TOCOTRIENOLE - Fachinformation für Mediziner

Was sind Tocotrienole? Welchen therapeutischen Nutzen stellen sie für Ärzte, Apotheker oder Heilpraktiker dar? Diese Dokumentation ist eine Zusammenstellung der in den einschlägigen Publikationen gefundenen Fakten. Zusammengestellt für ein Fachpublikum von Ingo Schmidt-Philipp. Version 2018/11 4.6 Copyright 2011-2018

Weiterverwertung auch auszugsweise nur mit vorheriger schriftlicher Genehmigung. Unveränderte vollständige Weitergabe an Einzelpersonen ist gestattet, aber nur bis zu 6 Monate nach dem oben genannten Versionsdatum. Danach fordern Sie bitte eine neue Version an, über www.tocotrienol.de. Dort finden Sie ebenfalls ständig aktuelle Texte sowie die Verweise zu den Studien im Original.

Tocotrienole (auch TCT oder T3) sind Formen von Vitamin E die in der Funktionsgruppe (Chroman-Ring) den vier Tocopherolen (alpha, beta, gamma, delta) entsprechen, die aber anstelle eines gesättigten Restes einen dreifach ungesättigten Rest aufweisen, der eine kompakte Faltung erzeugt. Dadurch sind sie in und zwischen den Zellen ungleich beweglicher, was ihre antioxidativen Eigenschaft an Zellmembranen um den Faktor 40 bis 60 erhöht.[1]

Die interessantesten Eigenschaften der Tocotrienole sind aber gar nicht die Vitamin E-Aktivität oder die antioxidativen Wirkung, sondern folgendes:

Tocotrienole beeinflussen eine Reihe von intrazellulären Signalwegen positiv, insbesondere die Transkriptionsfaktoren NF-κB (NF-kappaB, nuclear factor ,kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells), STAT, TNFα und einige Interleucine (IL-1,2,6,8). NF-κB hat zahlreiche Zielgene und tendiert dazu mit zunehmendem Alter sowie bei verschiedenen Krankheitsbildern chronisch erhöht zu sein. Der Einfluss auf NF-kB erfolgt auf mehreren Stoffwechselwegen und ist offenbar nur einer der betroffenen molekularen Mechanismen.

Diese Wirkungen betreffen nur Tocotrienole und sind bei Tocopherolen ("normalem" Vitamin E) entweder *gar nicht* oder kaum feststellbar. In der Forschung setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass die Isoformen des Vitamin E in ihrer biologischen Funktion nicht austauschbar sind [2]. Was bedeutet, dass wir es bei Vitamin E eigentlich mit einer Gruppe mehrerer Vitamine zu tun haben.

Lange Zeit haben sich Forschung und Medizin nur eins der acht Vitamin E Isomere konzentriert, nämlich alpha-Tocopherol (aT0), welches im Menschen bevorzugt transportiert und gespeichert wird. Das muss man vom heutigen Standpunkt aus als Irrweg bezeichnen. In den letzten Jahren entwickelte sich aber eine intensive Forschungsarbeit mit Tocotrienolen, über die ich Sie mit diesem Dokument überblicksartig informieren möchte.

Darunter sind Antworten für wesentliche Gesundheitsthemen unserer Tage.

Durch Studien ist folgendes gut belegt: Tocotrienole sind

- entzündungshemmend,
- schützen Gehirnzellen (neuroprotektiv),
- senken Cholesterin und wirken gegen Plaques,
- zeigen gute Wirkungen in der Augenheilkunde sowie für Leber und Niere
- können Strahlenschäden durch Radioaktivität und UV-Licht stark vermindern,
- wirken förderlich bei Knochenaufbau und gegen Adipose
- wirken gegen Krebs (pro Apoptose)

Tocotrienole zeichnen sich aus durch gute Bioverfügbarkeit und erforschte Pharmakokinetik, sie sind ungiftig und preisgünstig.

Entzündungshemmung

Tocotrienole beeinflussen Entzündungen durch Modulation der Entzündungemediatoren **iNOS** (inducible nitric oxide synthase), **Cytokine** (TNF-alpha, IL-4, and IL-8), cyclooxygenase (**COX-2**), vermutlich über den übergeordneten Faktor **NF-kappaB** (nuclear factor-kappaB). Sie sind ein potenter Inhibitor der Freisetzung von **Arachidonsäure** innerhalb von Zellen. Es wurde eine starke dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung auf die Ausschüttung von **PGE2** (Prostaglandin E 2) nachgewiesen. Dadurch werden alle Aspekte einer Entzündung positiv beeinflusst, also auch Rötung, Schmerz und Schwellung.[3,4]

Tocotrienole könnten sich als nebenwirkungsfreie Alternative zu Corticosteroiden ("Cortison") erweisen. Dies legt eine Studie aus 2015 im Vergleich nahe, die gamma-Tocotrienol mit Prednisolon bei Asthma im Tierversuch vergleicht [5].

Die Anwendung kann oral oder topisch erfolgen. Bei oraler Anwendung werden maximale Konzentrationen von dauerhaft 3-5 ug/mL im Körper erreicht. Das genügt um z.B. eine deutliche Linderung von Gelenkbeschwerden herbeizuführen. Bei topischer Anwendung (Cremes oder Salben) können lokal wesentlich höhere Konzentrationen – und damit Entzündungshemmung erreicht werden. Tocotrienole eignen sich besonders gut zur topischen Anwendung, da sie über die Haut sehr gut und schnell aufgenommen werden (50% Aufnahme durch die Haut).

Wichtige Anwendungsgebiete:

- Hautveränderungen (z.B. Ekzem/Neurodermitis, in Einzelfällen wurden hervorragende Ergebnisse bei langwierigen dermatologischen Problemen erzielt)
- Gelenkbeschwerden (akut oder chronisch)
- Schwellungen, Operationsnarben, Maculadegeneration, Insektenstiche, Hämorrhoiden,
- Ulcus ("Magengeschwür") und Entzündungen an Zahnfleisch/Kiefer

Anwendungsmittel sind Tocotrienole zum Einnehmen und Salben/Cremes zum Auftragen auf Haut oder Gelenke.

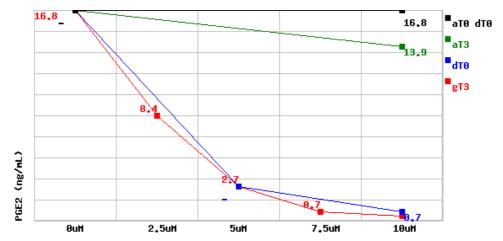


Abb.1 zeigt den Einfluss verschiedener Tocole auf den Spiegel des Entzündungs-Prostaglandins PGE2. Deutlich erkennbar ist wie alpha-Tocopherol (schwarz) praktisch keinen Einfluss hat und die optimale Entzündungshemmung durch gT3 und dT3. Daten aus [6].

dT0=delta-Tocopherol, gT3=gamma-Tocotrienol=Hauptbestandteil von kommenziellem TRF

Wirkung auf Krebszellen

Bereits seit > 20 Jahren ist aus in vitro Studien bekannt, dass Tocotrienole Krebszellen der unterschiedlichsten Krebsarten (z.B.Prostata, Darm, Mammae, Haut, Pankreas, Blut) zur **Apoptose** (zum Absterben) bringen können, **ohne gesunde Zellen zu schädigen**. Inzwischen existieren bereits klinische Studien, die die (dosisabhängige) Wirkung nachweisen. Mehrere weitere sind im Gange. Die Antikrebs-Wirkung erfolgt *nicht durch Toxizität*, *sondern durch Stärkung der Stoffwechselwege zur Apoptose*, *einem natürlichen Schutzmechanismus gegen Entartung von Zellen*.

Darüber hinaus erzeugen Tocotrienole eine höhere Sensibilität von Tumorzellen auf **Chemotherapeutika**. Für einer Reihe von Substanzen wurde nachgewiesen, dass durch T3 die Effektivität als Chemotherapeutikum gesteigert wird.

Die Informationen zur Anti-Krebswirkung von Tocotrienolen sind in einem eigenen Dokument.

Tocotrienole für Herz / Kreislauf / Cholesterin

Herz- und Kreislaufkrankheiten sind die häufigste Todesursache in Deutschland, vor allem durch Infarkte in Herz und Gehirn. Die Bildung von Plaques (Atherosklerose) vor allem durch Ablagerungen von Cholesterin in Arterien und deren Entzündung sind Massenphänomene. Derzeit werden zur Herabsetzung der Risikofaktoren sehr häufig zwei Arten von Medikamenten eingesetzt: Gerinnungshemmer ("Marcumar") und Statine. Beide zeigen häufige und erhebliche Nebenwirkungen. Die Studien zeigen, dass beide Medikamentenarten durch Tocotrienole ganz oder teilweise ersetzt werden könnten ohne Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Cholesterinsenkung und Herabsetzung der Koagulationsneigung

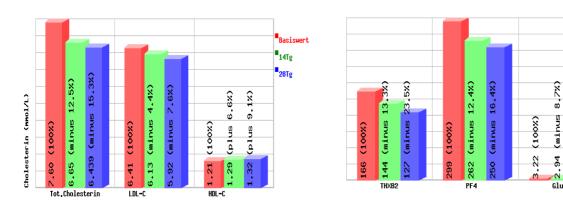
Schon 1991 ergab eine Studie (doppeltblind, crossover, n=30) mit nur 200 mg Palm-TRF/d innerhalb von 4 Wochen an Menschen signifikante Verbesserungen bei den Blutwerten Cholesterin (-15%), LDL Cholesterin (-8%), Apo B (-10%), Thromboxane (-25%), platelet factor 4 (-16%). [7]

■_{14Tg}

28Tg

13.7%)

(minus



200 mg Palm-TRF entsprechen 134 mg Tocotrienole. Zwei der 30 Individuen sprachen auf die TRF-Gabe nicht an, gezeigt sind die Durchschnitte. Eine Studie aus 2002 bestätigte die Ergebnisse nicht, in dieser wurden aber TRF-Gemische aus Reiskleie verwendet, die einen hohen Anteil an alpha-Tocopherol aufweisen, welches die Tocotrienol-Wirkung blockiert. Eine Studie 2011 mit 600mg Palm-TRF bestätigte wieder die Ergebnisse, die deutliche Cholesterinsenkung trat aber erst ab dem 5. Monat auf. Studien mit delta-Tocotrienol (Annatto-Extraktion) erbringen sichere und schnelle Besserung der Blutfette und eine Cholesterinsenkung um 10-15%. Die optimale Dosis wurde bei 250 mg T3/d festgestellt [16].

