

**Zum Einfluss von Gelée royale
auf den Lipidstoffwechsel
bei Patienten mit bekannter Hypercholesterinämie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

von Michael Henschel
aus Baden-Baden

Gießen 2010

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde & Geburtshilfe
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg

Gutachter: Prof. Dr. Karsten Münstedt

Gutachter: Prof. Dr. Michael Kracht

Tag der Disputation: 20.12.2011

*»Die Bienlein emsig sind der Blumen Safft zu finden,
daher voll Honig wird ihr wächsern Königreich.
Also wo Einigkeit die Herzen kann verbinden,
da blühet süße Frucht und Nutzbarkeit zugleich«*

(Wolf Helmhardt von Hohberg 1675)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Hypercholesterinämie | 1 |
| 1.1.1 | Definition und Prävalenz | 2 |
| 1.1.2 | Ätiologie | 2 |
| 1.1.3 | Therapeutische Möglichkeiten | 2 |
| 1.1.4 | Probleme bei der Behandlung der Hypercholesterinämie | 4 |
| 1.1.5 | Komplementärmedizinische Ansätze | 4 |
| 1.2 | Gelée royale | 5 |
| 1.2.1 | Arbeiterin oder Königin | 5 |
| 1.2.2 | Gewinnung von Gelée royale | 6 |
| 1.2.3 | Zusammensetzung von Gelée royale | 7 |
| 1.2.4 | Einfluss von Gelée royale auf Tier und Mensch | 8 |
| 1.2.5 | Einfluss von Gelée royale auf den Lipidstoffwechsel | 10 |
| 2 | Fragestellung | 12 |
| 3 | Patienten, Material und Methoden | 13 |
| 3.1 | Probanden | 13 |
| 3.1.1 | Definition des Studienkollektivs | 13 |
| 3.1.1.1 | Einschlusskriterien | 13 |
| 3.1.1.2 | Ausschlusskriterien | 13 |
| 3.1.2 | Probandenanzahl | 14 |
| 3.1.3 | Geschlechterverteilung | 14 |
| 3.1.4 | Abbruchkriterien | 14 |
| 3.2 | Ethische Aspekte und Compliance mit den GCP-Richtlinien | 15 |
| 3.2.1 | Good Clinical Practice (GCP) | 15 |
| 3.2.2 | Patienteninformation und Einverständniserklärung | 15 |
| 3.2.3 | Dokumentation | 15 |
| 3.3 | Studienbeschreibung | 16 |
| 3.3.1 | Probandenrekrutierung und Vorbereitung | 16 |
| 3.3.2 | Erster Vorstellungstermin | 17 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.3.3 | Einnahmedesign von Gelée royale | 17 |
| 3.3.4 | Zweiter Vorstellungstermin | 18 |
| 3.4 | Erwerb von Gelée royale für die Studie | 18 |
| 3.5 | Klinisch-chemische Blutuntersuchungen | 18 |
| 3.6 | Statistik | 19 |
| 4 | Ergebnisse | 20 |
| 4.1 | Studienkollektiv | 20 |
| 4.1.1 | Anzahl eingeschlossener Probanden | 20 |
| 4.1.2 | Altersverteilung | 20 |
| 4.1.3 | Ausschluss von Teilnehmern aus der Studie | 20 |
| 4.1.4 | Vorzeitige Studienabbrüche | 20 |
| 4.1.5 | Nebenwirkungen | 21 |
| 4.2 | Datenanalyse | 21 |
| 4.2.1 | Einfluss von Gelée royale auf den Lipidstatus | 23 |
| 4.2.2 | Einfluss von psychologischen Variablen auf den Lipidstatus | 24 |
| 5 | Diskussion | 25 |
| 5.1 | Vergleich mit der Literatur | 25 |
| 5.2 | Effekte durch psychologische Variablen | 26 |
| 5.3 | Schlussfolgerung | 28 |
| 6 | Zusammenfassung | 29 |
| 7 | Summary | 31 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 33 |
| 9 | Erklärung | 44 |
| 10 | Danksagung | 45 |

1 Einleitung

1.1 Hypercholesterinämie

Störungen des Fettstoffwechsels mit erhöhten Cholesterinspiegeln zählen zu den häufigsten Erkrankungen der heutigen Zeit und sind mit den Todesursachen Herzinfarkt und Schlaganfall verknüpft (Leppala et al. 1999). In den letzten Jahren kam es zu zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen, in deren Kernpunkt die Frage stand, ob die Behandlung der Hypercholesterinämie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senken kann. Mittlerweile ist allgemein akzeptiert, dass eine Verminderung der Blutfettwerte zu einer Abnahme der Häufigkeit von koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt und Schlaganfall führt (Baigent et al. 2005; Scharl et al. 2004).

Man unterscheidet „gutes“ Cholesterin, das High Density Lipoprotein (im Folgenden nur noch HDL) und „schlechtes“ Cholesterin, das Low Density Lipoprotein (LDL). LDL-Erhöhungen sowie HDL-Verminderungen erhöhen das Arteriosklerosisrisiko (Frick et al. 1987). Bei normalem HDL-Cholesterin besteht bereits bei einem Gesamtcholesterin von 250 mg/dl eine Verdopplung, bei 300 mg/dl eine Vervierfachung der Infarktmorbidität. Bei atherogener Konstellation der Cholesterinfraktionen (HDL-Cholesterin < 35 mg/dl bzw. LDL-Cholesterin > 150 mg/dl) ist auch bei normalem Gesamtcholesterin das kardiovaskuläre Risiko erhöht (Herold und Oette 2010). Große Studien haben gezeigt, dass durch langfristige medikamentöse LDL-Cholesterinsenkung eine Verminderung des Herzinfarkttrisikos und der Gesamtmortalität zu erreichen sind. Dies gilt sowohl für die Primärprävention (Shepherd et al. 1995), als auch für die Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998; Pedersen et al. 2000).

Die Therapie der Hypercholesterinämie zählt somit zu den größten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit.

