse, Schön Klinik Nürnberg-Fürth, Europaallee 1*

Die geschätzte Anzahl von weltweit 400 Millionen Erwachsenen, die adipös das heißt krankhaft fettüchtig sind und 1,6 Milliarden Menschen, die übergewichtig sind mit zunehmender Tendenz bedeuten epidemiologisch und volkswirtschaftlich ein Hauptproblem unserer Zivilisation. Die Komplikationen der Fettsucht wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, Typ II Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Osteoarthritis und ein zunehmendes Risiko an Krebs zu erkranken sind mit signifikanter Einschränkung der Lebensqualität, Reduzierung der Lebenserwartung und Arbeitsfähigkeit verbunden.

In der Chirurgie der letzten 60 Jahre, wurden eine Reihe von Operationen entwickelt, um Fettsucht zu behandeln. Hierbei waren vor allem chirurgische Techniken am Magen-Darmtrakt zur restriktiven, aber auch zur malabsorptiven Veränderung der gastrointestinalen Passage beschrieben worden, wie das Magenband, der Magenbypass und in den letzten Jahren auch die Schlauchmagenoperation.

Die wissenschaftliche Erkenntnis, dass diese Operationen nicht nur einen mechanischen Effekt auf die Nahrungsaufnahme bewirken, sondern auch humorale Effekte hierbei eine große Rolle spielen, hat die letzten Jahre gekennzeichnet.

Die Veränderungen im menschlichen Metabolismus durch diese Operationen hat vor allem im Hinblick auf den Diabetes, selbst bei nicht adipösen Patienten zu völlig neuen Therapieansätzen geführt.

Hierdurch ergab sich ein Paradigmenwechsel von der rein bariatrischen Chirurgie als gewichtsreduzierende Therapie hin zur metabolischen Chirurgie, wobei der gesamte menschliche Stoffwechsel beeinflusst werden kann.

Adipokine, welche die Energiezufuhr und den Energieverbrauch, den Appetit, das Sättigungsgefühl und den glykämischen Nahrungsindex beeinflussen können spielen für die Blutzuckerkontrolle und die antihypertensive Therapie eine zunehmende Rolle.

Die Sicherheit und Effektivität des Eingriffs mit geringer Morbidität und Mortalität ist für die Patienten von entscheidender Bedeutung.

## **Einlagerung von multipotenten Stammzellen aus der Nabelschnur: Regenerationssicherung für bestehende und zukünftige Therapiemöglichkeiten**

*Dr. Anke Hoffmann/Vita 34 AG Leipzig*

Die menschliche Nabelschnur erfreut sich in den letzten Jahren eines stetig wachsenden wissenschaftlichen Interesses. Seit der Erstbeschreibung von ‚Fibroblasten-artigen Zellen in der Wharton’s Jelly der humanen Nabelschnur‘ im Jahre 1991 von McElreavey, versuchen Stammzellbiologen diese originellen Zellen zu isolieren, zu kultivieren und ihr Potential zu charakterisieren. Aufgrund ihrer ontogenetischen Herkunft schlagen die MSCs aus der Nabelschnur (umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs) eine Brücke zwischen den embryonalen Stammzellen der Blastozyste und den adulten, gewebe-spezifischen Stammzellen und besitzen, als sogenannte perinatale Zellen, Eigenschaften beider Stammzellpopulationen. Ihre Gewinnung aus dem Nabelschnurgewebe nach der Geburt ist medizinisch problemlos, ethisch unbedenklich und in hohen Mengen möglich. Sie sind jung, immunprivilegiert, vermehrungs- und differenzierungsfreudig und haben im Vergleich zu MSCs aus dem Knochenmark wesentliche Vorteile für potentiell klinische Anwendungen.

Aufgrund heterogener Beschreibungen und Nomenklaturen der UC-MSCs verschiedener Quellen definierte die Internationale Gesellschaft für Zelltherapie (ISCT) drei Minimalkriterien

für MSCs: (1) adhärentes Wachstum unter Standardbedingungen, (2) Expression spezifischer Oberflächen-moleküle, wie CD73+, CD90+ und CD105+ bei Abwesenheit bzw. Niedrig-Expression von CD34-, CD45-, CD14-, CD79alpha- und HLA-II- und (3) Fähigkeit zur osteogenen, chondrogenen und adipogenen Differenzierung unter in vitro-Bedingungen. Darüber hinaus exprimieren UC-MSCs embryonale Stammzell- und Pluripotenzmarker, die ihnen eine höhere Multipotenz gegenüber Stammzellen aus dem Knochenmark verleihen.

Das rege wissenschaftliche Interesse an den MSCs aus der Nabelschnur schlägt sich auch in ihrem Einsatz als Zelltherapeutikum für breite Anwendungen in klinischen Studien am Menschen nieder. Aktuell registriert die internationale Datenbank für Klinische Studien 65 Eintragungen weltweit ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Die Studien prüfen die Sicherheit und Wirksamkeit der Zelltherapie in den Phasen I, II und I/II.

Die Forschungsaktivitäten der Vita 34 AG konzentrieren sich auf die Isolierung und Kultivierung von UC-MSCs sowie die Charakterisierung dieser Zellen aus der frischen und kryokonservierten Nabelschnur. Der Einfluss der UC-MSCs auf entzündliche und immunologisch aktivierte Prozesse wird mit Partnern der Universität Leipzig in einem in vivo-Mausmodell der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) untersucht.

Zweifelloos erhöht sich mit der Generierung perinataler Stammzellen aus der Nabelschnur eine nutzbare Quelle für den Einsatz in der Regenerativen Medizin. Wir erwarten, dass in absehbarer Zeit neue Therapieansätze zur Verfügung stehen werden.