Alpha-Tocopherol (α -TP, konventionelles Vitamin E) beeinträchtigt die Cholesterinsenkung durch T3. Bei einem Verhältnis von 33% α -TP zu 66% T3 war der Effekt um 73% geringer. Reines α -TP

bewirkte sogar eine Steigerung der Cholesterinproduktion. Das spricht für die Verwendung reinerer Tocotrienole (etwa aus Annatto) und die Vermeidung von Nahrungsergänzungen mit α -TP. Das Palm-TRF aus der obigen Studie war effektiv, obwohl es bereits ca. 24% α -TP enthält.

Die rechte Grafik zeigt die Entwicklung zweier Faktoren der **Blutgerinnung** durch TRF, auch hier gibt es eine deutliche Reduktion.

Tocotrienole können durch Regulation der HMG-CoA-Reduktase die Produktion von **Cholesterin** in der Leber deutlich senken. Es existieren aber noch keine Massenstudien und nur ein Medikament mit T3 ("Lipocorrect®"). Lipocorrect enthält aber nur sehr geringe Mengen an T3, die weit unter den Dosierungen in den Studien liegen.

Entwicklung von Plaques (Atherosklerose)

Sowohl Oxidation als auch Entzündung stellen Risikofaktoren bei der Entstehung arterioskleriotischer Plaques dar. Da T3 sowohl Antioxidans als auch entzündungshemmend sind, sind dadurch zusätzliche Vorteile zur Verhinderung von Plaques naheliegend.

Bereits bestehende arterioskleriotische Plaques können nach der Lehrmeinung kaum mehr reduziert werden. Eine Studie aus dem Jahr 1995 (n=50,placebokontrolliert,12 Monate) mit 200 mg TRF/d zeigte aber sogar die **Rückbildung** von bereits bestehenden Verengungen der Halsschlagader (Karotistenose). Bei 92% der Testpersonen wurde darauf ein verbesserter Blutfluss ins Gehirn gemessen. [8]

Tocotrienole und Diabetes mellitus

Tocotrienole sind geeignet um bei Diabetes den Blutzuckerspiegel zu senken und die Insulinresistenz zu vermindern. Bei 200 mg TRF/d wurde innerhalb von 4 Wochen ein Rückgang des Blutzuckerwertes um 13,7% festgestellt. Folgestudien ergaben, dass diese Wirkung über die Aktivierung der Rezeptoren PPAR-α durch aT3 und gT3 und PPAR-α, PPAR-γ und PPAR-δ durch delta-Tocotrienol vermittelt werden. 2015 lieferte eine Studie mit Menschen (doppeltblind, n=50, 200 mg/d) nach 8 Wochen Tocotrienol in Rapsöl folgende Ergebnisse: FBS (Blutzucker nüchtern) -15,4%; MDA -35,6% [9].

Es liegen Einzelfallberichte von Diabetikern (Typ II) vor, die durch Einnahme von Tocotrienolen deutlich verbesserte Werte beim Blutzucker erreichten.

Schutz der Gehirnzellen

Tocotrienole schützen Gehirnzellen vor Neurodegeneration. Und zwar schützen sie erstens vor durch **Gehirnschlag** hervorgerufene **Neurodegeneration**. zweitens schützen sie die langkettigen hochungesättigten Fettsäuren, aus denen das Gehirn zu einem hohen Anteil besteht vor Lipid-Peroxidation. Drittens bekämpfen sie WML (Leukoaraiose).

Grundsätzlich bietet sich an, zur Gesunderhaltung des Gehirns regelmäßig niedrig dosiertes Tocotrienol-Vitamin E einzunehmen. Studien bekräftigen den Zusammenhang von Gehirnleistung und Antioxidantien im Gehirn. In Anbetracht der demographischen Entwicklung und der Ausbreitung der Alzheimerschen Krankheit und Demenz handelt es sich hierbei um ein Zukunftsthema.

Altzheimer

Tocotrienole können viele Aspekte der Altzheimerschen Krankheit ansprechen: oxidativer Stress, Mitochodrien-dysfunktion und abnormale Cholesterinproduktion. Präklinische Studien bestätigten die Reduktion von freien Radikalen und die Verbesserung der Mitochondrienfunktion und der zellulären Reparatur. Ex existiert aber noch keine klinische Studie die die Wirkung gegen AD nachweist.

Gehirnschlag, Ministroke, TIA

Eine Studie [10] zeigte, dass die vorsorgliche Zuführung von Tocotrienolen bei einem Gehirnschlag

- den Schaden am Gehirn um 80% reduzierte (Volumen der Lesionen kleiner als 20% der Vergleichsgruppe p<0.005)
- · den Verlust von Nervenverbindungen verhinderte und
- half den Blutfluss ins Gehirn aufrecht zu erhalten.

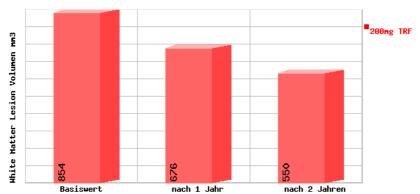
Prof Chandan Sen (Ohio State University, USA), einer der engagiertesten Forscher auf dem Gebiet, empfiehlt daraufhin, die prophylaktische Einnahme von 200mg Tocotrienol für Menschen die bereits Minischläge (TIA) erlitten haben, um die Folgen des mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit folgenden Schlags zu reduzieren.

In der *Rotterdam Scan Studie* mit 1077 randomisiert ausgesuchten nicht-dementen älteren Personen zeigte sich auf den MRI-Scans, dass 14,4% der Männer und 11% der Frauen bereits Gehirnschläge erlitten hatten.[11]

Die Mehrzahl der Nachweise identifiziert **alpha-Tocotrienol** als hauptsächlich im Gehirn wirksame Komponente (nicht aber Tocopherole – gewöhnliches Vitamin E). Alpha-Tocotrienol ist in den USA Generally Recognized As Safe (GRN307) eingestuft und kein Medikament [12].

White Matter Lesions (WML)

WML (White Matter Lesions) sind mit zunehmendem Lebensalter recht verbreitete Schäden an den weißen Gehirnzellen, die mit Verlust an Gehirnleistung, Demenz und Gehirnschlag in Verbindung stehen. Bislang werden bei WML hauptsächlich drei Diagnosen gestellt: lakunare Infarkte, Leukoaraiose und vaskuläre Demenz. Ab einem Lebensalter von 40 Jahren haben bereits 40 % der Bevölkerung Schäden an den weißen Gehirnzellen (WML). Von den 1077 Personen der *Rotterdam Scan Studie* hatten *nur 5% keine* WML.



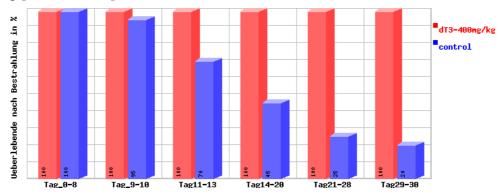
In einer von Prof. Chandan Sen, wurde festgestellt, dass WML durch Tocotrienole **rückgebildet** wurden (in 2 Jahren minus 36% WML, 200 mg TRF/d, siehe Abb).

Eine weitere klinische Studie ([13],n=121,doppeltblind) mit 200 mg gemischten T3 oder Placebo ergab eine Verkleinerung der WML um 2,8%, während in der Kontrollgruppe die WML um 15,6% wuchsen. Von 390 Freiwilligen (über 35 mit Risikofaktoren, BMI>25 oder hypertension oder diabetes m.) hatten 177 (45%) WML mit Durchmesser > 5 mm.