1.1.1 Definition und Prävalenz

Im Allgemeinen wird bei Cholesterinwerten von mehr als 200 mg/dl von einer Hypercholesterinämie gesprochen. Für die Bestimmung ist es notwendig das Blut nach etwa 12- bis 14-stündiger Nahrungskarenz zu untersuchen. Die Häufigkeit von erhöhten Blutfett- und Cholesterinwerten liegt bei etwa 37% in der Gesamtbevölkerung (Laaser und Breckenkamp 2006). Nach Angaben des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und des ihm unterstellten Robert Koch Instituts (RKI) haben etwa ein Drittel der 18- bis 79-jährigen Männer und Frauen einen Cholesterinwert größer als 250 mg/dl (Thefeld 2000). In der Altersgruppe ab 40 Jahre haben sogar mehr als 50% der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern Cholesterinwerte von über 200 mg/dl (Herold und Oette 2010).

1.1.2 Ätiologie

Ursachen von Erhöhungen der Cholesterinkonzentration im Blut können unter anderem Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Hypothyreose, Übergewicht, Gicht, Alkoholismus, Schwangerschaft sowie Medikamente sein. Sie bezeichnet man als sekundär-symptomatische Formen (Herold und Oette 2010). Daneben gibt es familiäre Hypercholesterinämien. Bei sowohl erblicher als auch sekundärer Hypercholesterinämie finden sich gehäuft Herzinfarkte, Schlaganfälle und andere Gefäßkrankheiten.

1.1.3 Therapeutische Möglichkeiten

Vorrangige Maßnahme und Grundlage jeder lipidsenkenden Therapie ist die Umstellung der Ernährungsgewohnheiten. Dazu gehört eine cholesterinarme, fettreduzierte Ernährung. Im gleichen Zug ist das Körpergewicht zu reduzieren. Ergänzend sollte auf Nikotin verzichtet und der Alkohohlgenuss eingeschränkt werden. Auch ein regelmäßiges Ausdauertraining führt zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung (Halverstadt et al. 2007; Poobalan et al. 2004; Schubert et al. 2006). Bei sekundären Formen der Hypercholesterinämie sollte die auslösende Ursache beseitigt werden (z.B. Behandlung

einer Hypothyreose, optimale Einstellung eines Diabetes mellitus). Reduziert sich der Cholesterinspiegel trotz dieser Maßnahmen nicht ausreichend, wird eine pharmakologische Therapie notwendig. Hierzu stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung:

CSE-Hemmer (Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer), vom Typ der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, vermindern das LDL-Cholesterin, indem sie unter anderem dessen Neubildung in der Leber vorbeugen. Durch das Hemmen des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese (HMG-CoA-Reduktase) kommt es zu einem Absinken der Cholesterinkonzentration in den Leberzellen. Als Gegenmaßnahme kommt es zu einer Zunahme der LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Zellen.

Diese Medikamente (auch als Statine bekannt) sind die wichtigsten LDL-cholesterinsenkenden Arzneistoffe. Dazu gehören, in absteigender Reihenfolge hinsichtlich LDL-Senkungswirkung, Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Fluvastatin (Jones et al. 1998). Die maximale Senkung des LDL-Cholesterin im Blut kann bis zu 60% betragen (Nawrocki et al. 1995). In bis zu 5% der Fälle kann es allerdings zu Myopathien mit Muskelschwäche und Muskelschmerzen kommen. Sehr selten kommt es zu einer lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse mit Zerstörung von Muskelzellen an Herz- und Skelettmuskel (Omar et al. 2001; Ucar et al. 2000). Im August 2001 wurde Cerivastatin wegen gehäufter Todesfälle (insbesondere unter Kombinationstherapie mit Gemfibrozil) weltweit vom Markt genommen (Hodel 2002).

Alternativ stehen Anionenaustauschharze, Fibrate oder Nikotinsäure zur Verfügung. Austauschharze binden im Darm Gallensäuren und unterbrechen somit den enterohepatischen Kreislauf. In der Folge kommt es zur Zunahme der LDL-Rezeptoren und Bildung von Gallensäuren aus körpereigenem Cholesterin. Daraus resultiert ein sinkender LDL-Spiegel (Herold und Oette 2010).

In manchen Fällen werden gut verträgliche selektive Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimibe) mit Statinen kombiniert. Bei den Ezetimiben handelt es sich um Cholesterinsenker mit neuartigem Wirkmechanismus. Vermutlich hemmt das Medikament die Resorption im Darm durch Inhibition des Transporter-Proteins Protease. Bei einer Kombination können die Statine in niedrigeren Dosierungen verabreicht werden und führen zu mit anderen Therapieformen nicht erreichbaren LDL-Senkungen (Pearson et al. 2005).

Bei unzureichendem Erfolg unter diätetischer als auch medikamentöser Therapie stehen ergänzend extrakorporale Verfahren (LDL-Apherese) zur Verfügung (Mehta et al. 2009).

1.1.4 Probleme bei der Behandlung der Hypercholesterinämie

Eine Therapie mit Statinen kann das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sicher reduzieren (Baigent et al. 2005). Trotz dieser beachtlichen Effektivität ist aber die Bereitschaft, diese Medikamente einzunehmen, nicht sehr hoch (Benner et al. 2002). Ein entscheidender Faktor ist hierbei der unangenehme Gedanke an eine langfristige, eventuell lebenslange Einnahme von Medikamenten. Hinzu kommt die Angst vor potentiellen Nebenwirkungen und Schäden. Die wichtige Rolle der erhöhten Blutfettwerte als Ursache von tödlichen Krankheiten wird oft nicht wahrgenommen, beziehungsweise aufgrund der fehlenden Symptomatik verharmlost oder verdrängt (Mann et al. 2007).