## **PEELINGS UND MEHR**

### **- Wege der minimalinvasiven Gesichtsverjüngung für die Praxis -**

*Dr. Anne Hundgeburth, Köln MZ-Kastanienhof Köln*

Ausgehend von den verschiedenen Verfahren des chemischen Peelings in der dermatologischen Praxis, die die Basis jeder weiteren dermokosmetischen Maßnahme darstellen, werden weitere verbreitete minimalinvasive Techniken zur Gesichtsverjüngung vorgestellt: Mikrodermabrasion, Botulinotoxin, Mesotherapie einschließlich Light Filling, Elektroporation, therapeutischer Ultraschall, Carboxytherapie, Fettweg-Spritze, nonablative Laserverfahren, Mikro-Needling, fraktionierte Lasertherapie und ästhetische photodynamische Therapie.

Auf die Besprechung der verschiedenen Filler im Gesichtsbereich wird in Anbetracht des nachfolgenden Vortrages verzichtet.

## **Telomeres and telomere biology in ageing**

*Professor Inderjeet Dokal, Barts and The London School of Medicine and Dentistry  
Queen Mary University of London, Barts Health – London (United Kingdom)*

Telomeres are repetitive DNA sequences (TTAGGG) that protect chromosome ends (from cellular exonucleases and non-homologous end joining) and maintain integrity of chromosomal DNA. They serve as mitotic clocks that keep track of the number of cell divisions during a cell's lifetime. Telomere maintenance is a complicated process and is crucially dependent on the enzyme telomerase; a complex which has two core components (TERT and TERC) and a number of co-factors (including dyskerin, NOP10 and NHP2). In normal somatic cells, such as skin fibroblasts, telomerase is not normally expressed and telomere loss occurs at each cell division. It is estimated that as much as 200 base pairs of genomic DNA is lost with each round of DNA

replication. When telomeres become critically short, cells enter irreversible growth arrest state called replicative senescence or aging. In some cells (e.g. stem cells, germ cells), in which longevity is important, telomerase is expressed and telomere length is maintained.

There is considerable evidence from human studies, animal models and human disease states that telomere length could be a biomarker of biological aging. For example, patients with inherited diseases such as dyskeratosis congenita (DC) and related syndromes are characterized by having very short telomeres (due to inherited defects in telomerase, shelterin or other components of the telomere maintenance machinery) and features of premature ageing (e.g. premature greying, dental loss and early onset of cancer). Telomere length measurements, especially measurements of the shortest telomeres, provide a molecular determinant about health. It has been observed that telomere length of blood cells decreases as human's age. Furthermore many environmental factors (such as smoking, excessive drinking) can increase the rate of telomere shortening. Telomere length measurement can therefore provide important information on an individual's overall health.

There are several different assays for telomere length measurement; those that are able to provide information on the shortest telomeres are believed to correlate best with the ability of human cells to proliferate and replenish tissues. Telomere length measurement thus represents a biomarker of "biological ageing" and has potential in monitoring aspects of human health and disease.

## **Faszien – Mehr als Brückenbildung zu den Gelenken Was sich hinter der Biologie der Faszien verbirgt**

*Dr. Heike Jäger, Universität Ulm*

Faszien sind Sinnesorgan, Ort von Schmerzentscheidung und wichtige Komponente für Bewegungsdynamik und Stabilisation. Es ist unser Anliegen, dieses kollagen-haltige, faserige Bindegewebe besser zu verstehen, das in einer Vielzahl von umhüllenden Häuten und Taschen den gesamten Körper als ein kontinuierliches Netzwerk durchzieht. Das Fasziennetz ist beteiligt an stabilisierenden wie auch an kraftübertragenden Vorgängen und ist aufgrund seiner Dreidimensionalität hervorragend geeignet als Sinnesorgan für die Wahrnehmung im Raum zu fungieren. Druck oder Zug Temperaturänderungen, metabolische Veränderungen, all das wird wahrgenommen und kann die Funktion der Faszien beeinflussen. Welche weiteren Faktoren und welche zellbiologischen und physiologischen Mechanismen die Funktionen der Faszien ausmachen soll anhand neuester Forschungsergebnisse diskutiert werden.

## **Mesotherapy – an innovative approach in medical skin rejuvenation**

*Dr. Britta Knoll, President of the German Mesotherapy Society, Pariser Platz 4, 81667 München*

First described in France by Dr. PISTOR in 1953, Mesotherapy is a treatment method acting locally and targeted by multiple micro-injections into the referred skin area. In Mesotherapy various agents low dosed and in an individual combination are painlessly administrated. Cocktails rich in HA, herbal or organic extracts, amino acids, growth factors, vitamins and minerals are necessary for the enhancement of living cells and the matrix of the skin. They add moisture to the skin, refine texture and normalize cell-turnovers. The results show excellent effectiveness, tolerance and long term patient satisfaction. Skin becomes naturally young and healthy looking. Repeated Mesolift procedure grants for very advanced beauty effects.

### **Physiologic action**

by physical impact:

- microinjuries (provokes wound healing action)
- activation of fibroblasts
- increase of collagen-production, which determines skin elasticity
- tightening and lifting effect, reduction of wrinkles
- neurovegetative stimulation (acupuncture like action)
- enhancement of microcirculation

by medication:

- specific pharmacologic action (local and long lasting): brightening, moisturizing, antioxidant protection, mitochondrial activation, cell repair
- regeneration of the connective tissue (extracellular matrix revitalization)
- activation of the cellular metabolism (proliferation and reproduction)
- improvement of the skin hydratation, –volume and light reflection (unreticulated HA)
- immunity stimulation (reduces skin imperfections, inflammation and sensitivity)

### **Neck and Hand rejuvenation by Mesotherapy – What can we expect?**

*Pharmacologically active ingredients of the mesotherapy-cocktails.*

*Material and injection techniques for Mesolift lower face and neck.*

*In vitro and in vivo studies. Results.*

For optimal aesthetic results, physicians need a thorough knowledge of skin anatomy and physiology. Pathophysiological characteristics are respected in every individual case by comprehensive choice of the cosmetic components. For the correct administration it is essential to inject small amounts drop by drop into the epidermal layer of the skin. Before starting the treatment, medical and aesthetic history, risk of allergy, systemic medication has to be explored. The clinical examination targets on skin quality, type of damages, followed by an expert analysis how to achieve the patients desires. The therapeutic strategy has to be mapped out, the number and frequency of sessions.