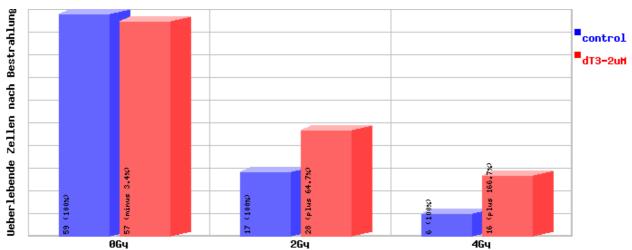
Strahlungsverletzungen und Verbrennungen

Für gamma- und delta-Tocotrienol wurde eine deutliche Schutzwirkung bei starker radioaktiver Strahlung im Tierversuch und an Zelllinien nachgewiesen. Ein Beispiel: Mäuse wurden so starker gamma-Strahlung ausgesetzt, dass 80% der Tiere innerhalb von 30 Tagen starben. Durch dT3

(delta-Tocotrienol) wurde die Todesrate auf 0% gesenkt (100% Überlebende). Alle untersuchten Anzeichen von Strahlungsschädigung (insbes. DNA-Schäden) zeigten sich deutlich gemildert. Verwendet wurden hohe Dosen von 400 mg bzw. 200 mg pro kg Körpergewicht, subcutan, **vor** der Bestrahlung.[14,15,17,18]



Die orale oder global subcutane Gabe von Tocotrienolen bei Menschen mit diesen Mengen erscheint unpraktikabel, da sehr hohe Dosen (200mg*60 = 12 g) verwendet werden müssten, die selbst bei einer einmaligen Gabe Nebenwirkungen nach sich ziehen könnten. Schon 2 mal 200mg/d können aber beim Menschen Gewebekonzentrationen ergeben, die sich bei in vitro-Studien als wirksam erwiesen haben.



Beispiel mit Konzentrationen von 2uM in vitro: Die Zählung der überlebenden Zellen nach Gamma-Bestrahlung menschlicher Zellkulturen mit 0/2/4 Gy in Lösung mit 2uM delta-Tocotrienol ergab im Beispiel bei 4Gy **166 Prozent mehr überlebende Zellen**.

Die Schutzwirkung ist gut belegt und kann durch Abfangen von durch die Strahlung entstehenden Molekülen und durch verbesserte Reparaturmechanismen in der Zelle erklärt werden. Hohe Strahlungsbelastungen treten beispielsweise bei medizinischen Bestrahlungen zur Tumorbekämpfung und durch UV-Licht (Sonnenbrand) auf.

Niedrige Strahlungsbelastungen

Menschen, die einer dauernden Belastung durch relativ niedrige Strahlung ausgesetzt sind (Flugbegleiter, Radiologen) könnte die Aufnahme von gamma- und/oder delta-Tocotrienolen in der Nahrung empfohlen werden.

Thermische Verbrennungen

Bei thermischen Verbrennungen (Grad 1 und 2) wurde in vielen Einzelfällen von einer sehr guten Heilung und schnellen Schmerzlinderung durch topische Mittel mit T3 berichtet. Es existieren aber bislang keine klinischen Studien.

In drei Studien von 2012, 2003 und 2002 wird das Thema bearbeitet und eine "um 50% kleinere Ausbreitung der Gewebeschäden" genannt [18]. Bei den unmittelbar nach einer thermischen Verletzung entstehenden Folgeschäden spielt der NF-kB (der sehr gut durch Tocotrienole abgeregelt werden kann) eine große Rolle.

Da die Gewebeschäden sich in den ersten Stunden nach einer Verbrennung noch deutlich ausweiten sollte die Zufuhr der Tocotrienole (topisch und oral) möglichst zeitnah erfolgen. Das bietet sich auch für die Nutzung der schmerzstillenden Wirkung an.

Tocotrienole und die Leber

Schon früh wurde der positive Einfluss von Tocotrienolen bei Beschwerden der Leber erkannt bei NAFLD (nicht-alkoholische Fettleber). Eine Studie von 2013 berichtet von einer Normalisierung der Ultraschallbilder der Leber und eine signifikante Rate von Remissionen im Vergleich zur Kontrollgruppe durch 200mg gemischte Tocotrienole über 1 Jahr [19].

Im Vergleich der verschiedenen Isomere stellte sich alpha-Tocotrienol als das am besten gegen chemische Verletzungen der Leber schützende Isomer heraus [20]. Für die Leber wären also die an aT3 reichen Palm-Tocotrienole das Mittel der Wahl.

Im Tierversuch konnte verschiedene durch übermäßige Nahrungsaufnahme verursachte Unregelmäßigkeiten der Leber (Fettansammlung, Entzündung und Leberenzyme) gebessert werden ("In the liver, these interventions reduced lipid accumulation, inflammatory infiltrates and plasma liver enzyme activities.") [21]

Möglicherweise kann man die besonders gute Wirkung an der Leber dadurch erklären, dass die Leber mit ihrem relativ hohen Energieverbrauch einem erhöhten oxidativen Stress unterliegt.

Tocotrienole in der Augenheilkunde

Das Auge unterliegt durch die einfallende Strahlung einem hohen oxidativen Stress, während durch die fehlende Durchblutung der Netzhaut die Versorgung mit Antioxidantien nur durch Diffusion gegeben ist. Da Tocotrienole das Gewebe auch ohne eigenes Transportmolekül (TTP) durchdringen können, könnten sie für den Schutz des Auges eine wichtige Stellung einnehmen.

Für Cataract (grauer Star) liegen Tierstudien vor, die die Wirksamkeit gegen den grauen Star belegen, jedoch nur bei relativ niedrigen Konzentrationen (0,02 bis 0,03 % T3 bei direkter Applikation ins Auge) [22]. Die Verwendbarkeit von Tocotrienol, nicht aber alpha-Tocopherol bei topischer Anwendung am Auge wurde bestätigt [23]. Da Tocotrienole auch Haut und Gewebe durchdringen müsste die topische Anwendung auch auf der Haut um das Auge anstatt im Auge selbst wirksam sein. Gegen die von Diabetes verursachte Retinopathie wäre die blutzuckersenkende Eigenschaft von Tocotrienolen von zusätzlichem Vorteil..

Tocotrienole bei Maculadegeneration

Es gibt noch keine Studie, die die Wirksamkeit von Tocotrienolen bei Maculadegeneration nachweist. Es gibt aber einige Studien, die anti-angiogenetische Wirkung von Tocotrienolen nachweisen [24,25]. Gemäß [26] sollte wieder darauf geachtet werden die Zufuhr an alpha-Tocoherol zu begrenzen, da dies die anti-angiogenetische Wirkung der Tocotrienole stört. In Einzelfällen wurde über gute Verbesserung der Augenleistung durch Tocotrienole bei vorliegender Maculadegeneration berichtet.

Tocotrienole für Orthopäden und Physiotherapie

Eine Vielzahl von Erfahrungen mit Tocotrienolen betrifft das Arbeitsgebiet von Orthopäden, das rechtfertigt ein eigenes Kapitel. Die Wirkung von Tocotrienolen für Knochen Knorpel und Gelenke

werden durch Entzündunghemmung und die Knochen aufbauende Eingenschaft bestimmt. Die Entzündungshemmung betrifft vor allem den schmerzstillenden Effekt. Auf die Haut aufgetragene Tocotrienol-Öle haben die Eigenschaft in kurzer Zeit (ca. 10-15 Minuten) einen schmerzstillenden Effekt in darunterliegende Gelenken herbeizuführen. Die dazu notwendigen Konzentrationen von 5-10 uMol konnten demzufolge über die Haut erzeugt werden. Diese Eigenschaft wurde vom Autor entdeckt und ist mittlerweile von vielen Anwendern bestätigt. Wissenschaftliche Studien existieren aber bisher nur über die Entzündungshemmung im Allgemeinen (siehe eigenes Kapitel).

Schmerzstillung an Gelenken gelingt durch die Anwendung sehr kleiner Mengen hochkonzentrierter T3-Öle auf der Haut ein- bis mehrmals täglich. Das wird vor allem an Fingergelenken, Knie, Ellbogen und Schulter gern genutzt, ebenso von Physiotherapeuten vor der Behandlung von schmerzenden Teilen. Die Anwendung kann auch mit NSAIDs ("Ibu") und Kortison kombiniert werden, bietet aber vor Allem die Möglichkeit die Schmerzstillung zu erreichen ohne die mit den Medikamenten verbundenen Nebenwirkungen.

Darüber hinaus existieren schon eine Reihe von Studien, die Tocotrienolen positive Wirkung beim Knochenaufbau bescheinigen[38][39]. Es deutet sich wieder an, dass konventionelles alpha-Tocopherol die Ergebnisse verschlechtert, dessen Menge also begrenzt oder gleich Annatto-Tocotrienole verwendet werden sollten.