1.1.5 Komplementärmedizinische Ansätze

Aufgrund der genannten Umstände besteht ein zunehmendes Bedürfnis nach alternativen, risikoärmeren Möglichkeiten zur Blutfettsenkung. Es gibt verschiedene pflanzliche Heilmittel, denen traditionell eine lipidsenkende Wirkung zugeschrieben wird. Für Knoblauchpulver konnte bereits ein positiver Effekt auf den Lipidstoffwechsel nachgewiesen werden (Kojuri et al. 2007). Verantwortlich ist hierfür die Hemmung der hepatischen Cholesterinproduktion durch schwefelhaltige Verbindungen (Liu und Yeh 2000; Yeh und Liu 2001). Auch Gelée royale, ein Bienenprodukt, wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. Jüngere Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, dass auch Gelée royale möglicherweise einen günstigen Einfluss auf den Fettstoffwechsel ausübt (Guo et al. 2007). Die Ergebnisse wurden allerdings bisher nicht von anderen Studiengruppen überprüft. Die Gabe von Gelée royale zur Senkung des Cholesterinspiegels würde eine einfache Maßnahme darstellen, welche die diätetischen Behandlungskonzepte wesentlich erweitern würde. Des Weiteren wäre Gelée royale eine natürliche Maßnahme, die im Vergleich zur bekannten Therapie mit Lipidsenkern eventuell eine höhere Akzeptanz finden würde.

1.2 Gelée royale

Gelée royale, auch als Weiselfuttersaft oder Königinnenfuttersaft bezeichnet, ist ein weiß-gelbliches Bienenprodukt mit säuerlich, bitterem Geschmack und stechend-phenolischem Geruch (Bogdanov 1999). Produziert wird Gelée royale in den hypopharyngealen Futtersaftdrüsen und Mandibeldrüsen der Arbeitsbienen der Gattung *Apis mellifera* (Santos et al. 2005). Im Handel kommt Gelée royale gefriergetrocknet (Lyophilisat), in Pillenform, sowie in Mischungen mit Met und Honig vor. Es wird aber auch frischer Gelée royale verkauft. Ohne Qualitätsverlust kann frischer Gelée royale allerdings nur bei 0-5°C bis zu einem halben Jahr aufbewahrt werden (Bogdanov 1999). Verwendung findet Gelée royale als Ausgangsstoff für pharmazeutische Präparate, kann aber auch pur eingenommen werden. Rechtlich gilt Gelée royale nach der europäischen Gesetzgebung als Lebensmittel und wird in Artikel 206a der Lebensmittelverordnung (LMV) vom 1. März 1995 (Stand am 30. April 2002) definiert.

1.2.1 Arbeiterin oder Königin

Eine weibliche Bienenlarve entwickelt sich entweder in eine Bienenkönigin oder in eine Arbeitsbiene. Bei dieser Entwicklung entscheiden allerdings keine genetischen Unterschiede – entscheidend ist die unterschiedliche Fütterung der Bienenlarven.

Königin und Arbeiterin sind mit exakt dem gleichen Erbgut ausgestattet. Es müsste sich eigentlich aus derselben genetischen Grundinformation auch dieselbe Art von Biene entwickeln. Aber trotz dieser gemeinsamen genetischen Basis sind die Arbeitsbienen im ausgewachsenen Zustand deutlich von der Bienenkönigin verschieden (Page und Peng 2001).

Schon früh wurde vermutet, dass Gelée royale eine wichtige Rolle bei dieser Differenzierung spielt. Arbeitsbienenlarven erhalten von den Ammenbienen Gelée royale nur während der ersten drei Tage ihres Larvenlebens. Nach diesen drei Tagen wird die Nahrung auf übliche Bienennahrung, einer Mischung aus Honig und Blütenstaub,

umgestellt. Die Larve in der Königinnenzelle wird hingegen lebenslang mit Gelée royale gefüttert – es entsteht eine Bienenkönigin (Moritz et al. 2005; Scarselli et al. 2005).

Es wird vermutet, dass die unterschiedliche Fütterung zu einem Anstieg von juvenilem Hormon (JH) in den Larven der zukünftigen Bienenköniginnen führt (Barchuk et al. 2007). Daraus folgt eine veränderte Genexpression mit vermehrter Induktion metabolischer Enzyme (Evans und Wheeler 2001). Zusätzlich begünstigt die veränderte Genexpression vermehrtes Körperwachstum, sowie die Weiterentwicklung von Gehirn, Beinen und Ovarien (Barchuk et al. 2007). Nach der Begattung erlaubt dies der Königin täglich etwa 2000 Eier zu produzieren, was dem 2½-fachen ihres eigenen Körpergewichtes entspricht (Remolina und Hughes 2008). Auch bezüglich der Lebensspanne bestehen erhebliche Unterschiede. Arbeitsbienen leben durchschnittlich etwa drei bis sechs Wochen im Sommer und fünf bis sieben Monate im Winter (Remolina und Hughes 2008). Dies steht der durchschnittlichen Lebenserwartung der Bienenkönigin gegenüber, welche sich über ein bis zwei Jahre erstreckt (Page und Peng 2001). Es wurde auch schon von einer maximalen Lebensspanne von acht Jahren berichtet (Remolina und Hughes 2008). Bis heute bleibt aber weiterhin ungeklärt, welche weiteren Inhaltsstoffe des Gelée royale, neben dem juvenilen Hormon, für diese Veränderungen verantwortlich sind (Schönleben et al. 2007).

1.2.2 Gewinnung von Gelée royale

Gelée royale wird in speziell eingerichteter Bienenzucht gewonnen. Hierzu wird vom Imker eine Königinnenzucht aufgebaut. Verliert ein Bienenvolk seine Königin wird eine neue nachgezogen. Dieser Trieb spielt die entscheidende Rolle bei der Produktion. Zuerst werden vorgefertigte künstliche Königinnenzellen in den Bienenstock eingebracht. Die Larven werden, wenn dem Volk die Königin genommen wird, mit reichlich Gelée royale versorgt. Nach drei Tagen werden die Larven entfernt und der Futtersaft mit einer Pipette abgesaugt. In der Regel werden mit diesem Verfahren pro Saison von einem Bienenvolk etwa 500 g Gelée royale gewonnen. Hauptproduzent mit einer Menge von mehreren 10.000 Tonnen pro Jahr ist die Volksrepublik China (Bogdanov 1999).

