



## **Studie: Sulforaphan ist vielversprechend bei Autismus-Spektrum-Störungen**

Referenz Singh K., Connors SL, Macklin EA, et al. Sulforaphan-Behandlung von Autismus-Spektrum-Störungen (ASD). *Proc Natl Acad Sci US A*. 2014;111(43):15550-15555. Design Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie. Den Teilnehmern wurden 50–150  $\mu\text{mol}$  Sulforaphan aus Brokkolisprossen pro Tag oral verabreicht. Die Dosierung von Sulforaphan war abhängig vom Körpergewicht: 50  $\mu\text{mol}$  (1 Kapsel) für Teilnehmer mit einem Gewicht von 100 lb und weniger; 100  $\mu\text{mol}$  (2 Kapseln) für Teilnehmer zwischen 101 lb und 199 lb; und 150  $\mu\text{mol}$  (3 Kapseln) für Teilnehmer über 90 kg. Die Placebogruppe erhielt Kapseln ohne Medikation für das gleiche Dosierungsschema und die gleiche Dauer. Die Behandlungsdauer betrug 18 Wochen, &hellip;



### **Referenz**

Singh K., Connors SL, Macklin EA, et al. Sulforaphan-Behandlung von Autismus-Spektrum-Störungen (ASD). *Proc Natl Acad Sci US A*. 2014;111(43):15550-15555.

## **Design**

Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie. Den Teilnehmern wurden 50–150 µmol Sulforaphan aus Brokkolisprossen pro Tag oral verabreicht. Die Dosierung von Sulforaphan war abhängig vom Körpergewicht: 50 µmol (1 Kapsel) für Teilnehmer mit einem Gewicht von 100 lb und weniger; 100 µmol (2 Kapseln) für Teilnehmer zwischen 101 lb und 199 lb; und 150 µmol (3 Kapseln) für Teilnehmer über 90 kg. Die Placebogruppe erhielt Kapseln ohne Medikation für das gleiche Dosierungsschema und die gleiche Dauer. Die Behandlungsdauer betrug 18 Wochen, gefolgt von 4 Wochen ohne Behandlung.

## **Teilnehmer**

43 Männer im Alter von 13 bis 27 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Autismus begannen die Studie. Am Ende der Studie hatte die Behandlungsgruppe 26 Teilnehmer und die Placebogruppe 14.

## **Zielparameter**

Follow-up-Bewertungen umfassten die Aberrant Behavior Checklist (ABC), die Social Responsiveness Scale (SRS) und die Clinical Global Impression Improvement Scale (CGI-I). Die Ergebnisse wurden mit Ausgangsbewertungen verglichen, die vor der Behandlung erhoben wurden.

## **Wichtige Erkenntnisse**

Teilnehmer, die Sulforaphan erhielten, zeigten eine signifikante Verbesserung bei der Bewertung mit ABC-, SRS- und CGI-I-Bewertungen gegenüber dem Ausgangswert. Eine signifikant größere Verbesserung wurde bei den Teilnehmern der

Behandlungsgruppe nach 4, 10 und 18 Wochen für die Subskalen Reizbarkeit, Lethargie, Stereotypie und Hyperaktivität des ABC und für die Subskalen Bewusstsein, Kommunikation, Motivation und Manierismus des SRS gezeigt. Von denen in der Behandlungsgruppe zeigten 35 % diese Verbesserungen beim SRS gegenüber 0 % in der Placebogruppe, und 60 % der Behandlungsgruppe zeigten Verbesserungen beim ABC gegenüber 20 % in der Placebogruppe. Die CGI-I-Analyse der Werte nach 18 Wochen in der Behandlungsgruppe war bei 46 % (12 von 26), 54 % (14 von 26) und 42 % (11 von 26) der Teilnehmer in Bezug auf die soziale Interaktion stark oder sehr stark verbessert, abweichendes Verhalten bzw. verbale Kommunikation im Vergleich zu 0 % (0 von 11;  $P= 0,007$ ), 9 % (1 von 11;  $P= 0,014$ ) und 0 % (0 von 11;  $P= 0,015$ ) für diejenigen in der Placebo-Gruppe. Nach Absetzen der Sulforaphan-Behandlung kehrten alle Skalen auf die Ausgangswerte zurück.

## **Implikationen üben**

Die Behandlung autistischer Kinder kann sowohl für die Eltern als auch für den Arzt oft eine herausfordernde Erfahrung sein. Mit der Prävalenz von Autismus in den Vereinigten Staaten, die 1 von 68 Kindern erreicht – ein Anstieg von 30 % gegenüber vor 2 Jahren<sup>1</sup> und in den letzten zehn Jahren um 78 % gestiegen<sup>2</sup>—Die Nachfrage nach wirksamen Therapien ist so hoch wie nie zuvor. Derzeit sind die einzigen von der US Food and Drug Administration zugelassenen Behandlungen für die Symptome von Autismus Risperidon und Aripiprazol.<sup>3</sup> die beide mehrere Nebenwirkungen haben, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Gewichtszunahme, aggressives Verhalten, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Selbstmordgedanken, Spätdyskinesie und Angstzustände.<sup>4,5</sup> Ironischerweise sind dies Symptome, die bei Kindern mit Autismus auftreten können, sodass die Einnahme dieser Medikamente die Symptome, die bereits bei autistischen Kindern vorhanden sind, erheblich verstärken kann.