Osteoporose bzw. Heilung von Knochen-Frakturen

Aus den letzten Jahren gibt es eine Reihe von Studien, die die Verwendung von Vitamin E bei Osteoporose nahelegen. Hier zeigte teilweise auch konventionelles Vitamin E Wirkung, teilweise konnte die Wirkung nur bei T3 gezeigt werden. Zitate:

"Die jüngste Studie zeigte, dass α -tocotrienol, nicht aber α -tocopherol, die osteoclastische Knochen-Resorbtion verhindern konnte, durch Unterdrückung von RANKL und Blockierung der RANKL Wirkung an Vorläufern von Osteoclasten ." (Übersetzt aus 2012: Effects of Low-Dose versus High-Dose γ -Tocotrienol on the Bone Cells Exposed to the Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress and Apoptosis) [27]

"Es wurde gezeigt, dass Tocotrienole durch anti-resorptive Eigenschaften hervorragende Ergebnisse an Knochen zeigen. Menschliche Osteoclasten wurden kultiviert und entweder mit Tocotrienolen oder mit herkömmlich verwendeten Bisphosphonaten und Pamindronat versorgt. Gamma-Tocotrienol (GT3) war der potenteste Unterdrücker von Osteoclasten Formierung und Aktivität." (Übersetzt aus 2011: Direct inhibition of osteoclast formation and activity by the vitamin E isomer gamma-tocotrienol.) [28]

Die Heilung von Brüchen osteoporotischer Knochen konnte durch lokal applizierte Tocotrienole verbessert werden. Zusammen mit Lovastatin wurde auch die Mineralisierung verbessert. Mit T3 alleine erhielt der Knochen eine höhere Festigkeit. [29]

Ulcus / Gastritis / Magengeschwür

Tocotrienole senken übermäßigen Säuregrad des Magensaftes und die Gastrin-Spiegel. In einer Studie wurden Ratten Stress ausgesetzt, worauf der Gastrin-Spiegel und Säuregrad der Magensäure deutlich anstieg. Diese Parameter können zu Verletzungen im Magen-Darmtrakt führen ("Magengeschwür durch Stress"). Ergebnis: Tocotrienol (nicht aber Tocopherol) konnte die durch Stress hervorgerufenen Veränderungen in der Magensäure und im Gastrin-Spiegel blockieren. [30]

Dies ist insbesondere interessant, da andere Medikationen wie Aspirin, Diclofenac oder Glucocorticoide den Schutzfaktor für die Magenschleimhaut beeinträchtigen. Ein weiterer Risikofaktor für Ulcus im Magen und im Zwölffingerdarm ist der *Helicobacter pylorii* welcher NF-kB erhöht. Da Tocotrienol NF-kB senkt, wirkt es direkt der Schadwirkung des Bakteriums entgegen.

Tocotrienole und Infektionskrankheiten

Viele Pathogene, beispielsweise das HPV-Virus oder Helicobacter pylorii, betreiben eine gezielte Erhöhung der NF-kB Aktivität, welche eine Erhöhung der Entzündung und gleichzeitig Herabsetzung der spezifischen Immun-Antwort sowie Anti-Apoptose bewirkt. Apoptose hat eine wichtige Rolle als Bestandteil der spezifischen Immunantwort, wo T-Killerzellen über den deathreceptor die Apoptose von mit Antikörpern markierten Zellen auslösen. Offenbar handelt es sich bei der NFkB Verstärkung um eine Strategie der Pathogene um dem spezifischen Immunsystem zu entkommen. In diesem Zusammenhang ist zu erwarten, dass durch NF-kappaB senkende Mittel wie Tocotrienole die Wirkung des Immunsystems gegen Infektionen verbessert werden kann. Diese Aussage stellt eine Vermutung des Autors dar, sie ist im Gegensatz zu allen anderen Aussagen in diesem Papier nicht durch Studien belegt.

Gewichtsabnahme / Adipositas

Tocotrienole verhinderten die Entstehung von Fettzellen und verringerten die Masse von Fettzellen durch Einfluss auf die Transkriptionsfaktoren PPAR γ und C/EBP α , welche Fettzellen-spezifische Gene regulieren.

Die Studie einer Universität in Japan 2009 kommt zu dem Schluss, dass Tocotrienole (alpha und gamma) als Adipositas-reduzierendes Vitamin eingesetzt werden könnten. [31]

2015 wurde im Tierversuch mit Tocotrienolen festgestellt, dass die Schadwirkungen einer kalorienreichen Ernährung durch delta-Tocotrienol und gamma-Tocotrienol in der Herz-Funktion sowie im normalisierten systolischen Blutdurck verbessert wurden. Durch delta-Tocotrienol wurden außerdem die Glucose-Toleranz, die Insulin-Sensitiivität, die Lipid-Zusammensetzung und das Bauchfett verbessert. In der Leber wurde die Anreicherung mit Fett, entzündliche Infiltration und die Aktivität der Leber-Enzme im Plasma verbessert. (" α -Tocopherol, α -, γ - and δ -tocotrienols reduced collagen deposition and inflammatory cell infiltration in the heart. Only γ - and δ -tocotrienols improved cardiovascular function and normalised systolic blood pressure compared to H rats. Further, δ -tocotrienol improved glucose tolerance, insulin sensitivity, lipid profile and abdominal adiposity. In the liver, these interventions reduced lipid accumulation, inflammatory infiltrates and plasma liver enzyme activities. ") [32]

Gamma-Tocotrienol verbessert die Ausscheidung von überschüssigem Salz [33]

Tocotrienole im Sport

Bei Versuchen mit Ratten (Schwimm-Test) wurde festgestellt, dass die Tiere durch Tocotrienole deutlich mehr Ausdauer entwickelten. Die Tocotrienol-Gruppe schwamm sogar 2,5 mal länger als die Kontroll-Gruppe. Außerdem hatten die Tiere deutlich mehr Leber- und Muskelglykogen, sowie mehr Superoxiddismutase, Catalse und Glutathion-Peroxidase [35]. Eine spätere Studie mit gut genährten und trainierten Ratten bei mittlerer (75%) Schnelligkeit im Laufrad, erreichte nach 10 Wochen mit Tocotrienol um 50% bessere Laufleistungen als die Kontrollgruppe. [36] Die Forscher vermuten, dass die Ausdauersteigerung durch die beobachtete bessere Funktion der Mitochondrien erreicht wurde (höheres Membranpotential). Verwendet wurden 50mg/kg T3, was beim Menschen etwa 8mg/kg entsprechen würde – also eine relativ hohe Dosis von beispielsweise 600 mg T3.

Diese extrem guten Leistungssteigerungen könnten im Sport bei Menschen und Tieren eine Rolle spielen. Außerdem würden Tocotrienole das Schadpotential der durch die Muskel-Leistung generierten Sauerstoffradikale begrenzen. Allgemeine Kritik gegen die Verwendung von Antioxidantien im Sport wurde durch Studien mit Menschen nicht bestätigt. Exogene Antioxidantien stören den Trainingseffekt nicht. [37]

Kosmetische Anwendungen

Durch die oben besprochene Entzündungshemmung werden auch eine Reihe dermatologischer Anwendungen ins Spiel gebracht. Vor allem bei atopischem Ekzem, punktuellen Ekzemen und schlecht heilenden Hautstellen kündigen sich Alternativen zum Einsatz von Corticosteroiden an, die bisher erst durch empirische Einzelfälle nahegelegt werden.

Tocotrienole haben sich auch bei kosmetischen Anwendungen einen Namen gemacht:

- schon bei Konzentrationen von 10ug/mL erhöhten sie deutlich die Produktion von PICP und **Kollagen,** damit verbunden die Scherfestigkeit der Haut.
- Sowohl die dermatologische als auch die Eigen-Beurteilung der Probanden einer Studie im UK ergab in einer Doppeltblindstudie nach 2 und 4 Wochen einen deutlichen Vorteil durch die Verwendung einer T3-haltigen Creme
- schneller Abbau von Rasierbrand und anderen **Rötungen**, Hautberuhigung
- Verhinderung der Entstehung und Reduzierung von Pigmentstörungen ("Altersflecken")
- Behandlung von **Ekzemen** und nicht heilenden Hautstellen
- hormonell bedingter **Haarausfall** bei Männern: Laut 2 US-Studien konnten nach 6 Monaten oraler Einnahme von 2 * 60mg TCT durchschnittlich 41% mehr (neue) Haare an den von Haarausfall betroffenen Stellen festgestellt werden.

Gegenanzeigen und Maximalmengen

Vitamin E setzt durch seine Prostaglandin-Interaktion die Blutkoagulation herab. Wenn gleichzeitig Koagulationshemmer gegeben werden, oder bei Vitamin K Störungen, könnte so die Blutkoagulation zu weit herabgesetzt werden. Patienten, die *Marcumar, Aspirin oder ähnliche Koagulationshemmer* nehmen, sollten mit Vitamin E vorsichtig sein. Mindestens sollte ärztlicherseits die Blutkoagulationsfähigkeit genau kontrolliert werden um die Gefahr von Blutungen zu vermeiden. Menschen mit versteckten Blutungen (etwa bei Darmkrankheiten / Darmkrebs) sollten ebenfalls mit Vitamin E vorsichtig sein, da durch die verminderte Blutgerinnung die Blutungszeit erhöht wird. Möglicherweise sollten in solchen Fällen die Gerinnung erhöhende Medikamente (z.B.: Lovastatin) oder Vitamin K haltige Lebens- oder Nahrungsergänzungsmittel verwendet werden um die Entzündungshemmung bzw. Antikrebs-Wirkung zu nutzen. Vor operativen Eingriffen sollte das Ärzteteam über jegliche Einnahme von Vitamin E informiert werden. Tocotrienole setzen die Cholesterinproduktion durch Einwirkung auf HMG-CoA-Reduktase herab. Patienten, die Statine nehmen sollten neu eingestellt werden.

Ansonsten ist Vitamin E auch bei recht hohen Dosen (3000 mg/d) nebenwirkungsfrei. Vor einigen Jahren haben Metastudien haben bei Dosierungen von > 400 IU (300mg aTÄ) eine erhöhte Gesamtsterblichkeit ergeben. Diese beruhten aber alle auf synthetischem alpha-Tocopherol-acetat.

Die zuständigen Gremien (EFSA) haben die maximal zulässige tägliche lebenslange Dosis auf **300mg aTÄ** festgelegt (**NOAEL 540mg aTÄ**).

Tocotrienole haben relativ wenig Einfluss auf die alpha-Tocopherol-Äquivalente (aTÄ). Die in den Cholesterin- und Koagulations-Studien eingesetzten 2*200 = 400mg Vitamin E-Komplex aus Palmöl entsprechen z.B. nur 65mg aTÄ. Es besteht also großer Spielraum zu höheren Dosierungen.