1.2.3 Zusammensetzung von Gelée royale

Neben einem Wassergehalt von 60-70% setzt sich Gelée royale hauptsächlich aus Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten zusammen. Die enthaltenen Zucker sind fast ausschließlich Fructose, Glucose und Saccharose (11-23%). Der Proteingehalt variiert zwischen 9 und 18%, wovon nur etwa 10% freie Aminosäuren darstellen. Freie, höhere Fettsäuren sind der Hauptbestandteil der Lipide, die etwa 4-8% von Gelée royale ausmachen (Bogdanov et al. 2003). Weitere Inhaltsstoffe sind Vitamine, Spurenelemente und Mineralien. Die Einnahme von 10 g Gelée royale deckt bei manchen Vitaminen bis zu einem Fünftel des täglichen Bedarfs (Bogdanov 1999). Die detaillierte Zusammensetzung von Gelée royale ist aus Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 8 ersichtlich.

Tab. 1: Hauptbestandteile des Gelée royale nach dem Schweizerischen Lebensmittelbuch (Bogdanov et al. 2003)

| Bestandteil | Anteil in g/100g (Min – Max) |
|-------------------------|---|
| Wasser | 60 – 70 |
| Lipide | 4 – 8 |
| 10-Hydroxy-2-decensäure | 1,4 – 6 |
| Proteine | 9 – 18 |
| Zucker | 11 – 23 |
| Fructose | 6 – 13 |
| Glucose | 4 – 8 |
| Saccharose | 0,5 – 2 |
| Asche | 0,8 – 3 |

Tab. 2: Vitamine des Gelée royale nach dem Schweizerischen Lebensmittelbuch (Bogdanov et al. 2003)

| Vitamin | Anteil in mg/kg (Min – Max) |
|----------------|--|
| Thiamin | 1 – 17 |
| Riboflavin | 5 – 25 |
| Nicotinsäure | 45 – 190 |
| Folsäure | 0,1 - 0,6 |
| Pantothensäure | 36 – 230 |
| Biotin | 1,5 – 5 |
| Pyridoxin | 2 – 55 |

Das wichtigste Merkmal zur Qualitätsprüfung und zugleich einer der am besten untersuchten Inhaltsstoffe von Gelée royale ist 10-Hydroxy-2-decensäure (10-HDA). Es handelt sich hierbei um eine einfach ungesättigte Fettsäure (Bloodworth et al. 1995; Kodai et al. 2007). Seit einigen Jahren erfolgen zahlreiche Studien mit dem Ziel die biologisch aktiven Komponenten des Gelée royale zu isolieren. 10-HDA spielt dabei eine entscheidende Rolle (Suzuki et al. 2008; Vucevic et al. 2007). Bis heute gibt es aber trotz vieler wissenschaftlicher Studien immer noch ein Teil nicht identifizierter Inhaltsstoffe (Kodai et al. 2007).

1.2.4 Einfluss von Gelée royale auf Tier und Mensch

Die erstaunlichen Effekte, die Gelée royale auf das Leben der Bienen ausübt, haben viele Menschen inspiriert. Es wurde vermutet, dass Gelée royale eventuell auch ein wichtiger Nährstoff für den Menschen darstellen könnte. In den letzten Jahren wurden zur

wissenschaftlichen Bestätigung viele Studien an Tieren, sowie frühe klinische Studien an Menschen durchgeführt. Viele dieser Studien gaben tatsächlich Hinweise darauf, dass Gelée royale zahlreiche biologische Aktivitäten und positive Wirkungen auf die Gesundheit hat. Im Folgenden sind die wichtigsten Effekte und Studien aufgeführt:

Hormone und Fertilität:

- Lipidsenkende Effekte (Guo et al. 2007; Shen et al. 1995; Vittek 1995; Xu et al. 2002)
- Blutzuckersenkende Effekte (Kramer et al. 1977; Münstedt et al. 2009a)
- Östrogenartige Aktivität (Mishima et al. 2005; Suzuki et al. 2008)
- Behandlung männlicher Infertilität infolge Asthenozoospermie (Abdelhafiz und Muhamad 2008)
- Prävention von Osteoporose (Hidaka et al. 2006), Unterstützung von Kollagenproduktion (Koya-Miyata et al. 2004) und Stimulation von Knochenwachstum (Narita et al. 2006)

Entzündung:

- Antiphlogistische Aktivität (Fujii et al. 1990; Kohno et al. 2004)
- Allgemein immunmodulatorische Aktivität (Gasic et al. 2007; Sver et al. 1996; Vucevic et al. 2007)
- Antibakterielle Aktivität (Boukraa 2008; Boukraa et al. 2008; Fontana et al. 2004; Fujiwara et al. 1990)
- Antioxidative Aktivität (Guo et al. 2008; Jamnik et al. 2007; Nagai et al. 2006)

Wundheilung:

- Verbesserung des Heilungsprozesses von Wunden (Abdelatif et al. 2008; Fujii et al. 1990; Suemaru et al. 2008)
- Verbesserung des Heilungsprozesses bei Trommelfellperforationen (Calli et al. 2008)
- Verbesserung von Zellwachstum und Zelldifferenzierung (Salazar-Olivo and Paz-Gonzalez 2005)

Sonstiges:

- Antihypertensive Effekte (Sultana et al. 2008; Tokunaga et al. 2004)
- Antiallergische Aktivität (Oka et al. 2001; Okamoto et al. 2003)
- Antitumor-Aktivität (Bincoletto et al. 2005; Tamura et al. 1987)
- Unterstützung von Neurogenese sowie neuroprotektive Aktivität (Hashimoto et al. 2005; Hattori et al. 2007)
- Verbesserung von Schwindel (Kamakura et al. 2001a)
- Protektiver Effekt auf Lebergewebe (Kamakura 2002; Kamakura et al. 2001b; Kanbur et al. 2009)
- Auslösung anaphylaktischer Reaktionen (Katayama et al. 2008; Takahama und Shimazu 2006; Thien et al. 1996)

1.2.5 Einfluss von Gelée royale auf den Lipidstoffwechsel

Bereits 1995 wurde in einer Studie in Shanghai nachgewiesen, dass die Einnahme von gefriergetrocknetem Gelée royale bei Ratten zu einer signifikanten Senkung des Gesamtcholesterins, sowie einem Anstieg des HDL-Cholesterins führt. Bei den Ratten wurde im Vorfeld eine experimentelle Hyperlipidämie geschaffen (Shen et al. 1995). Im selben Jahr wurde gezeigt, dass die Einnahme von Gelée royale auch bei Hasen die Serum- und Leberlipide, sowie den Cholesterinspiegel reduziert. Ebenso kam es bei den Hasen, die unter einer hyperlipämischen Diät standen, zu einer verzögerten Ausbildung von Atheromen in der Aorta (Vitteck 1995).