For mesotherapy in the face and neck area the use of an electronic injection device is strongly recommended. It helps to avoid pain, scratches, wheals, so that there is no down-time for the patients and they can pursue their daily routine immediately after the session. Quick and long lasting visible result for skin brightness, tightening- and lifting-effects is due to deep regeneration and rejuvenation of the skin, no external skin care product will ever achieve . Mesolift gives a much younger and healthy natural look especially for the 40 + generation (male and female). But it also may be used to maintain skin quality in preventive intention and give a “Hollywood” glow for several months.

## **Muskel – Organsystem des Energiestoffwechsels unter endokriner Steuerung**

*Dr. med. Michael Löffler, Berlin*

Ein bislang wenig registrierter grundsätzlicher Aspekt des muskulären Energiestoffwechsels ist die Regulation des Calcium-Magnesium Stoffwechsels.

Dies ist wesentlich abhängig vom Vitamin D Stoffwechsel, der wiederum grundsätzlich den mitochondrialen Energiestoffwechsel bestimmt.

Obwohl Vitamin D Stoffwechsel in den letzten Jahren mehr ins Bewusstsein der Öffentlichkeit gerückt ist, ist dies für ein im wesentlichen Lifestyle-bedingten Calcium-Magnesium Stoffwechsel nicht der Fall.

Die essenziellen physiologischen Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Calcium-Magnesium Stoffwechsel werden leider entweder nicht verstanden oder ignoriert.

## **Telomer, Telomerase und Genpolymorphismen**

*Alain Menzel, Laboratoires Réunis, 6131 Junglinster (Luxembourg), Contact: mea@labo.lu*

Als Telomere bezeichnet man die Endstücke (Kappen) von linearen Chromosomen. Sie bestehen aus kurzen GC-reichen Sequenzrepeats die sich beim Menschen bis zu 15.000 wiederholen können und die Konsensussequenz TTAGGG besitzen. Den Telomeren werden zwei Hauptfunktionen zugeschrieben:

1. Sie schützen die sehr empfindlichen Chromosomenenden vor zellulärem Stress. Sind keine funktionellen Telomere mehr vorhanden erkennen die zelleigenen Reparatursysteme Doppelstrangbrüche. Als Ergebnis resultieren Fusionen von Chromosomenbereichen die zur Chromosomeninstabilität führen können, einem Ereignis, was charakteristisch für Krebs- und andere altersbedingte Erkrankungen ist.
2. Während der DNA-Replikation in der S-Phase des Zellzyklus ist der Telomerkomplex daran beteiligt das 3'- Endreplikationsproblem zu lösen. Das Problem besteht darin, dass aufgrund ihrer exklusiven 5'->3' Polymerasefunktion, DNA-Polymerasen nicht in 3'-> 5'-Richtung synthetisieren können und somit die Chromosomen sich gefährlich schnell verkürzen würden, wäre nicht ein funktionierender Telomer Apparat vorhanden, der diesem Prozess entgegenwirkt. Dieser Prozess geht mit der Aktivierung von p53 einher und leitet die Zellseneszenz ein.

Die wichtigen codierenden Telomerase-Gene sind TERC (Telomerase RNA component) welches für die RNA Komponente codiert sowie TERT (Telomerase reverse transcriptase), welches für die Proteinkomponente der reversen Transkriptase codiert. Akzessorische Proteine des Shelterin Komplexes sowie des ACS-Komplexes sind dafür verantwortlich, dass der D-loop am Ende des Telomers flexibel bleibt und seine Funktionen erfüllen kann. Es gibt zahlreiche Untersuchungen darüber, dass kurze Telomere mit frühzeitigem Altern und Krebs assoziiert sind (Lin, Epel, & Blackburn, 2012), (Blackburn, 2011). Die Telomerlänge unterliegt einer starken inter- und intraindividuellen Variabilität, die Heritabilität der Telomerlänge beträgt laut Zwillingstudien ca. 78 %, (Bischoff et al., 2005). Abgesehen von der Dyskeratosis congenita, einer sehr seltenen Erkrankung des Knochenmarks ist die Telomerbiologie an allen physiologischen Prozessen beteiligt die mit der Regulation der Zellproliferation in Zusammenhang stehen. Die Dyskeratosis congenita ist u. a. auf die Deletion des Telomergens zurückzuführen. Der Verlust eines einzigen Allels ist ausreichend, so dass sich der krankhafte Phänotyp ausbildet (Haploinsuffizienz), ein Indiz dafür, dass die Menge an vorhandener Telomerase entscheidend für funktionelle Chromosomenenden ist.

Die Variabilität in der Telomerlänge sowie die unterschiedliche Suszeptibilität für verschiedene

Krebsarten lassen sich zum Teil auf SNPs (Single Nucleotide Polymorphismen) zurückführen. Es sind bis dato 32 GWAS (Genome Wide Association Studies) in der Datenbank HuGE Navigator hinterlegt die diesen Zusammenhang belegen [www.hugenavigator.net]. Diese Genpolymorphismen bewirken, dass der Gesamtkomplex aus Telomer, Telomerase und akzessorischen Proteinen besser oder weniger gut funktioniert als im Wildtyp. In gleicher Weise können Epi-Mutationen die Wildtypeigenschaften verändern.(Gu et al., 2011),(Fraga, Agrelo, & Esteller, 2007), (Galati, Micheli, & Cacchione, 2013).