Die aktuelle Einheit von mg aTÄ (oder mg aTE) entspricht

- 1 mg natürliches alpha-Tocopherol
- 1,49 mg all-rac-alpha-Tocopherylacetat
- 2mg beta-Tocopherol

- 4mg gamma-Tocopherol
- 100 mg delta-Tocopherol
- 3,3mg alpha-Tocotrienol
- 6,6mg beta-Tocotrienol
- 13,2mg gamma-Tocotrienol (festgestellt nur durch die WHO, kein Faktor bei DGE)
- für delta-Tocotrienol ist noch kein aTÄ bestimmt. Wir rechnen sicherheitshalber mit demselben Wert, wie delta Tocopherol.

Durch die hohen Faktoren entsprechen den in aTÄ ausgesprochenen Empfehlungen relativ große Mengen Tocotrienole.

Beispiel: Tocomin (natürliches TRF aus rotem Palmöl mit etwa 11% alpha-Tocopherol) ergibt sich ein Faktor von 0,163. Das heißt, die 300mg aTÄ entsprechen 300/0,163 = 1840 mg = 1,84 g Tocomin. TRF aus *Annatto* hat nur sehr geringen Einfluss auf die aTÄ (Faktor 10-100). Bei Kapseln mit 1000mg Tocotrienol, wurde beispielsweise von der EFSA festgestellt, dass diese um den Faktor 7 unter der NOAEL-Menge lägen.

Eine **Gegenanzeige** anderer Art ist die Einnahme von alpha-Tocopherol in synthetischer oder natürlicher Form. Die Einnahme von konventionellen Vitamin E-Präparaten kann die Wirkung von Tocotrienolen behindern. Sie sollten deshalb bei Einnahme von Tocotrienol abgesetzt werden.

Verbreitung und Bioverfügbarkeit von Tocotrienolen bei oraler Einnahme

Es existieren bereits eine Reihe von Studien, die die Bioverfügbarkeit von Tocotrienolen bei oraler Einnahme in verschiedenen Geweben und Zeitspannen untersuchten.

Halbwertszeit: Tocotrienole werden 5-8-fach schneller ausgeschieden als Tocopherole, die auch langfristig gespeichert werden. Die Zeitspanne in der sich die Konzentrationen halbieren liegen bei 4,4 bis 2,3 Stunden (gemessen im Blut von Menschen bei 300mg T3/d). Insbesondere das schnellste Isomer, delta-Tocotrienol, welches Tumore am besten erreicht, wird auch am schnellsten wieder abgebaut. Wenn eine konstant hohe Konzentration erreicht werden soll, wie etwa bei Krebsbehandlungen, ergibt sich daraus, dass die *Tagesmenge in mindestens zwei oder mehr gleiche Teile aufgeteilt werden muss* (beispielsweise morgens und abends, dazu eventuell mittags und spätabends).

Ziel-Gewebe: Aus oraler Einnahme erreichen Tocotrienole alle untersuchten Gewebe. Dazu gehören beispielsweise Gehirn, Pankreas, Tumore, Herz, Prostata, Leber, Haut. Im Blutplasma erreicht die Konzentration nach zwei bis drei Stunden einen Maximalwert, der sich in den genannten Halbwertzeiten langsam abbaut. Die Tocotrienole reichern sich danach bevorzugt in fetthaltigen Geweben an.

Zusätzliches alpha-Tocopherol vermeiden: Alpha-Tocopherol hat ein eigenes Transport-Protein im Menschen (TTP) das andere Isomere sehr viel schwächer annimmt. Es dient zur Aufnahme im Darm sowie zum Transport innerhalb der Zellen durch das wässrige Zytosol. Für die Aufnahme im Darm benötigen Tocotrienole dieses Transportprotein nicht – es wird auch ohne TTP aufgenommen und wirksam. Wesentliche Funktionen von Tocotrienol finden aber am Zellkern und den Organellen/ Mitochondrien statt. Auch für den Transport dahin sind Transportmechanismen notwendig, welche durch alpha-Tocopherol blockiert werden können. Studien ergaben, dass bei einem Anteil von 25% alpha-Tocopherol (der gesamten Tocochromanole) noch die volle T3-Wirkung eintrat, während schon bei 33% die Tocotrienol-Wirkung drastisch abnahm (um 87%).

Aus diesem Grund muss die Zufuhr von alpha-Tocopherol eingeschränkt werden, um die Tocotrienol-Wirkung zu gewährleisten. Geringe Mengen wie in der Nahrung natürlich vorkommen

stellen kein Problem dar (Ausnahme Weizenkeimöl). Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate können aber den Transport in die Zellen verhindern und sollten abgesetzt werden. Bei Einnahme von 100 mg T3 aus Palmfrucht beträgt die tolerierbare Maximalmenge von alpha-Tocopherol etwa 7 mg, bei DMT3 aus Annatto ca. 35 mg.

SEDDS (self emulgating drug delivery systems): Alle fettlöslichen Stoffe, auch Vitamin E, werden nach oraler Zufuhr von der Galle in kleinste Tröpfchen emulgiert, die die Aufnahme im Darm befördern. Die Ausschüttung von Galle wird durch Nahrung ausgelöst, insbesondere durch Fette und Öle in der Nahrung. Um die Aufnahme auch in Abwesenheit von Nahrungsaufnahme zu unterstützen wurde die Vermischung von fettlöslichen Vitaminen mit Emulgatoren patentiert. Die Methode wird unter den Handelsnamen suprabio® oder max-effect vermarktet. Die Mehrzahl der auf dem Markt befindlichen Nahrungsmittelergänzungen mit Tocotrienolen enthält solche Emulgatoren. Die entsprechende Patentschrift beschreibt anhand einer Studie, dass die Aufnahme der Tocotrienole dadurch um bis zu 300% gesteigert wurde - aber nur wenn die Versuchspersonen mehrere Stunden vor und nach der Einnahme gefastet hatten. Die Einnahme der Vitamine zusammen mit etwas Speiseöl, insbesondere einfach ungesättigte Fette, hatte dieselbe Steigerung von 300% bis 400% zur Folge. Zumindest diese Art von Emulgatoren ist also nur ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme wirksam und beschreibt eigentlich nur, dass fettlösliche Vitamine ohne Öle schlecht aufgenommen werden.

Medikament oder nicht?

Tocotrienole sind keine Medikamente, sondern Vitamine. Vitamine sind per Definition lebensnotwendig, so dass bei Behebung eines Mangels sehr deutliche medizinische Erfolge zu erwarten sind.

Es herrscht aber die Meinung vor, dass bei "ausgewogener Ernährung" Mangelzustände nicht auftreten könnten und man sich deshalb um die Vitamine nicht zu kümmern brauche. Die <u>Nationale Verzehrs Studie II</u> (herausgegeben vom BMEL und MRI) dokumentiert aber am Beispiel Deutschland, dass große Teile der Bevölkerung mit einigen Stoffen durchaus ungenügend versorgt sind. Die Bedarfe (Referenzwert NRV) für Vitamine orientieren sich am durchschnittlichen Konsum und nicht an Wirkungen. Für Tocotrienole existiert gar kein Richtwert, sie werden in der EU nur teilweise in die Vitamin E Äquivalente eingerechnet, obwohl sich zunehmend die Erkenntnis durchsetzt, dass die Isoformen des Vitamin E in ihrer biologischen Funktion gar nicht austauschbar sind [34].

Vitamin E und insbesondere die kurzlebigen Tocotrienole dienen im Körper dem Zellschutz im lipophilen Bereich, an Membranen und Erbmaterial, sowie zur Beendigung der durch H_2O_2 vermittelten Entzündungskaskade. Eine relativ niedrige Versorgung resultiert also "nur" in einer höheren Rate im Zellaustausch (Alterung), in Mutationen und in längeren Entzündungen. Die recht hohe Entzündungstendenz im Menschen lässt sich evolutionär durch die Pandemien begründen und würde deutlich höhere Bedarfe nach deren Auftreten rechtfertigen. Möglicherweise muss also für Vitamin E im allgemeinen und für Tocotrienole im besonderen ein höherer Tagesbedarf als alleine durch normale Nahrung möglich angenommen werden.

Ein prähistorischer Wert der Versorgung mit Tocotrienolen lässt sich bei beispielsweise 38 mg/d annehmen, da Gerste, die ja für Jahrtausende ein Grundnahrungsmittel darstellte, viel Tocotrienol enthält.

In diesem Zusammenhang scheinen 30 bis 300 mg T3/Tag durchaus nicht ungewöhnlich viel und Ihre Wirkungen können nicht als Medikamentenwirkung eingestuft werden, sondern eher als Nutzung eines natürlichen Potentials zur Gefahrenabwehr.

Als Beispiel aus anderen Ländern können die USA dienen, wo inzwischen alle Isomere des Vitamin E gleichwertig gezählt und auf 1000 mg/d begrenzt wurden.

Referenzen

[1] [PMID 1649783] Free Radic Biol Med. 1991;10(5):263-75.

Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol.

[2] [PMC3065441] J Am Coll Nutr. 2010 Jun

Palm oil-derived natural vitamin E alpha-tocotrienol in brain health and disease.

[3] [PMID 18481320] Mol Nutr Food Res. 2008 Aug;52(8):921-9.