Sulforaphan erfüllt mehrere Funktionen, die signifikante biochemische Abweichungen ansprechen, die routinemäßig in der autistischen Bevölkerung gefunden werden, hauptsächlich durch Hochregulierung von Genen, die den Körper vor oxidativem Stress schützen, und solchen, die Entzündungen kontrollieren. Aufgrund seiner globalen Wirkungen als antioxidative und entzündungshemmende Verbindung wird es seit Jahren als Zusatzbehandlung für entzündliche Erkrankungen, einschließlich Krebsprozesse, untersucht. Dieselben Eigenschaften, die in der Krebsforschung gut definiert wurden, machen es auch zu einer attraktiven Überlegung für Kinder im autistischen Spektrum. Ähnliche zelluläre Aberrationen wie mitochondriale Dysfunktion,<sup>6,7</sup> neurologische Entzündung,<sup>8,9</sup> oxidativen Stress,<sup>10</sup> geringe Mengen an reduziertem Glutathion,<sup>11</sup> und erhöhte Lipidperoxidation<sup>12</sup> treten bei Autisten im Vergleich zu Kontrollpersonen häufiger auf, und Sulforaphan taucht als Behandlung auf, um diese Probleme anzugehen.

Eine andere Theorie, warum Sulforaphan diesen Kindern zugute kommen könnte, ist die Aktivierung der Hitzeschockreaktion.<sup>13</sup> Dazu gehört die Hochregulierung von Hitzeschockproteinen im Gehirn, von denen angenommen wird, dass sie die Kommunikation zwischen Synapsen während eines Fiebers verbessern.<sup>14</sup> Dies ist faszinierend, da Autisten eine Verhaltensverbesserung während Fieber gezeigt haben.<sup>15,16</sup> Dies bedeutet, dass zumindest theoretisch die Unterdrückung von Fieber bei Kindern mit Autismus möglicherweise nicht in ihrem langfristigen Interesse liegt. Es ist auch wichtig zu beachten, dass es zahlreiche Beweise dafür gibt, dass die Unterdrückung von Fieber die Morbidität und Mortalität erhöht.<sup>17</sup> In Bezug auf die aktuell zu überprüfende Studie hatte die Mehrheit (80 %) der Teilnehmer eine positive Reaktion auf Fieber in der Vorgeschichte. Dies ist höher als die beobachtete Rate von „Fieber-Respondern“ in der autistischen Bevölkerung von 35 %.<sup>18</sup> Wenn Hitzeschock tatsächlich der Mechanismus der

Wirkung von Sulforaphan ist, weist diese Studie eine verzerrte Kohorte mit einer Überrepräsentation derjenigen auf, die von seiner Verwendung profitieren. Zukünftige Autismusforschung, die die Ergebnisse der Sulforaphan-Verabreichung bei Fieber-Respondern mit Fieber-Non-Respondern vergleicht, könnte einen zuverlässigen Prädiktor für den Erfolg dieser Behandlung ergeben.

Sulforaphan erfüllt mehrere Funktionen, die signifikante biochemische Abweichungen ansprechen, die routinemäßig in der autistischen Bevölkerung gefunden werden, hauptsächlich durch Hochregulierung von Genen, die den Körper vor oxidativem Stress schützen, und solchen, die Entzündungen kontrollieren.

Zu den in der Behandlungsgruppe beobachteten Nebenwirkungen gehörten Gewichtszunahme und Krampfanfälle. Einige autistische Kinder haben möglicherweise eine erhöhte Darmpermeabilität,<sup>19</sup> möglicherweise als Folge einer Magen-Darm-Entzündung (GI). In Anbetracht dessen, dass Sulforaphan eine entzündungshemmende Wirkung haben könnte, kann eine Gewichtszunahme das Ergebnis einer verbesserten Nährstoffaufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt und/oder einer Verbesserung des Appetits durch Verringerung von Bauchbeschwerden sein. Zwei Teilnehmer erlitten während des Studienzeitraums Anfälle. Ein Anfall trat während des Behandlungszeitraums auf, der andere mehrere Wochen nach Beendigung der Behandlung. Beide Teilnehmer hatten eine Vorgeschichte von Anfällen. Dies ist möglicherweise kein großes Problem, da Patienten mit Autismus ein bereits 3- bis 22-fach erhöhtes Anfallsrisiko haben.<sup>20</sup> Daher wurden die in dieser Studie beobachteten Anfälle wahrscheinlich nicht durch Sulforaphan verursacht.

Für Sulforaphan ist eindeutig mehr Forschung in der autistischen Bevölkerung erforderlich, insbesondere unter Verwendung zuverlässiger Biomarker für Entzündungen und Oxidation, die in früheren Forschungen etabliert wurden.<sup>21</sup> Diese Studie befasste sich nur mit Autismus-Symptomen, und obwohl sie immer noch Einblicke in das Potenzial von Sulforaphan gibt, kann das Vorhandensein von Biomarker-Daten zur Erklärung seiner Wirksamkeit nur das vorhandene Wissen über natürliche und alternative Therapien für Autismus erweitern.