### **Literatur**

- Bischoff, C., Graakjaer, J., Petersen, H. C., Hjelmborg, J., Vaupel, J. W., Bohr, V., ... Christensen, K. (2005). The heritability of telomere length among the elderly and oldest-old. *Twin Res Hum Genet*, 8(5), 433–439. doi: 10.1375/183242705774310141
- Blackburn, E. H. (2011). Walking the walk from genes through telomere maintenance to cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4(4), 473–475. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0066
- Fraga, M. F., Agrelo, R., & Esteller, M. (2007). Cross-talk between aging and cancer: the epigenetic language. *Ann N Y Acad Sci*, 1100, 60–74. doi: 10.1196/annals.1395.005
- Galati, A., Micheli, E., & Cacchione, S. (2013). Chromatin structure in telomere dynamics. *Front Oncol*, 3, 46. doi: 10.3389/fonc.2013.00046
- Gu, J., Chen, M., Shete, S., Amos, C. I., Kamat, A., Ye, Y., ... Wu, X. (2011). A genome-wide association study identifies a locus on chromosome 14q21 as a predictor of leukocyte telomere length and as a marker of susceptibility for bladder cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4(4), 514-521. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0063
- Lin, J., Epel, E., & Blackburn, E. (2012). Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging. *Mutat Res*, 730(1–2), 85–89. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.08.003

## **Neuro-Enhancement: Chancen, Grenzen und ethische Fragen**

*Saskia K. Nagel, Institut für Kognitionswissenschaft, Universität Osnabrück*

Neuro-Enhancement gewinnt seit einigen Jahren an Relevanz in Wissenschaft, Praxis und Öffentlichkeit. Es geht dabei um den Einsatz von Neurotechnologien oder (meist) verschreibungspflichtigen Medikamenten bei Gesunden zur Steigerung von kognitiven Leistungen und Verbesserung von affektiven Zuständen. Zurzeit ist die Psychopharmakologie die relevanteste Methode für Neuro-Enhancement. Selbstverständlich ist der therapeutische Nutzen von Therapeutika und der Bedarf an wirksamen Interventionen groß. Die „kosmetische Psychopharmakologie“ verspricht nun Gesunden, ihre kognitiven Leistungen und Gemütszustände gezielt zu beeinflussen. Die Anwendungsbereiche von Neuro-Enhancement reichen von Verbesserungen körperlicher Leistungsfähigkeit (z. B. Schlaf, Muskelkraft oder sexueller Leistung), über Interventionen in kognitive Zustände (z. B. Aufmerksamkeit, Vigilanz, Lernfähigkeit und Gedächtnis) bis zur Manipulation von Gefühlen und Stimmungen sowie der Beeinflussung von moralischer Kompetenz und sozialer Interaktion.

Studien zur Wirksamkeit und zu Langzeitfolgen derzeit verfügbarer Mittel für den Enhancement Gebrauch bei Gesunden geben zum jetzigen Zeitpunkt ein gemischtes Bild. Die interindividuelle Varianz der Effekte ist groß, und der subjektiv wahrgenommene Effekt ist oft größer als der objektiv messbare.

Bezüglich der Regulierung richtet man sich bei gesunden Erwachsenen vornehmlich nach dem medizinethischen Prinzip des Respekts der Autonomie: Nach ausführlicher Aufklärung liegt es im Ermessen des Konsumenten, ob er Enhancement Maßnahmen nutzen möchte oder nicht, und im Ermessen des Arztes, ob er dies unterstützt oder nicht. Im Zusammenhang mit Neuro-Enhancement stellen sich neben den dringlichen Fragen nach der Sicherheit der Interventionen auch die nach möglichen Einflüssen auf das individuelle Selbstverständnis und Wohl-

befinden, sowie auf das soziale Gefüge und nach Verteilungsgerechtigkeit. Wenn es möglich wäre, normale kognitive Leistungen zu verbessern und normale Stimmungsschwankungen zu korrigieren, werden Erwartungen an sich und andere gesteigert. Das vormals Normale wird zu einem medizinischen Fall. Das Neuro-Enhancement bei Kindern und Jugendlichen erfordert zusätzliche Überlegungen, die die sich entwickelnde Fähigkeit zur Selbstbestimmung sowie physiologische und psychologische Entwicklungsprozesse berücksichtigen müssen. Es ist zu diskutieren, welche Rolle Ärzte in Bezug auf Enhancement-Interventionen spielen wollen und sollten, und wie dies den Patienten bzw. Konsumenten kommuniziert werden kann. Es ist davon auszugehen, dass die Möglichkeiten zum Enhancement kognitiver und affektiver Fähigkeiten in den nächsten Jahren weiter erforscht und zur Anwendung gebracht werden. Der Einsatz ist gesamtgesellschaftlich zu diskutieren: Letztlich ist zentral, ob die Nutzung von Enhancement-Technologien dem Einzelnen in der Verwirklichung eines gelingenden Lebens hilft, und ob damit gesellschaftliche Dynamiken unterstützt werden, die langfristig wünschenswert sind.

