

„Potential Beneficial and Adverse Effects of Long Term Dietary Curcumin Supplementation in Mice“

M.Sc. Xiao Wei Dawn Chin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Rimbach

Curcumin, das Hauptcurcuminoid in der Gelbwurzel - *Curcuma longa* (*Zingiberaceae*), ist ein sekundärer Pflanzenstoff für den bereits viele positive Effekte (anti-inflammatorisch, anti-oxidativ und antimikrobiell) zumeist *in vitro* gezeigt werden konnten. Interessanterweise ist die Inzidenz und Prävalenz des Alzheimer-Demenz (AD) in der indischen Bevölkerung, welche viele Mahlzeiten traditionell mit *Curcuma* zubereiten, relativ gering. Diese Beobachtung macht Curcumin zu einem vielversprechenden Kandidaten für die Behandlung und Prävention neurodegenerativer Erkrankungen. Die Bioverfügbarkeit von Curcumin ist jedoch aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit, der Instabilität in wässrigen Lösungen und des schnellen intestinalen First-Pass- und hepatischen Metabolismus niedrig. In vielen Untersuchungen, die sich mit dem Effekt von Curcumin auf neurodegenerative Erkrankungen befassen, werden daher, in der Hoffnung, dass die Curcuminkonzentration im Gehirn gesteigert werden kann, hohe Dosen Curcumin appliziert. Obwohl es den Anschein hat, dass Curcumin eine geringe Toxizität besitzt, ist die gesundheitliche Unbedenklichkeit hoher Dosen Curcumin nicht ausreichend untersucht. So bildet Curcumin zum Beispiel Chelatkomplexe mit Spurenelementen wie Eisen oder Kupfer. Bei einer langfristigen Aufnahme von Curcumin könnte es dadurch möglicherweise zu einer gestörten Spurenelementabsorption kommen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung potentiell neuroprotektiver Eigenschaften von Curcumin bei Mäusen, die humanes Apolipoprotein (APO) E produzieren. Die Isoform APOE4 ist einer der Hauptrisikofaktoren für sporadische AD. Außerdem werden mögliche negative Auswirkungen einer Langzeitfütterung von Mäusen mit Curcumin mit besonderem Augenmerk auf die Versorgung mit Spurenelementen untersucht.

Nach einer generellen Einleitung und einer Übersicht über die aktuelle Literatur zu den neuroprotektiven Eigenschaften von Curcumin in Hinsicht auf eine Behandlung der AD, berichten Kapitel 3 und 4 von den durchgeführten Fütterungsstudien in APOE-Mäusen oder Wildtypmäusen. Trotz geringer Bioverfügbarkeit, konnten nach 3 Monaten Supplementierung mit 0,2% Curcumin erhöhte Adenosintriphosphat-(ATP)-spiegel im Kortex der APOE-Mäuse nachgewiesen werden. Dies lässt darauf schließen, dass bisher nicht vollständig geklärte Mechanismen wie Neurohormesis oder Darmmikrobiota, zu diesen Effekten möglicherweise beitragen. Im Hinblick auf die Regulation von Genen, welche für Proteine der mitochondrialen Funktion codieren, waren Curcumingabe bei APOE3-Mäusen stärker als bei APOE4-Mäusen ausgeprägt, was eventuell darauf hinweist, dass der APOE3-Genotyp besser auf eine diätetische Curcumingabe anspricht.

In Kapitel 4 werden die Ergebnisse einer 6-monatigen Fütterungsstudie mit 0,2% Curcumin beschrieben. Hier konnte gezeigt werden, dass Curcumin zu einem Eisenmangel in den untersuchten Mäusen führte. Curcumin-gefütterten Mäuse wiesen eine vergrößerte Milz, niedrigere Eisengehalte in Leber und Milz sowie veränderte mRNA-Spiegel eisenregulatorischer und eisentransportierender Proteine auf. Möglicherweise wurde der Eisenmangel durch die komplexbildenden Eigenschaften des Curcumins oder intestinale Blutungen hervorgerufen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine hochdosierte Supplementierung mit Curcumin nicht sinnvoll erscheint und potentiell adverse Effekte nicht unterschätzt werden sollten. Zukünftige Studien sollten außerdem alternative Signalwege (über den Darmtrakt) für die Curcuminwirkung in Erwägung ziehen und detaillierte untersuchen.