Im Jahr 2002 wurde der Einfluss von 10-Hydroxy-2-decensäure (10-HDA) auf den Lipidstatus von experimentell hyperlipämischen Ratten untersucht. Die Studie zeigte einen präventiven als auch therapeutischen Effekt von 10-HDA. Es kam zu einer signifikanten Abnahme von Gesamtcholesterin und Triglyceriden, sowie einem Anstieg von HDL-Cholesterin (Xu et al. 2002).

2004 wurden 51 Frauen mit postmenopausalen Beschwerden über drei Monate mit Melbrosia behandelt. Hierbei handelt es sich um eine Mischung aus Bienenblütenpollen, Pegra (fermentierte Blütenpollen) und Gelée royale. Bei dieser Behandlung mit Melbrosia

wurde neben einer Besserung der postmenopausalen Beschwerden auch eine Verbesserung des Lipidstatus beobachtet. Es kam zu einem Anstieg von HDL und Triglyceriden, sowie einer Reduktion von LDL und Gesamtcholesterin (Georgiev et al. 2004). Der positive Effekt kann allerdings nicht eindeutig auf den Bestandteil Gelée royale zurückgeführt werden.

Im Jahr 2007 wurde erstmals der Einfluss von Gelée royale auf den menschlichen Lipidstatus im Rahmen einer kleinen klinischen Studie in Japan untersucht. Dabei erhielten sieben gesunde Teilnehmer täglich 6 g Gelée royale, welches sie zusätzlich zu ihrer normalen Ernährung einnahmen. Im Rahmen der Studie kam es zu einem Abfall von Gesamtcholesterin und LDL. Triglyceride und HDL blieben allerdings ohne Veränderung (Guo et al. 2007). Es wurde angenommen, dass die Hemmung der Lipidperoxidation einer der zugrunde liegenden Mechanismen für die Verbesserung des Lipidstatus darstellt (Guo et al. 2008).

2 Fragestellung

Die klinische Studie von Guo et al. (2007) deutet darauf hin, dass Gelée royale den Lipidstatus bei Menschen positiv verändern kann. Dieser Hinweis für eine cholesterinsenkende Aktivität von Gelée royale, sowie die Notwendigkeit einer Bestätigung in einer unabhängigen Versuchsreihe, stellte die Begründung dieser Studie an einer größeren Menge von Teilnehmern dar.

In der vorliegenden klinischen Studie sollten im Einzelnen folgende Fragen geklärt werden:

1. Welchen Einfluss hat die nahrungsergänzende Einnahme von Gelée royale auf den Lipidstatus von Patienten mit bekannter Hypercholesterinämie?
2. Kann der von Guo et al. (2007) beschriebene cholesterinsenkende Effekt bestätigt werden?

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Probanden

3.1.1 Definition des Studienkollektivs

3.1.1.1 Einschlusskriterien

- Gesamtcholesterin > 200 mg/dl
- Die Probanden mussten über 18 Jahre alt sein
- Schriftliches Einverständnis der Probanden für die Teilnahme an der Studie

3.1.1.2 Ausschlusskriterien

- Überempfindlichkeit/Allergie gegen Honig oder Gelée royale
- Bienengiftallergie
- Asthma bronchiale
- Diabetes mellitus
- Nephrotisches Syndrom
- Lupus erythematodes
- Unbehandelte Hypothyreose
- Anorexia nervosa
- Cholestase

Bereits vorhandene Medikation zur Behandlung einer Hypercholesterinämie war kein Ausschlusskriterium. Es durfte aber keine Veränderung der medikamentösen Therapie während der letzten drei Monate vor Beginn der Studie erfolgt sein oder während der Studie erfolgen.

3.1.2 Probandenanzahl

Der erforderliche Stichprobenumfang wurde berechnet bei einer Power von 0,80, einem α -Fehler von 0,01, der Annahme einer Abnahme des LDL-Cholesterins von 120 mg/dl auf 110 mg/dl, sowie einer Standardabweichung der Population (sigma) von 17. Zur Berechnung wurde der „Power/Sample Size Calculator“ des Instituts für Medizinische Statistik der Medizinischen Universität Wien verwendet. Ein Stichprobenumfang von 34 Probanden wurde berechnet. Um eventuelle Ausfälle zu kompensieren (Non-Compliance und Unverträglichkeit von Gelée royale), wurde die Studie mit einer Gesamtteilnehmerzahl von 50 Probanden begonnen.

3.1.3 Geschlechterverteilung

Es wurden 24 männliche und 26 weibliche Teilnehmer in die Studie aufgenommen.

3.1.4 Abbruchkriterien

In seltenen Fällen sind nach Einnahme von Gelée royale Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben. Diese zeigen sich als allergische Reaktionen an der Haut wie Rötung, Ausschlag und Juckreiz oder als Reaktionen an anderen Organen. In diesen Fällen können Gesichtsschwellungen, Asthmaanfälle oder eine Verschlimmerung eines bestehenden Asthmas, Erbrechen, Durchfall und Blutdruckabfall auftreten. Dementsprechend war jede Form der Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit von Gelée royale sofortiges Abbruchkriterium. Im Verlauf der Studie kam es zu keiner der genannten Nebenwirkungen.

3.2 Ethische Aspekte und Compliance mit den GCP-Richtlinien

3.2.1 Good Clinical Practice (GCP)

Die Durchführung dieser Studie erfolgte nach den Regeln der Richtlinien für Good Clinical Practice. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen positiv beschieden (Antragsnummer 49/2008).