## **„Molekulare Aspekte der Chronobiologie: Uhrengene, Entrainment und zelluläre Rhythmen“**

*Prof. Dr. Henrik Oster, Medizinische Klinik I, Universität zu Lübeck, henrik.oster@uksh.de*

Zusammenfassung: Um Verhalten und Physiologie an im Tagesverlauf veränderliche Umweltbedingungen zu adaptieren, haben die meisten Lebewesen – von photosynthetisch aktiven Bakterien bis hin zum Menschen – molekulare Zeitmesser, sog. zirkadiane Uhren, entwickelt. In Säugern koordiniert ein hierarchisch organisiertes System von zellulären Oszillatoren 24-Stunden-Rhythmen in fast allen physiologischen Prozessen, vom Zellzyklus bis zum Schlaf-Wach-Rhythmus. Auf molekularer Ebene basieren diese Uhren auf transkriptionell-translatorischen Rückkopplungsschleifen einer Reihe ubiquitär exprimierter Uhrengene und -proteine. Diese wiederum steuern gewebsspezifische transkriptionelle Programme, durch welche die Zeitinformation in physiologisch relevante Befehle übersetzt wird. Störungen des zirkadianen Systems – sei es endogen durch Mutationen in der Uhrengemaschinerie oder exogen durch Schichtarbeit oder unter Jetlag-Bedingungen – führen insbesondere zu Störungen im Energiemetabolismus und können so die Entwicklung von Adipositas und Typ 2-Diabetes fördern. Jedoch auch in der Funktion des zentralen Nervensystems und für die Karzinogenese ist die zirkadiane Uhr von Bedeutung. Neuere Studien deuten darauf hin, dass gerade die Funktion peripherer Uhren in metabolisch wichtigen Geweben wie dem Pankreas und dem Fettgewebe sowie deren Interaktion mit dem zentralen zirkadianen Schrittmacher im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus eine entscheidende Rolle spielt in der Regulation der Energiehomöostase. Neuere pharmakologische Ansätze erlauben es uns, gerade hier therapeutisch einzugreifen, um die Synchronizität innerer und äußerer Zeit zu stabilisieren und so die optimale zeitliche Kompartimentalisierung physiologischer Prozesse zu gewährleisten.

## Genetik und Epigenetik der Tumorprogression

*Eckart Wolfram Schöll MSc., Facharzt für Allgemeinmedizin, Master of Science in Preventive Medicine, Diabetologie – Phlebologie, Praxis für Allgemeinmedizin Albert-Anker-Weg 8, 2502 Biel – Bienne (Schweiz)*

Die Prognose einer Tumorkrankheit hängt oft von der Frage ab, ob Metastasierung vorliegt und in wie weit Metastasen auf die Primärtherapie des Tumors ansprechen. Genetische Dispositionen oder Schädigung von Genen sind eine Ursache für die Tumorentstehung und -progression. Zunehmend gesicherte Erkenntnisse zeigen aber auch die Bedeutung epigenetischer Veränderungen, insbesondere im Methylierungsmuster der DNA, verschiedenen Änderungen der Chromatinstruktur und Änderungen der Micro-RNA-Funktion, für die Tumorgenese und -progression.

Aktuelle Forschungen zeigen, wie Tumorzellen sich durch epigenetische Veränderungen mittels „Epithelial-Mesenchymal-Transition“ (EMT) von sesshaften, im Epithelverband verankerten, gepolten Epithelzellen in mobile mesenchymale Zellen umprogrammieren können. Hierbei nehmen sie vermehrt Stammzeleigenschaften an, was ihre Resistenz gegen Tumorthherapie erhöht. Die durch EMT entstandenen Zellen können in „Kooperation“ mit umgebenden Stromazellen den Tumorzellverband verlassen, in Blut- oder Lymphgefäße eindringen und in anderen Organen, die spezifisch „Homing“ begünstigen, die Blutbahn wieder verlassen. Dort verwandeln sie sich in maligne Epithelzellen zurück (MET) und bilden unter Nutzung der sessilen Stromazellen des Zielorgans eine Metastase. Hierbei behalten sie teils ihre bei der EMT erworbenen Stammzeleigenschaften und entziehen sich hiermit und durch andere Mechanismen besonders effizient der Tumorthherapie.

Bei der EMT nutzen Tumorzellen epigenetische Strategien, wie sie in der embryonalen Entwicklung, bei der Wundheilung, bei chronisch-fibrosierenden Entzündungen vom Körper schon immer genutzt werden.

Inzwischen versteht die Forschung zunehmend präzise, welche genetischen Voraussetzungen und epigenetischen Veränderungen zelluläre und molekulare Mechanismen in Gang setzen, die für die Metastasierung und das Überleben des Patienten von zentraler Bedeutung sind.

Epigenetische Therapien bei bestimmten Leukämien und einigen soliden Tumoren wie gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und nicht kleinzelligen Lungentumoren zeigen erste Behandlungserfolge, die auf diesen Erkenntnissen basieren.

## Muskel – Organ der Proteinsynthese

*Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Spona, Praterstr. 45, 1020 Wien (Österreich)*

Mehr als 600 Skelettmuskeln machen fast 50 % des Körpergewichts aus. Bei einer vermehrten mechanischen Belastung der Muskulatur wie zum Beispiel bei einem Krafttraining reagiert die Skelettmuskulatur durch Hypertrophie in Form einer erhöhten Proteinsynthese.

Auf molekularer Ebene findet man eine effizientere Translation der mRNA (1). Nach einem Krafttraining korreliert die Phosphorylierung der S6 Proteinkinase (S6K) mit der Zunahme der Muskelmasse (2). S6K spielt zusammen mit dem eukaryotischen Initiierungsfaktor 2 (eIF-2) und dem 4E Bindungsprotein 1 (4E-BP1) eine wichtige Rolle bei der Regulation der Proteinsynthese. 4E-BP1 und S6K sind Substrate der Kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) (3,4). mTOR liegt in den Komplexen mTORC 1 und 2 vor. mTOR phosphoryliert 4E-BP1 und S6K1 und löst damit multiple Phosphorylierungen von Initiierungsfaktoren aus, die die Translation starten. Mit den Elongationsfaktoren erfolgt die Translation der mRNA zu Peptidketten. Der Elongationsschritt hat mit vier ATP Moleküle den größten Energieverbrauch während der Proteinsynthese.