Tocotrienol-rich fraction of palm oil exhibits anti-inflammatory property by suppressing the expression of inflammatory mediators in human monocytic cells.

[4] [PMC2629323] Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 23; 105(51)

Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases

[5] [PMID 26041537] J Immunol. 2015 Jul 15;195(2):437-44.

Vitamin E Isoform γ-Tocotrienol Downregulates House Dust Mite-Induced Asthma.

[6] [PMC2629323] Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 23; 105(51)

Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases

[7] [PMID 2012010] Am J Clin Nutr. 1991 Apr;53(4 Suppl):1021S-1026S.

Lowering of serum cholesterol in hypercholesterolemic humans by tocotrienols (palmvitee).

[8] [PMID 7776501] JAMA. 1995 Jun 21;273(23):1849-54.

Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis.

[9] [PMID 26600828]. J Res Med Sci. 2015 Jun; 20(6):540-7.

Effect of Tocotrienols enriched canola oil on glycemic control and oxidative status in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.

[10] [PMID 21673716] J Cereb Blood Flow Metab. 2011 Nov;31(11):2218-30.

Tocotrienol vitamin E protects against preclinical canine ischemic stroke by inducing arteriogenesis.

[11] [PMID 22002080] Eur J Epidemiol. 2011 Oct;26(10):811-24.

The Rotterdam Scan Study: design and update up to 2012.

[12] [PMC3362046] Stroke. 2011 Aug; 42(8): 2308–2314.

Natural Vitamin E α -Tocotrienol Protects Against Ischemic Stroke by Induction of Multidrug Resistance-Associated Protein 1

[13] [PMID 24699052] Stroke. 2014 May;45(5):1422-8.

Clinical investigation of the protective effects of palm vitamin E tocotrienols on brain white matter.

[14] [PMID 22674714] Br J Radiol. 2012 Nov;85(1019):e1093-103.

Mechanism of radioprotection by δ -tocotrienol: pharmacokinetics, pharmacodynamics and modulation of signalling pathways.

[15] [PMID 20823133] Haematologica. 2010 Dec;95(12):1996-2004.

Delta-tocotrienol protects mouse and human hematopoietic progenitors from gamma-irradiation

through extracellular signal-regulated kinase/mammalian target of rapamycin signaling.

[16] [DOI: <u>10.9734/BJMMR/2015/13820</u>] British Journal of Medicine and Medical Research, ISSN: 2231-0614,Vol.: 6, Issue.: 4

Dose-dependent Modulation of Lipid Parameters, Cytokines and RNA by gamma-tocotrienol in Hypercholesterolemic Subjects Restricted to AHA Step-1 Diet

[17] [PMID 19557601] Int J Radiat Biol. 2009 Jul;85(7):598-606.

Gamma-tocotrienol, a tocol antioxidant as a potent radioprotector.

[18] [PMID 22211391] Wound Repair Regen. 2012 Jan-Feb;20(1):114-22.

Propagation of cutaneous thermal injury: a mathematical model.

[19] [PMID 24373555] Nutr J. 2013 Dec 27;12(1):166.

Tocotrienols for normalisation of hepatic echogenic response in nonalcoholic fatty liver: a randomised placebo-controlled clinical trial.

[20] [PMID 25637740]. Redox Biol. 2015;4:308-20.

Comparative hepatoprotective effects of tocotrienol analogs against drug-induced liver injury.

[21] [PMID 26446095] Eur J Nutr. 2017 Feb;56(1):133-150.

Anti-inflammatory γ - and δ -tocotrienols improve cardiovascular, liver and metabolic function in diet-induced obese rats.

[22] [PMID 24940038]. Mol Vis. 2014 Jun 12;20:822-35. eCollection 2014.

Effects of topically applied tocotrienol on cataractogenesis and lens redox status in galactosemic rats.

[23] [PMID 15506242].Lipids. 2004 May;39(5):469-74.

Distribution of tocopherols and tocotrienols to rat ocular tissues after topical ophthalmic administration.

[24] [PMID 19702331] J Agric Food Chem. 2009 Sep 23:57(18):8696-704.

delta-Tocotrienol suppresses VEGF induced angiogenesis whereas alpha-tocopherol does not.

[25] [PMID 19071006] J Nutr Biochem. 2009 Feb;20(2):79-86. Epub 2008 Dec 13.

Antiangiogenic and anticancer potential of unsaturated vitamin E (tocotrienol).

[26] [PMID 25662730] J Nutr Biochem. 2015 Apr;26(4):345-50.

 α -Tocopherol suppresses antiangiogenic effect of δ -tocotrienol in human umbilical vein endothelial cells.

[27] [PMID 22956976] Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:680834.

Effects of Low-Dose versus High-Dose γ -Tocotrienol on the Bone Cells Exposed to the Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress and Apoptosis.

[28] [PMID 22673919] Int J Vitam Nutr Res. 2011 Nov;81(6):358-67.

Direct inhibition of osteoclast formation and activity by the vitamin E isomer gamma-tocotrienol.

[29] [PMC4272265] PLoS One. 2014; 9(12)

Targeted Delivery of Lovastatin and Tocotrienol to Fracture Site Promotes Fracture Healing in Osteoporosis Model: Micro-Computed Tomography and Biomechanical Evaluation

[30] [PMID 16326642] Asia Pac J Clin Nutr. 2005;14(4):358-65.

A comparison between tocopherol and tocotrienol effects on gastric parameters in rats exposed to stress.

[31] [PMID 19056650] J Nutr. 2009 Jan;139(1):51-7.

Tocotrienol suppresses adipocyte differentiation and Akt phosphorylation in 3T3-L1 preadipocytes.

[32] [PMID 26446095] Eur J Nutr. 2017 Feb;56(1):133-150.

Anti-inflammatory γ - and δ -tocotrienols improve cardiovascular, liver and metabolic function in diet-induced obese rats.

[33] [PMID 12730299] J Lipid Res. 2003 Aug;44(8):1530-5. Epub 2003 May 1.

Gamma-tocotrienol, a vitamin E homolog, is a natriuretic hormone precursor.

[34] [PMC3065441]. J Am Coll Nutr. 2010 Jun;29(3 Suppl):314S-323S.

Palm oil-derived natural vitamin E alpha-tocotrienol in brain health and disease.

[35] [PMID 19705143] Eur J Appl Physiol. 2009 Nov;107(5):587-95.

Effects of tocotrienol-rich fraction on exercise endurance capacity and oxidative stress in forced swimming rats.

[36] [PMC4825941] PLoS One. 2016; 11(4): e

Tocotrienols and Whey Protein Isolates Substantially Increase Exercise Endurance Capacity in Diet -Induced Obese Male Sprague-Dawley Rats

[37] [PMC4001759] J Physiol. 2014 Apr 15; 592(Pt 8): 1887–1901.

Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: a double-blind, randomised, controlled trial (Studie mit Vitamin C und E aber ohne Tocotrienol)

[38][PMID 26501302] Int J Environ Res Public Health. 2015 Oct 16;12(10):12958-76.

The Effects of Targeted Deliveries of Lovastatin and Tocotrienol on Ossification-Related Gene Expressions in Fracture Healing in an Osteoporosis Rat Model.

[39][PMID 25897211] Drug Des Devel Ther. 2015 Apr 8;9:2049-61.

The biological effects of tocotrienol on bone: a review on evidence from rodent models.

2. Abschnitt: Konkrete Anwendungsvorschläge

Welchen therapeutischen Nutzen stellen Tocotrienole für Ärzte, Heilpraktiker oder Apotheker dar? Im bisherigen Teil dieser Dokumentation wurden lediglich die harten Fakten zum Stand der Forschung zusammengefasst. Was können aber die genannten Berufe konkret damit anfangen?

Ausgehend von bisher gemachten Erfahrungen erlaube ich erlaube mir jetzt konkrete Nutzanwendungen vorzuschlagen. Der Autor ist kein Mediziner sondern lediglich mit der Dokumentation von Forschung und mit der Herstellung von Tocotrienol-Mitteln befasst.

Es existiert bislang kein Medikament oder Medizinprodukt mit nennenswertem Anteil an Tocotrienole-Vitamin E. Die Tocotrienole selbst sind keine Medikamente sondern Teil des Vitamin E Komplexes und in der Nahrung weitverbreitet. Ihr Einsatz bei der Behandlung medizinischer Probleme muss somit entweder als ergänzende Maßnahme gewertet werden oder als Maßnahme zur Vermeidung eines bislang nicht erkannten Mangelzustandes an dem Vitamin, möglicherweise insbesondere an lokal begrenzten Stellen. Entsprechend der Ungefährlichkeit von Tocotrienolen existieren bislang lediglich Nahrungsergänzungsmittel, kosmetische Mittel und Lebensmittel mit Tocotrienol. Was kann man damit machen?

Ärzten und Heilpraktikern stehen mit den auf dem Markt schon verfügbaren Tocotrienol-Produkten Arbeitsmittel zur Verfügung, die dazu geeignet sind

- 1. andere stark mit Nebenwirkungen behaftete Mittel teilweise zu ersetzen, insbesondere im Bereich Entzündungshemmung (anstelle niedrig dosierter Corticosteroide) und bei der Vorsorge im Bereich Herz/Kreislauf.
- 2. vor allem im Bereich der Dermatologie könnten sogar Wirkungen erwartet werden die mit bestehenden Medikamenten gar nicht oder nur mit hohem medikamentösem Aufwand und Inkaufnahme von Nebenwirkungen erreichbar sind
- 3. Bei Krebsbehandlungen und der Krebsvorsoge besteht zwar kaum die Möglichkeit einen unmittelbar und sofort sichtbaren Erfolg zu erleben (Ausnahme: Basaliome). Die Studienlage legt jedoch nahe, bei jeglicher Art von Behandlung Tocotrienole zur Verbesserung der Ergebnisse einzusetzen.