3.2.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und deren Überarbeitungen mussten alle Teilnehmer vor Aufnahme in die Studie schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklären. Die Probanden erhielten dazu etwa zwei Wochen vor Studienbeginn ein Informationsschreiben. Es blieb so ausreichend Zeit zur Überlegung und Vorbereitung von Fragen.

Der Studienleiter oder ein Stellvertreter klärte die Teilnehmer zu Studienbeginn über Hintergründe, Sinn und Zweck der Studie, Ablauf der Studie und Risiken auf. Es wurden dabei speziell die eventuellen Nebenwirkungen der Einnahme von Gelée royale (Allergie, anaphylaktischer Schock), sowie die Risiken und Komplikationen der Blutentnahme berücksichtigt (Blutergüsse, Infektionen, Missempfindungen).

3.2.3 Dokumentation

Persönliche Daten sowie Aussagen zu eventuell bestehender Schwangerschaft, Alkohol- und Nikotinkonsum, eventuell vorheriger Einnahme von Gelée royale und Erfahrungen mit unkonventionellen Maßnahmen zur Cholesterinsenkung wurden auf einem Dokumentationsbogen festgehalten. Diese Bögen und alle weiteren Patientenunterlagen (Fragebögen, Erklärungen und Ergebnisse der Blutuntersuchungen) wurden in Ordnern gesammelt und in einem abschließbaren Raum sicher gelagert. Es wurde sichergestellt, dass alle Daten den Teilnehmern eindeutig zugeordnet waren. Parallel wurden alle Teilnehmerdaten zur statistischen Auswertung in dem Datenverarbeitungsprogramm

„SPSS für Windows“ (Version 16.0.2) gespeichert. Die Namen der Teilnehmer wurden hierbei durch Nummern ersetzt um die Anonymität zu gewährleisten. Seit Abschluss der Studie werden alle Teilnehmerdaten, Fragebögen und Analysedaten sicher verwahrt.

3.3 Studienbeschreibung

3.3.1 Probandenrekrutierung und Vorbereitung

Durch eine Zeitungsannonce in der lokalen Presse wurde die Bevölkerung auf die geplante Studie aufmerksam gemacht. Interessierte Teilnehmer mit bekannter Hypercholesterinämie wurden gebeten, sich zu melden. Vor Studienbeginn kam es zu einer telefonischen Kontaktaufnahme mit den Probanden, wobei erstmals geprüft wurde ob die Teilnehmer für die Studie geeignet sind und den Einschlusskriterien entsprechen. Anschließend kam es zu einer Terminvereinbarung für die erste Blutentnahme.

Zwei Wochen vor dem ersten Vorstellungstermin wurden folgende Unterlagen an die Teilnehmer verschickt.

- Anschreiben
- Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung
- Ernährungsprotokoll Teil 1
- INKA-h Fragebogen
- NEO-FFI Fragebogen (Fünf-Faktoren Inventar/five-factor inventory)

Die Teilnehmer wurden gebeten drei Tage vor der ersten Blutabnahme ihre Ernährungsgewohnheiten auf dem Ernährungsprotokoll (Teil 1) zu dokumentieren. Des Weiteren sollten sie die beiden Fragebögen (INKA-h und NEO-FFI) ausfüllen und zum ersten Termin mitbringen.

3.3.2 Erster Vorstellungstermin

Die Termine lagen zwischen sieben und acht Uhr morgens. Zur Blutabnahme mussten die Probanden nüchtern sein. Nach sorgfältiger Prüfung aller Einschlusskriterien und gleichzeitigem Nichtvorhandensein der Ausschlusskriterien wurden die Teilnehmer in die Studie eingeschlossen.

Am ersten Vorstellungstermin wurde durchgeführt:

- Anamnese
- Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien
- Aufklärung über Nebenwirkungen der Einnahme von Gelée royale
- Aufklärung über Komplikationen der Blutabnahme
- Einsammeln von Fragebögen und Ernährungsprotokoll Teil 1
- Abgabe Ernährungsprotokoll Teil 2
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Studie
- Blutuntersuchungen

Außerdem wurde den Teilnehmern nach Prüfung der Dauermedikation die Studienprobe Gelée royale mitgegeben.

3.3.3 Einnahmedesign von Gelée royale

Gelée royale wurde von den Teilnehmern kühl und trocken gelagert (Kühlschrank). Die erste Einnahme erfolgte am Tag der ersten Blutabnahme. Gelée royale wurde täglich über 14 Tage abends eingenommen. Es bestand die Möglichkeit Gelée royale unter andere konsumierte Lebensmittel (z.B. Joghurt) zu geben. Die Probanden waren angehalten täglich zwei gestrichene Teelöffel Gelée royale einzunehmen. Ein gestrichener Teelöffel fasst ein Volumen von 5 ml. Es wurde somit täglich eine Menge von 10 ml Gelée royale eingenommen. Dies entspricht etwa 10 g Gelée royale (<http://www.convertworld.com/de/>).

3.3.4 Zweiter Vorstellungstermin

Der zweite Termin erfolgte genau 14 Tage nach der ersten Blutabnahme. Die Probanden waren aufgefordert drei Tage vorher ihre Ernährungsgewohnheiten auf dem zweiten Ernährungsprotokoll (Teil 2) zu dokumentieren. Die Kontrollblutabnahme erfolgte wiederum nüchtern zwischen sieben und acht Uhr morgens. Nach erfolgter Blutabnahme und Rückgabe aller Fragebögen und Protokolle erhielten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung. Es wurde hierbei ausdrücklich auf die Beachtung der steuerlichen Vorschriften hingewiesen.

Am zweiten Vorstellungstermin wurde durchgeführt:

- Schriftliche Erklärung zur geplanten Durchführung der Studie
- Einsammeln Ernährungsprotokoll Teil 2
- Schriftliche Empfangsbestätigung über eine Aufwandsentschädigung
- Kontrollblutuntersuchung

Außerdem wurde eine Anamnese über unerwünschte Ereignisse, Unverträglichkeiten auf die Studienmedikation und Auffälligkeiten zum Befinden der Probanden durchgeführt.