Wachstumsfaktoren wie Insulin und IGFs, sowie Muskeltraining und Aminosäuren aktivieren mTORC über einen Signalübertragungsweg mit der GTPase Ras homologue enriched in brain (Rheb) als Endpunkt (5). Bei Abnahme der Insulin Rezeptor Sensitivität verringert sich die mTOR Effizienz, was zu einer Verringerung der Proteinsynthese führt. Der Muskel kann ohne Aminosäuren – im speziellen Leucin – nicht auf hypertrophe Stimuli reagieren. Bei der Abnahme der Proteinsynthese während eines Muskeltrainings kommt es zu einer Inhibierung der Translationsinitiiierungsfaktoren 4E und 4G und des ribosomalen Proteins S6. Durch den Anstieg der BCKDH (Branched Chain alpha-Keto Acid Dehydrogenase) während dem Training werden die Plasma und intrazellulären Leucin Konzentrationen vermindert. Nach dem Training müssen vermehrt Aminosäuren und im Besonderen Leucin supplementiert werden, um die Inhibierung der Initiierungsfaktoren durch Aktivierung vom mTOR aufzuheben und die Proteinsynthese zu stimulieren.

### **Literatur**

- Laurent GJ, Sparrow MP, Millward DJ: Turnover of muscle protein in the fowl. Changes in rates of protein synthesis and breakdown during hypertrophy of the anterior and posterior latissimus dorsi muscles. *Biochem J* 1978, 176: 407–417.
- Baar K, Esser K: Phosphorylation of p70s6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol* 1999, 276: C120–C127.
- Heitman J, Movva NR, Hall MN: Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991, 253: 905–909.
- Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM: mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011, 12: 21–35.
- Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, Markhard AL, Nada S, Sabatini DM: Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell* 2010, 141: 290–303.
- Luiking YC., Deutz NEP, Memelink RG, Verlaan S, Wolfe RR: Postprandial muscle protein synthesis is higher after a high whey protein leucine-enriched supplement than after a dairy-like product in healthy older people: a randomized controlled trial. *Nutrition J* 2014, 13: 9

## **Optimierung der Leistungsfähigkeit durch individuelle orthomolekulare Substitution**

*Dr. Harald Stossier*

*Seepromenade 11, 9082 Maria Wörth (Österreich), stossier@viva-mayr.com*

Seine Leistungsfähigkeit situationsbezogen optimal zur Verfügung zu haben ist wohl das Interesse jedes Einzelnen. Dabei ist es völlig klar, dass dies eine feinsinnige Regulation verschiedenster Systeme erfordert um den aktuellen Anforderungen gerecht zu werden.

Die Grundlage stellt die Versorgung mit Makronährstoffen dar, wobei bei der Ernährung besonders zu betonen ist, dass nicht nur die Zufuhr des Lebensmittels sondern vor allem auch die Esskultur entscheidenden Einfluss auf die Verwertung der Inhaltsstoffe hat. Durch falsche Esskultur können nämlich eine Reihe von Fehlverdauungsprozessen entstehen, die es dem Körper erschweren die entsprechende Energie bereitzustellen.

Im nächsten Schritt wird es dann notwendig sein die zur Verfügung gestellten Makronährstoffe auch tatsächlich in energiereiche Verbindungen im Körper umzusetzen. Es wird also der Stoffwechsel der Mitochondrien sowie die Versorgung mit entsprechenden Mikronährstoffen wichtig sein um hier um eine Optimierung der Energieausbeute und damit Leistungsfähigkeit zu gewährleisten. Mangelnde Situationen der einzelnen Mikronährstoffen haben hier weitreichende Konsequenzen und daher ist auch hier auf eine optimale Versorgung zu achten. Geht es dann in der Folge darum auch die Leistungsfähigkeit wie etwa beim Sportler zu steigern, so wird es

wichtig sein auch Regulationsphänomene von Rhythmus, Nebennierenregulation, Aminosäurestoffwechsel und antioxidative Kapazität weit über die Grenzen des Normalen hin zu optimieren damit nicht Nebenwirkungen dieses erhöhten Energiebedarfes zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen. Neben den theoretischen Zusammenhängen werden vor allem auch praktische Hinweise zur Umsetzung gegeben.

## **Mikrobiom Enhancement: Fasten, Diäten, Parasiten-, Stuhltransplantationen: wirklicher Profit für Darm, Immunsystem und Hormone?**

*Dr. med. Peter Strauven, Msc, Bonn*

Josua Lederberg, Nobelpreisträger aus den USA, prägte als erster 2001 den Begriff des „MIKROBIOMS“: die Gesamtheit der Gene der menschlichen Mikroflora.

Nach 2007 (Human Mikrobiome Project-HMP- National Health Institut-USA) und 2009(European Metagenomics of the Human Intestinal Tract Project – MHIT) ist die wissenschaftliche Erkenntnis über die Bedeutung und den Einfluss von Bakterien (>99 % der Mikroflora) in unserem Körper deutlich gestiegen: mit Hilfe der 16s-rRNA-Sequenzierung gelingt die Identifizierung der meisten Mikroflora- Genome des menschlichen Körpers. Analysiert man alle unsere Körpergene einschließlich des Mikrobioms, dann wäre er weniger als 10 % „menschlich“, sondern weit überwiegend „mikroflorisch“.

Nachdem auch die Magen-, Darmsequenzierung des Mikrobioms gelungen ist, stellen sich viele neue Fragen, die Einfluss auf unsere tägliche Arbeit haben können:

Was passiert bei Adipösen Menschen und dem Mikrobiom? Ist das Magen-, Darmmikrobiom durch falsches Essen mit Adipositas verändert? Oder ist das Mikrobiom selbst Ausgangsweg einer Adipositas, aber auch einer Entzündung: denn zum Beispiel Helicobacter-Bakterien steuern eindeutig unser Essverhalten (Ghrelin), wie Michael Blaser, New York, USA, bereits seit Jahren in mehreren Studien an Helicobacter eradikierten Personen und deren Kindern nachweist: „Eine ganze Generation wächst ohne Helicobacter pylori auf, der das Gehirn in ihrem Magen regulieren kann“: Ohne Helicobacter weniger Magenkrebs, aber mehr Adipositas? Fluch oder Segen?