*Anmerkung der Redaktion: Das in dieser Studie verwendete Produkt wird derzeit nicht verkauft. Die Forscher verwendeten einen Brokkolisprossenextrakt, der einer weiteren Behandlung mit Myrosinase-Enzymen unterzogen wurde, die aus Daikon-Rettich gewonnen wurden. Es enthielt mehr Sulforaphan als die derzeit auf dem Markt befindlichen Sulforaphanglucosinolat (SGS)-Produkte.*

1. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators. Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen bei Kindern im Alter von 8 Jahren – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Standorte, USA, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(2):1-24.
2. Überwachungsnetzwerk für Autismus und Entwicklungsstörungen Überwachungsjahr 2008 Hauptermittler. Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen – Netzwerk zur Überwachung von Autismus und Entwicklungsstörungen, 14 Standorte, USA, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(3):1-24.
3. US Food and Drug Administration. *Hüten Sie sich vor falschen oder irreführenden Behauptungen zur*

*Behandlung von Autismus.* Verfügbar um: (Link entfernt).  
Abgerufen am 21. November 2014.

4. WebMD. Ablify: Nebenwirkungen. Verfügbar um: (Link entfernt). Abgerufen am 21. November 2014.
5. WebMD. Drogen und Medikamente: Risperidon. Verfügbar um: (Link entfernt). Abgerufen am 21. November 2014.
6. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, et al. Epidemiologie der Autismus-Spektrum-Störung in Portugal: Prävalenz, klinische Charakterisierung und Erkrankungen. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(10):726-733.
7. Cassells C. Mitochondriale Dysfunktion kann eine Rolle bei der Ätiologie von Autismus-Spektrum-Störungen spielen. *Medizinische Nachrichten von Medscape.* 15. April 2008. Verfügbar unter: (Link entfernt). Abgerufen am 1. Dezember 2014.
8. DL Vargas, C. Nascimbene, C. Krishnan, AW Zimmerman, CA Pardo. Neuroglia-Aktivierung und Neuroinflammation im Gehirn von Patienten mit Autismus. *Anna Neurol.* 2005;57(1):67-81.
9. Connolly AM, Chez MG, Pestronk A, Arnold ST, Mehta S, Deuel RK. Serum-Autoantikörper gegen das Gehirn bei der Landau-Kleffner-Variante, Autismus und anderen neurologischen Störungen. *J Pediatr.* 1999;134(5):607-613.
10. Rose S., Frye RE., Slattery J., et al. Oxidativer Stress induziert eine mitochondriale Dysfunktion in einer Untergruppe von autistischen lymphoblastoiden Zelllinien in einer gut abgestimmten Fall-Kontroll-Kohorte. *Plus eins.* 2014;9(1):e85436.
11. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, et al. Der metabolische Endophänotyp und verwandte Genotypen sind mit oxidativem Stress bei Kindern mit Autismus verbunden. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(8):947-956.
12. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC. Erhöhte Ausscheidung eines Lipidperoxidations-Biomarkers bei Autismus.

*Prostaglandine Leukot Essent Fettsäuren.*

2005;73(5):379-384.

13. Gan N, Wu YC, Brunet M, et al. Sulforaphan aktiviert die Hitzeschockreaktion und verstärkt die Proteasomaktivität durch Hochregulierung von Hsp27. *J Biol Chem.* 2010;285(46):35528-35536.
14. Stetler RA, Gan Y, Zhang W, et al. Hitzeschockproteine: zelluläre und molekulare Mechanismen im zentralen Nervensystem. *Prog Neurobiol.* 2010;92(2):184-211.
15. Mehler MF, Purpura DP. Autismus, Fieber, Epigenetik und der Locus coeruleus. *Brain Res Rev.* 2009;59(2):388-392.
16. Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, et al. Verhaltensweisen im Zusammenhang mit Fieber bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen. *Pädiatrie.* 2007;120(6):e1386-e1392.
17. Bryant RE, Haube AF, Haube, CE, Koenig MG. Faktoren, die die Mortalität der gramnegativen Stäbchenbakteriämie beeinflussen. *Arch Intern Med.* 1971;127(1):120-1281.
18. Moorman D. Workshop-Bericht: Fieber und Autismus. Verfügbar um: (Link entfernt). Abgerufen am 21. November 2014.
19. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, et al. Abnorme Darmpermeabilität bei Kindern mit Autismus. *Acta Paediatr.* 1996;85(9):1076-1079.
20. Volkmar FR, Nelson DS. Anfallsleiden bei Autismus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(1):127-129.
21. Bradstreet JJ, Smith S, Baral M, Rossignol DA. Biomarkergeführte Interventionen bei klinisch relevanten Erkrankungen im Zusammenhang mit Autismus-Spektrum-Störungen und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung. *Alter Med Rev.* 2010;15(1):15-32.

**Besuchen Sie uns auf: [natur.wiki](http://natur.wiki)**