3.4 Erwerb von Gelée royale für die Studie

Gelée royale wurde für die Studie in gefrorenem Zustand von Werner Seip e.K. Biologische Produkte 35510 Butzbach – Ebersgöns erworben. In diesem Zustand wurde er gekühlt zwischengelagert und erst zu Studienbeginn ungefroren in Gläser abgefüllt.

3.5 Klinisch-chemische Blutuntersuchungen

Bei der ersten und zweiten Blutuntersuchung wurde venöses Blut zur Plasmagewinnung in eine orangene S-Monovette[®] 7,5 ml LH von Sarstedt abgenommen. Die Probanden mussten zur Untersuchung nüchtern sein. Das Probenmaterial wurde unmittelbar nach

Abnahme in das Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen (Institut für klinische Chemie) gebracht. Dort wurden am selben Tag folgende Laborparameter bestimmt:

- Gesamtcholesterin
- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Triglyceride

3.6 Statistik

Die Datenerfassung und Analyse erfolgte mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms „SPSS für Windows“ (Version 16.0.2). Es wurden dabei folgende Verfahren zur statistischen Analyse verwendet:

Einfache deskriptive Statistik, bivariate Korrelationen, T-Test bei unabhängigen und gepaarten Stichproben sowie Varianzanalysen (ANOVA) mit Messwiederholung. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

4.1.1 Anzahl eingeschlossener Probanden

Insgesamt wurden 50 Teilnehmer im Zeitraum vom 09.06.2008 bis 18.06.2008 in die Studie eingeschlossen. Am 30.06.2008 endete die Studie mit der Kontrollblutabnahme des 50. Probanden.

4.1.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer lag bei 60,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,1 Jahren. Der jüngste Teilnehmer war 23,9 Jahre, der Älteste 87,4 Jahre alt.

4.1.3 Ausschluss von Teilnehmern aus der Studie

Es haben 49 Teilnehmer (98%) die Studie wie geplant beendet.

In einem Fall kam es zum Ausschluss aus der Studie. Teilnehmer Nr. 31 hatte täglich mehr als die geplanten 10 g Gelée royale eingenommen und dadurch seinen Vorrat früher als geplant aufgebraucht. Der Proband hatte bereits drei Tage vor der Kontrollblutabnahme kein Gelée royale mehr eingenommen.

4.1.4 Vorzeitige Studienabbrüche

Es kam während des gesamten Studienverlaufs zu keinem Abbruch.

4.1.5 Nebenwirkungen

Es wurde keine Unverträglichkeit oder Nebenwirkung auf Gelée royale beobachtet. Einige Probanden beklagten lediglich den Geschmack von Gelée royale.

4.2 Datenanalyse

Die Datenanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied im HDL-Wert zwischen den Geschlechtern. Dabei wiesen Frauen höhere Werte auf als Männer (im Mittel 76,3 mg/dl vs. 57,0 mg/dl; T-Test für unabhängige Stichproben $p = 0,001$). Es gab keine Korrelation mit dem Alter der Teilnehmer. Die Analyse zeigte aber eine Korrelation mit dem Body-Mass-Index. Adipösere Teilnehmer hatten höhere LDL-Cholesterin-Werte ($r_{\text{Pearson}} = 0,384$; $p = 0,006$), höhere LDL/HDL-Quotienten ($r_{\text{Pearson}} = 0,58$; $p < 0,001$), sowie niedrigere HDL-Cholesterin-Werte ($r_{\text{Pearson}} = -0,398$; $p = 0,004$). Abbildung 1 zeigt den Zusammenhang zwischen LDL/HDL und dem Body-Mass-Index (BMI).

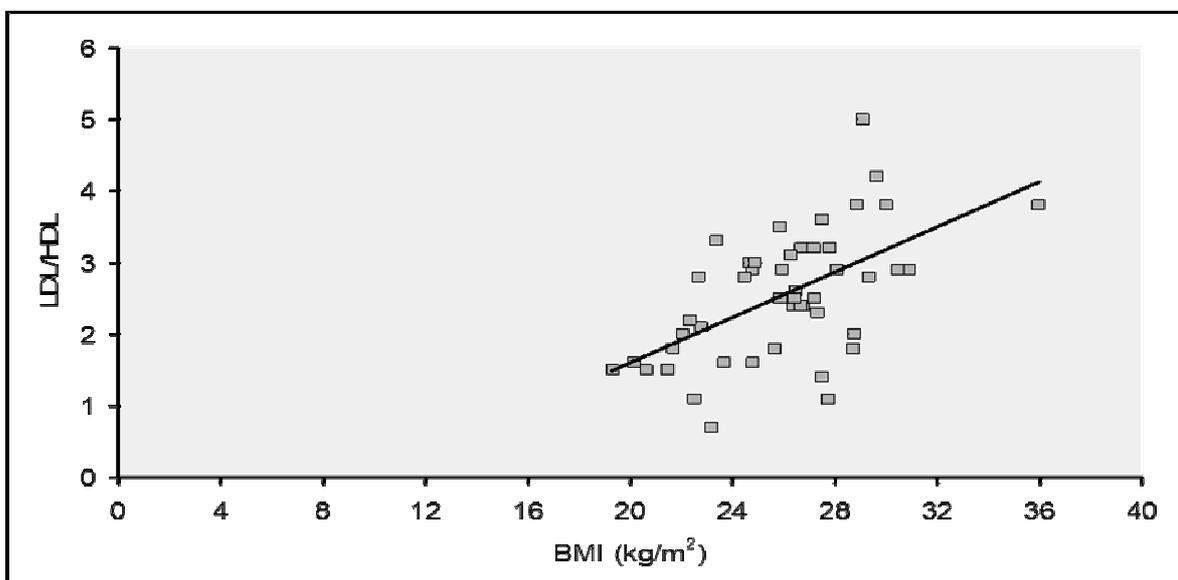


Abb. 1: Positive Korrelation zwischen LDL/HDL und Body-Mass-Index

Das Gesamtcholesterin war signifikant niedriger bei Probanden, die eine cholesterinsenkende Dauermedikation hatten (im Mittel 239,0 mg/dl vs. 271,0 mg/dl; T-Test für unabhängige Stichproben $p = 0,035$).