Haben Bakterien eine kritische Rolle in der Evolution unseres adaptierten Immunsystems gespielt, fragt die Arbeitsgruppe um Yun Kyung Lee et al. in SCIENCE: Bakteroides fragilis, Mitbewohner des Darmlumens, übernimmt unsere Genschwäche und stärkt antientzündliche Mechanismen im Darm: diese Bakterienart produziert ausreichend Polysaccharid A(PSA) im Darm und beeinflusst hierüber T-Regulator Zellen: chronisch entzündliche Darmerkrankungen können in der Entstehung durch ein positives Bakteroides fragilis Milieu gestoppt werden.

Bei weiter zunehmender Adipositas in der Bevölkerung der westlichen, aber auch manchen asiatischen Staaten wird der „Adipositas Chirurgie“ mehr Beachtung geschenkt, wenn es nicht mehr weiter geht ... (BMI>40-50). Was passiert nach solchen Eingriffen mit unserem Magen-, Darmmikrobiom?

Aaron Wisnewsky beschreibt in seinem Review die Folgen der Adipositas Chirurgie (zum Beispiel nach Roux-OP): Teilgastrektomie und das Overgrowth Blind Loop Syndrom verändern unser Mikrobiom mit Folgen für Bakterien und Hormonsystem (Bakterien steuern Hormone): Gastrin-, Ghrelin-, Glucakon like Peptid 1 + IGH +, u. a. Inselzellcysten- und in einigen Fällen sogar Hyperplasien(sekundäre Nesidioblastose) mit Hyperinsulinismus können als Folge entstehen. Eine gute Nachsorge dieser Patienten ist erforderlich.

Geht die derzeitige Ernährungsforschung mit Ausrichtung Epidemiologie und Makronutrients (Eiweiß, Fett, Kohlehydrate) falsche Wege? Die Arbeitsgruppe um Karen Ryan plädiert in einem Editorial „Food As A Hormone“ 2013 in SCIENCE für einen neuen Forschungsansatz Ernährung zu verstehen und von außen zu steuern: die Signalkaskaden fördernde Ernährung! Im Darm werden Kohlehydrate durch Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren (Acetate, Butyrate, Propiona-

te u. a.) metabolisiert. Kurzkettige Fettsäuren steuern zum Beispiel Free Fatty Acid (FFAR2/3) Rezeptoren: die Leptin (Gewichtsreduktion) Produktion kann hierdurch erhöht, die endokrine L-Zellen Produktion wie GLP-1 (Glucagon-like Peptid-1) gehemmt werden. Food As A Hormone?

Schwere Clostridium difficile Infektionen beim Menschen werden anscheinend besser behandelt mit einer Stuhltransplantation (verdünnter menschlicher Kot wird in den menschlichen kranken Darm injiziert) als mit Antibiotika, wie Els van Nood, Universität Amsterdam, und andere nachweisen. Weitere Studien laufen.

Teil unseres Mikrobioms sind auch Parasiten, wie Würmer: „Autoimmunity: the worms return! Joel Weinstock beschreibt in 2012 in Nature, warum Parasitentransplantationen unser Immunsystem stärken können. Trichuris suis, der Peitschenwurm, wird in neuen Studien mit Erfolg bei Patienten mit M.Crohn und Colitis Ulcerosa angewandt. Nach Transplantation erhöhen die Trichuren die Aktivität von T-Regulatorzellen und die Freisetzung von Zytokinen. Makrophagen und regulatorische Dendritenzellen arbeiten unter Wurmeinfluss verstärkt und verhindern dass Effektorzellen aktiv werden. Die Würmer verändern sogar die Darmflora: „probiotische“ Bakterien werden gefördert!

## **Ist Sport Mord?**

*Prof. em. Dr. Klaus Völker, Institut für Sportmedizin Universitätsklinikum Münster*

Sport hat vielfältige Erscheinungsformen, bei einigen kommt es akut wie chronisch zu bemerkenswerten Auslenkungen der Homöostase, die die Frage aufwerfen, ob es sich dabei um physiologische Reaktionen oder pathogenetische Mechanismen handelt. So kommt es beispielsweise bei einigen Belastungen zu Acidosen, die den als tolerabel angesehenen Bereich deutlich übersteigen; die Blutdruckreaktion bei sportlichen Kraftbelastungen liegt deutlich über den Grenzwerten, bei denen eine diagnostische Ergometrie abgebrochen wird; Kraftbelastungen führen unter Umständen zu Auslenkungen der muskulären Enzyme, die sonst nur bei schweren myopatischen Syndromen beobachtet werden; sehr lange und hoch intensive Belastungen supprimieren die Immunreaktion und schicken etliche Blutzellen in die Apoptose; Die Sportherzentwicklung erreicht Dimensionen, die erschrecken und verursacht serologische und echokardiographische Phänomene, die vom pathologischen Reaktionen schwer abgrenzbar sind. Schon Paracelsus formulierte: die Dosis macht das Gift. Bei adäquater Dosis sind Bewegung und Sport ein Heilmittel mit hoher, viel zu wenig genutzter Potenz. Sport ist effektiv in der positiven Beeinflussung humoraler, metabolischer und hämodynamischer Faktoren, was sich in bemerkenswerten Risikoreduktionen verschiedener zivilisationsbedingter Krankheiten wiederfindet. Richtig dosierter Sport ist also kein Mord, kein Sport ist eher Selbstmord in Raten.

## **Neuroenhancement bei Kindern**

*Dr. Klaus-Georg Wenzel, Limburg*

Dr. Wenzel ist als Arzt für Neurologie und Psychiatrie seit 1982 in eigener Praxis in Limburg niedergelassen und hat schon seit Jahren auch ADS/ADHS-Kinder (wie Erwachsene) in Behandlung. Neuroenhancement will die Leistung des Gehirns verbessern, wobei man nach dem Ort der Wirkung unterscheiden kann zwischen Neurotransmitterstoffwechsel, Qualität und Leitungsfähigkeit der Axone und Synapsen – sowie Anzahl und zelluläre Stoffwechselaktivität der Neuronen.