Apotheken bieten derzeit noch selten Produkte mit Tocotrienolen an (im frei-verkäuflichen Bereich). Wenn Ärzte und Heilpraktiker Tocotrienole empfehlen, müssen sie so den Patienten auf den Versandhandel verweisen, oder sogar die Mittel selbst einkaufen. Durch die sofort erlebbare Wirkung bieten sich besonders topische Mittel mit Tocotrienolen im frei verkäuflichen Bereich für Apotheken an. Wegen der strengen Vorschriften dürfen von den Herstellern keine medizinischen Aussagen und nur wenige "Health-Claims" genannt werden. Apotheker hingegen können sie entsprechend der vorliegenden Studien auch für Anwendungen wie die Beruhigung von schmerzenden Gelenken, Brandblasen oder Ekzemen vorschlagen.

Thema: Dermatologie

Ekzeme und ähnliche Hautunregelmäßigkeiten behandeln.

Seit ca. 8 Jahren sind Salben und Hautöle mit hohem Tocotrienol-Gehalt auf dem Markt verfügbar. Neu daran ist, was vorher niemand in der Branche unternommen hat: sehr hohe Tocotrienol-Gehalte. Es ergaben sich eine Vielzahl positiver Anwenderberichte.

- jahrelang bestehende gerötete, offene oder trockene Hautstellen heilten ab (auch großflächig als "offene Füße")
- Pigmentstörungen ("Altersflecken") bildeten sich zurück
- In einem ärztlich dokumentierten Fall von "weißem Hautkrebs" im Gesicht wurde die

Patientin anstelle eines OP-Termins nach hause geschickt, weil die Stelle nicht mehr aufzufinden war.

- immer wieder Heilerfolge bei atopischem Ekzem (Neurodermitis)
- Bei thermischen Verbrennungen (Grad 1 und 2) wurde in vielen Einzelfällen von einer sehr guten Heilung und schnellen Schmerzlinderung durch topische Mittel berichtet.

Das sind Einzelfälle und keine medizinischen Studien. Die Erfolgsquote ist allerdings so gut, dass diese Mittel (normale Kosmetik oder Hautöle) vermutlich auch klinische Studien ausgezeichnet bestehen würden.

Offensichtlich stellen normale Kosmetika mit Tocotrienolen eine gute Alternative dar zu Mitteln die auf Corticosteroiden (oder Dexpanthenol) beruhen. Der Vorteil liegt einerseits in der Nebenwirkungsfreiheit bzw. der viel deutlicheren Wirkung. Die sehr stark entzündungshemmende Wirkung synthetischer Glucosteroide kann damit nicht erreicht werden. Denkbar ist der Einsatz von T3 aber als Ersatz für niedrig dosierte Glucosteroide oder auch zur Dosisreduzierung.

Was Tocotrienole nicht können, ist Pathogene abwehren. Falls eine ursächliche Infektion vorliegt muss diese natürlich zunächst mit anderen Mitteln behandelt werden.

Es gibt auch eine klinische Studie (von Dr.Sharon Ling,UK), die sich mit den *kosmetischen* Vorteilen von T3 beschäftigt. Sowohl die Eigenbeurteilung der Probantinnen, als auch die Beurteilung durch Dermatologen ergab in den Bereichen Falten, Pickel, Elastizität, Schwellungen, Dellen deutliche Vorteile einer Tocotrienol-Creme im Vergleich zu Placebo. Zudem wurde über P1CP eine vermehrte Bildung von Eigenkollagen in der Haut festgestellt.

Thema: Gelenke, Entzündungen, Schmerzen

Die antientzündliche Wirkung ist am besten für gamma-Tocotrienol und delta-Tocotrienol belegt. Einzelfallberichte zeigen, dass schon oral eingenommenes Tocotrienol Gelenkschmerzen wirksam begegnen kann. Belegt ist das schon ab Dosen von 40 mg T3/d und zwar durch 1 EL Leinöl mit T3 (40 mg) oder 150 mg DMT3 Konzentrat (60 mg) täglich. Erstaunlicherweise tritt diese Wirkung schon bei der Dosierung von nur etwa einem Tagesbedarf (in aT-Äquivalenten 16 mg aTÄ) ein.

Hautstudien zeigten bereits, dass Tocotrienole sehr schnell und und in großem Umfang (50%) in die Haut eindringen. Es zeigt sich nun, dass Tocotrienole in einem angemessenen Verhältnis mit penetrationsverstärkenden Ölen gemischt, sogar in wenigen (15) Minuten schon mehrere Zentimeter weit unter die Haut eindringen und dort eine hohe entzündungshemmende Konzentration aufbauen können. Verwendet werden T3-Gehalte von 2% bis 41%.

Entsprechende Mittel werden gerne gegen Gelenkschmerzen eingesetzt (Knie, Handgelenk, Fingergelenke, Kreuzbein, Rücken, Ellebogen etc.). In vielen Fällen konnte der Einsatz von Corticosteroiden (Cortison) vermieden werden. Die hohe lokale Konzentration verdünnt sich durch weitere Ausbreitung im Körper innerhalb einiger Stunden. Darum ist die mindestens zweimal tägliche Anwendung empfehlenswert; zu Beginn auch zweimal hintereinander. Sehr sparsames Auftragen genügt. Reste können nach 10-20 Minuten entfernt werden.

Thema: Zahn , Zahnfleisch, Entzündungen im Mundraum

Die entzündungshemmende Wirkung von T3 kann sehr gut im Mundraum genutzt werden. Es existieren viele Erfahrungsberichte (aber keine eigenen Studien) für Mundspülungen mit mit Tocotrienol angereicherten Speiseölen (0,5-1,4% T3), insbesondere mit MCT-Öl als Basisöl. Zahnärzte beurteilten den Status des Zahnfleisches als deutlich verbessert. Alternativ können einige Tropfen hochkonzentrierten Tocotrienol-Öls am Zahnfleisch verteilt werden. Testpersonen berichteten von verschwundenen Zahn/Kieferschmerzen. Das von Zahnärzten zur Schmerzlinderung eingesetzte Nelkenöl enthält übrigens von Natur aus relativ viel Tocotrienol.

Thema: Herz/Kreislauf Cholesterinsenkung

Zur Cholesterinsenkung werden weitverbreitet Statine verordnet. Diese sind mit sehr häufigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden; beispielsweise leiden 10% der Betroffenen unter Muskelschmerzen. Seit 1991 ist bekannt, dass Cholesterinsenkung auch nebenwirkungsfrei mit Tocotrienolen erreicht werden kann und zwar durch gamma- und delta-Tocotrienol (= dmT3). Die nötigen Mengen reichen von 200mg TRF (~100mg T3) bis zu 300mg T3 täglich. Diese Menge liegt weit unterhalb von der EFSA festgelegten Maximaldosis von 300mg aTE (entsprechend etwa 1800 mg TRF). Entsprechend einiger Studien tritt die Wirkung aber erst nach ca. 4 Wochen ein und bei einem geringen Prozentsatz von Personen gar nicht ein - was vermutlich auf zusätzlich genommenes alpha-Tocopherol (konventionelles Vitamin E) zurückzuführen ist. Es existieren noch keine Massenstudien mit Tocotrienolen und bei Tocotrienol handelt es sich nicht um ein Medikament.

Da die Verwendung von Statinen aber ohnehin vorsorglich erfolgt, besteht die Möglichkeit für einige Wochen mit ~200mg Tocotrienol zu supplementieren und die Auswirkung auf den Cholesterinspiegel zu beobachten. Der Autor hat bei sich selbst innerhalb von 10 Tagen mit 200mg TRF eine Senkung von 30 Punkten Gesamtcholesterin beobachtet. Die Hersteller berichten von Senkung des Cholesterins um 10% bis 15%.

Ein interessantes Detail ist, dass die Cholesterinsenkung offenbar nur bei erhöhten Werten erfolgt, gesunde Cholesterinspiegel werden nicht noch weiter gesenkt.

Thema: Herz/Kreislauf Blutkoagulation und Infarkte

Ähnlich wie bei Cholesterinsenkern verhält es sich mit Koagulationshemmern (Marcumar®, Aspirin etc.). Auch deren Eingriff in die Körperchemie ist erheblich (Inaktivierung von Vitamin K bzw. von COXen). Sie werden ebenfalls vorsorglich verwendet, um das Infarktrisiko (Gefäßverschluss) in Herz und Gehirn zu senken. Auch die Koagulationsneigung ("Quick-Wert") des Blutes kann durch Vitamin E, insbesondere durch Tocotrienole, normalisiert werden. Die dazu erforderlichen Mengen sind identisch mit der Cholesterinsenkung und werden durch dieselbe Gabe erreicht.

Insbesondere Personen die die Einnahme der Standardmedikation (Statine, Marcumar) ablehnen, beispielsweise wegen der Nebenwirkungen, steht damit eine Alternative zur Verfügung, deren Wirkung durch Bluttests einfach kontrolliert werden kann.