Besonders bekannt in ihrer Bedeutung für Konzentration, Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit sind die Katecholamine – Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin. Deren Bildung aus der Aminosäure Tyrosin wird angesprochen – einschließlich der für die einzelnen Schritte als Co-Faktoren erforderlichen Vitamine und Mineralstoffe. Dementsprechend können therapeutisch zum Anheben der Katecholamine Tyrosin wie auch Vitamine/Mineralien eingesetzt werden – auch bei ADS/ADHS (alternativ oder in Ergänzung zu etwa Ritalin).

Ebenfalls von Bedeutung für die hirnorganische Leistungsfähigkeit ist das Serotonin. Auch sein Stoffwechsel mit Beginn beim Tryptophan und für die weitere Synthese erforderlichen Zusatzstoffen wird besprochen.

Dass man nicht automatisch von einer ausreichenden Versorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen ausgehen kann – oder durch einen Hinweis/Empfehlung zu einer gesunden Ernährung in dieser Hinsicht ausreichend aktiv geworden ist – zeigen die mit erheblichem Aufwand durchgeführten sogenannten nationalen Verzehrstudien (zuletzt 2008), die selbst für die alten niedrigen Vitamin D-Empfehlungswerte (aber etwa auch für Folsäure und Vitamin B6) eine häufige Unterversorgung belegt haben.

Für Vitamin D hatte man über Jahrzehnte als Mangelproblematik die Rachitis gesehen und dementsprechend als empfehlenswerte Tageszufuhr die Menge, die eine Rachitis verhindert. In den letzten Jahren sind die Forschungsarbeiten und Erkenntnisse zum Vitamin D geradezu explodiert. Und wir finden jetzt Rezeptoren und Wirkungen von Vitamin D in praktisch allen Geweben einschließlich dem Gehirn.

Ähnlich scheint es auch beim Vitamin K zu sein, das man oft nur in seiner Bedeutung für die Blutgerinnung (und die Marcumar-Behandlung) kennt. Im Prinzip hat es aber eine wesentlich hierüber hinausgehende Bedeutung insbesondere als Vitamin K2 für Knochen, Blutgefäße sowie auch für Immunsystem und Gehirn. Immer mehr zeigt sich, dass im Prinzip alle 3 fettlöslichen Vitamine D, K und A in Vielem synergistisch zusammenwirken und man daher als ergänzende Maßnahme alle 3 zusammen als z. B. Vitamin D complete einsetzt. Demgegenüber ist es bei uns oft üblich bei Kindern Vitamin D zusammen mit Fluor einzusetzen als D-Fluoretten. Dabei gibt es zum Fluor auch kritische Berichte einschließlich hirnorganischer Beeinträchtigung. Und wenn man das Fluor zur Kariesprophylaxe einsetzen will, wäre wahrscheinlich Vitamin K2 wirksamer (und ohne die potenziell möglichen Nebenwirkungen des Fluor).

Für eine möglichst optimale Funktion des Gehirns ist auch eine gute Versorgung wichtig beispielsweise mit Zink und Selen (auch für die Dejodase, die T4 in das hauptsächlich wirksame T3 überführt) (gibt es Kriterien für eine leichte kindliche Hypothyreose?).

Die Zellmembranen des Gehirns benötigen in besonders hohem Umfang Omega-3-Fettsäuren sowie zum Teil auch die Omega-9-Fettsäure Nervensäure. Für die Leistungsfähigkeit von Membranen in Nervenzellen sind weiterhin Phospholipide wichtig – mit entsprechender Möglichkeit etwa Lecithin oder Phosphatidylcholin einzusetzen. Cholin ist etwa beim Alzheimer in seiner Bedeutung für das Gehirn bekannt – die auch im menschlichen Körper im Cholin-Stoffwechsel vorkommende Substanz DMAE hat in der therapeutischen Anwendung den Vorteil, dass es wesentlich besser als Cholin im Gehirn aufgenommen wird (ADHD mit DMAE-2002.doc).

Inzwischen gibt es zunehmend Forschungsergebnisse, dass auch die Qualität der Darmflora für das Gehirn von Bedeutung ist (mit etwa Anwendungen bereits bei Autismus).

Gerade zur Unterstützung des kindlichen Gehirns ist es wichtig, dass therapeutische Maßnahmen auch längerfristig durchführbar und zumindest weitgehend/überblickbar frei von ungünstigen Nebeneffekten sind. Schließlich sagt man bei ADS-Patienten oft, dass „die Verkabelung des Gehirns“ nicht mit dem Ende der Pubertät sondern erst mit etwa 25 Jahren abgeschlossen ist.

Wir freuen uns Ihnen schon den Termin 2015 in München mitteilen zu dürfen.

Bitte vormerken:

**15. Konferenz der GSAAM e. V.**

30. April bis 2. Mai 2015  
Hilton Munich Park Hotel  
Am Tucherpark 7  
80538 München

[www.gsaam-konferenz-2015.de](http://www.gsaam-konferenz-2015.de)



Als Schwerpunktthemen für die 15. Konferenz wurden bisher vorgeschlagen:

**Mitochondriale Medizin**

**Gender spezifische Medizin**

**Mikrobiom**

**Präventionsmedizin in ärztlicher und  
gesundheitspolitischer Verantwortung**

Weitere Themenvorschläge sind willkommen und wir werden diese in der Mitgliederversammlung am 2. Mai 2014 vorstellen und diskutieren. Wir freuen uns jetzt schon auf eine rege Beteiligung an der Mitgliederversammlung.

Ihr Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der GSAAM e. V.