Schlaganfall (Gehirnschlag)

Die oben erwähnte Infarkt-Vorsorge betrifft auch den Gehirnschlag. Darüber hinaus wirken Tocotrienole laut mehreren Studien an Tieren neuroprotektiv. Nach einer Studie von Prof. Sen. (Ohio,USA) würden die Gehirnschäden durch einen Schlag um 80% niedriger ausfallen, wenn die Person zu dem Zeitpunkt bereits Tocotrienole erhielt. Er empfiehlt deshalb Risiko-Personen (z.B. die schon einen "Minischlag"/TIA erlitten haben) 200mg/d Tocotrienole als Vorsorge. Außerdem würde dadurch eine deutliche Besserung der Blutwerte eintreten.

Thema: Gehirnleistung, Demenz, Alzheimer, Parkinson

Studien zeigen, dass die Leistungsfähigkeit des Gehirns bei Alterung durch die Versorgung mit Antioxidantien bestimmt wird. Darum ist der häufige Genuss von Lebensmitteln, die diese enthalten empfehlenswert (vor allem Gemüse und Obst). Eine großangelegte Massenuntersuchung (Rotterdam Scan) an 1077 nicht dementen Personen zwischen 60 und 89 Jahren zeigte, dass mit dem Alter zunehmend, bereits viele unerkannte Mini-Gehirnschläge eingetreten waren und darüber hinaus 95% der älteren (gesunden) Menschen bereits Veränderungen an der weißen Gehirnmasse (WML) aufwiesen. Diese WML (white matter Lesions auch Leukoaraiose) sind entzündliche

Bereiche der Glia-Zellen im Gehirn, die sich ständig vergrößern und Vorboten sind für psychomotorische Störungen, Gehirnschlag, Demenz und Degenerationserscheinungen am Auge. Die bisher einzige bekannte Behandlung für WML sind die Forschungen von Prof.Chandan Sen (Ohio), der mit 120 mg T3/Tag in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 2 Jahren eine Verkleinerung der WML um durchschnittlich 75% dokumentiert hat.

Beide Tatsachen sprechen dafür, die Vitamin E-Versorgung durch Tocotrienole zu betreiben und zwar von der reinen Bedarfsdeckung (ca. 100mg TRF ~ etwa 100% RDA Vitamin E) bis hin zu den in Studien verwendeten eher therapeutisch gesehenen Mengen (200 bis 600mg TRF).

Thema: Bestehende Supplementation mit Vitamin E ändern

Gesundheitsbewusste Ältere greifen oft zu Supplementierung mit "Vitamin E". Üblich sind Kapseln mit z.B. "400 IU" an synthetischem alpha-Tocopherol-acetat. Zwei Meta-Analysen der letzen Jahre haben aber eine erhöhte Gesamtsterblichkeit durch "Vitamin E" ergeben. Ähnlich vernichtend: 17% mehr Prostatakrebs laut SELECT-Studie durch 400 IU dl-aT0.[2]

Allen diesen negativen Studien ist gemeinsam, dass ausschließlich alpha-Tocoperol verwendet wurde.

Aktuelle Studien erklären diesen Effekt dadurch, dass das alpha-Tocopherol nach einem Radikalenfang selbst zu einem schwachen Radikal wird, aber nur langsam (von Vitamin C) regeneriert wird. Dadurch hat alpha-Tocopherol schon in Mengen, die nur wenig über dem Tagesbedarf liegen, sogar eine **pro**-oxidative Wirkung.

Außerdem gibt es eine Verdrängungswirkung, die alpha-Tocopherol auf die anderen Tocopherole und auf Tocotrienole ausübt [1]. Sobald der Prozent-Anteil von alpha-Tocopherol über ca. 30% aller Tocochromanole ansteigt, geht die Wirkung der höheren Isomere verloren, da der Transport zum Zellkern und den Mitochondrien unterbrochen wird.

Es erscheint uns sinnvoll diese herkömmliche Vitamin E-Supplementierung durch natürliche Gemische zu ersetzen, die ein breites Spektrum von Isomeren mit Tocotrienolen beinhalten. Diese stehen durch Extraktionen aus Annatto und rotem Palmöl relativ preisgünstig zur Verfügung. Schon geringe Mengen von Tocotrienolen (16-60mg aTE) können durch die viel höhere antioxidative Wirkung auch große Mengen an alpha-Tocopherol-acetat übertreffen.

Wichtig ist dabei jegliche Einnahme von Präparaten mit alpha-Tocopherol zu beenden. Der Spielraum für zusätzliches alpha-Tocopherol ist bei Extrakten aus Palmöl sehr gering, da diese selbst bereits 20 bis 25% alpha-Tocopherol beinhalten. Bei Supplementen aus Palm-TRF kann sogar schon der Genuss von stark Vitamin E-haltigen Pflanzenölen die Tocotrienol-Wirkung beeinträchtigen. Bei Supplementen aus Annatto, die von Natur aus kaum alpha-Tocopherol beinhalten, ist der Spielraum deutlich größer.

Thema: allgemeine Alterserscheinungen, Leistungsabfall

Mit zunehmendem Alter tendiert der NF-kappaB dazu chronisch erhöht zu sein, was zu einer chronisch erhöhten Entzündungstendenz, einer Verschlechterung der Blut-Parameter und zu höherer Anfälligkeit für Krebs führen muss.

T3 kann diese chronische Erhöhung durch den Redox-Einfluss an der Zellmembran normalisieren (NF-kB = redox sensitiver Transkriptionsfaktor).

Der Verfasser erhielt Berichte über Leistungssteigerungen durch ein mit T3 ausgerüstetes Speiseöl schon bei geringen Mengen T3 (z.B. 40mg/d). Dies mag auf die verbesserte Zufuhr von Vitamin E und omega-3 Fettsäuren zurückzuführen sein (laut Nationaler Verzehrsstudie erreichen 48% der Deutschen die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin E nicht).

Thema: Ulcus / Magengeschwür

Mit Leinöl mit Tocotrienol können "scharfe" Reaktionen des Magens bis hin zum Geschwür behandelt werden. [30] Auch Supplementierung mit flüssigen Tocotrienolen war erfolgreich.

Thema: Behandlung von Tieren

Der Organismus von Säugetieren ist Menschen sehr ähnlich, deshalb sind alle beschriebenen Anwendungen auch für Tiere denkbar und empfehlenswert. Tiere leiden häufig unter Entzündungen, z.B. Sommerekzem und Mauke bei Pferden. Bei Versuchen mit Pferden, erhielten wir bisher ähnlich gute Ergebnisse wie bei Menschen.

Bei einer 5kg schweren Katze wurde mit 75 mg extreme Fell- und Verdauungsprobleme völlig behoben. Bei einem Esel wurden mit einem Tocotrienol-Balsam massive Hautprobleme mit Fellverlust behoben (Artikel in der "Eselpost").

Bezugsquellen für Tocotrienole

Dieser Text wurde von Ingo Schmidt-Philipp erstellt.

Ich bin Informatiker und seit vielen Jahren mit Gesundheitsthemen befasst. Nach einem durchschlagenden Erfolg bei der Behandlung von Rückenschmerzen mit T3 habe ich mich entschlossen meine Firma und Arbeitskraft hauptberuflich der Produktion von T3-Produkten zu widmen. Seit 2007 sind mehrere Patente und Gebrauchsmuster in Anmeldung. Für die Information von Fachpublikum betreibe ich die Webseite www.tococtrienol.de.

Die Schmidt-Philipp GmbH ist seit 2004 mit Tocotrienol-Produkten, Publikationen und Patenten Vorreiter in Deutschland. Gegenwärtig bietet sie auf dem Markt mehrere Arten von Tocotrienolen als Rohstoff, sowie verschiedene Mittel für orale und topische Anwendung an.

Die in diesem Papier beschriebenen Wirkungen sind allein von Tocotrienolen abhängig. Selbstverständlich können auch Tocotrienole gleicher Zusammensetzung aus anderen Quellen verwendet werden.

Gegenwärtig werden auf dem Markt Tocotrienole meist in Form von Gel-Kapseln angeboten. Die Qualitäten der angebotenen Tocotrienole sind **nicht** gleichwertig. Es dominieren verschiedene Isomere, teilweise muss der Gehalt an alpha-Tocopherol (konventionelles Vitamin E) wegen des Verdrängungseffekts als zu hoch eingestuft werden.

Diskussion / Fragen und Antworten

Gerne höre ich von allen Diskussionsbeiträgen, Fragen, Hinweisen, Kritik und Verbesserungsvorschlägen zu dieser Publikation.

Ich bin interessiert am Kontakt zu Fachleuten, die Alternativen zu oder Verbesserungen von heute üblichen Behandlungsformen suchen. Ich bin interessiert an der Unterstützung von Studien in den verschiedenen Anwendungsbereichen.

Ich bekomme immer wieder interessante Rückmeldungen von Anwendern mit verschwindenden Gelenkbeschwerden und Erfolgen bei verschiedenen dermatologischen Konditionen wie Ekzemen, Verbrennungen, Narben. Gerne würden ich solche Aussagen in nachverfolgbaren Fallbeispielen und mit ärztlicher Begleitung dokumentieren. Ich bitte interessierte Fachleute um ihre Nachricht.

Gerne antworte ich auf Fragen und Diskussionsbeträge auf meinem Blog blog.tocotrienol.de. Schreiben Sie mir: info@tocotrienol.de