Die Analyse zeigte außerdem eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und dem Triglycerid-Level ($r_{\text{Pearson}} = -0,473$; $p < 0,001$) (vgl. Abb. 2). Die patientenbezogenen Ausgangsparameter zur Baseline sind in Tabelle 3 auf Seite 23 dargestellt.

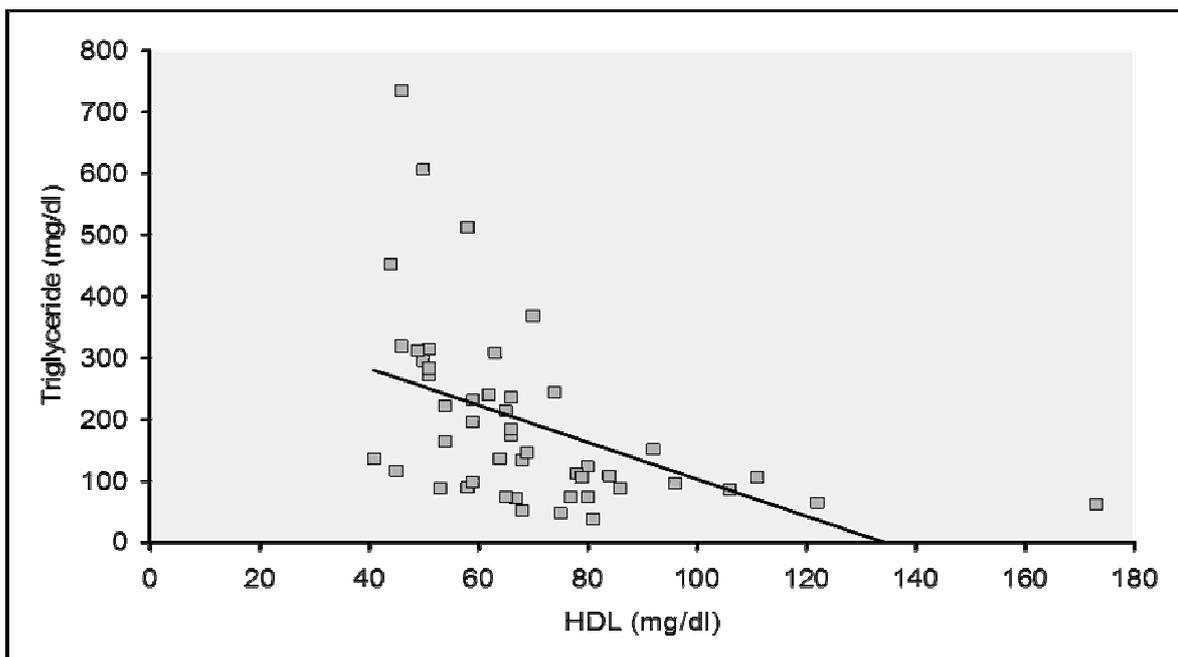


Abb. 2: Negative Korrelation zwischen dem Triglycerid-Level und HDL-Cholesterin

Tab. 3: Patientenbezogene Ausgangsparameter zur Baseline

| | |
|---|-------------|
| Alter (Jahre) | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 60,3 (11,1) |
| Min / Max | 23,9 / 87,4 |
| Body-Mass-Index (kg/m²) | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 25,9 (3,1) |
| Min / Max | 19,3 / 35,9 |
| Geschlecht (n [%]) | |
| Männlich | 24 (48,0) |
| Weiblich | 26 (52,0) |
| Raucher (n [%]) | |
| Ja | 4 (8,0) |
| Nein | 46 (92,0) |
| Alkoholkonsum (n [%]) | |
| Nein | 13 (26,0) |
| Weniger als 1 mal / Woche | 19 (38,0) |
| Mehr als 1 mal / Woche | 18 (36,0) |
| Frühere Erfahrung mit Gelée royale (n [%]) | |
| Ja | 0 (0,0) |
| Nein | 50 (100,0) |
| Hypercholesterinämie bekannt seit (Jahre) | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 14,9 (10,0) |
| Min / Max | 1 / 58 |
| Dauermedikation gegen Hypercholesterinämie (n [%]) | |
| Ja | 15,0 (30,0) |
| Nein | 35,0 (70,0) |
| Zeitraum der Dauermedikation (Jahre) | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 4,2 (3,2) |
| Min / Max | 3 / 10 |

4.2.1 Einfluss von Gelée royale auf den Lipidstatus

Im T-Test bei gepaarten Stichproben fand sich kein Einfluss von Gelée royale auf die Laborparameter Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride. Mit der Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen unter Berücksichtigung der Kovariaten Alter, BMI, Geschlecht und Summe des INKA-h Fragebogens ergab sich

allerdings ein signifikantes Ergebnis für HDL-Cholesterin unter Berücksichtigung des Teilnehmeralters (mean square = 226,9; $F = 12,5$; $p = 0,001$). Die Analyse zeigt, dass ältere Teilnehmer (> 60 Jahre) unter der Einnahme von Gelée royale einen signifikanten Anstieg von HDL-Cholesterin aufweisen. In der weiteren Datenanalyse fand sich kein Beleg für weitere Faktoren, die einen Effekt auf den Lipidstatus haben. Die vor und nach Einnahme von Gelée royale, laborchemisch bestimmten Werte, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Laborchemische Parameter vor und nach Einnahme von Gelée royale

| | Vorher | Nachher |
|----------------------------------|---------------|---------------|
| Gesamtcholesterin (mg/dL) | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 261,4 (48,4) | 264,4 (43,8) |
| Min / Max | 174 / 365 | 167 / 357 |
| HDL (mg/dL) | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 67,1 (22,0) | 68,8 (23,2) |
| Min / Max | 33 / 172 | 41 / 173 |
| LDL (mg/dL) | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 164,1 (45,4) | 161,3 (38,4) |
| Min / Max | 81 / 285 | 65 / 246 |
| Triglyceride (mg/dL) | | |
| Mittelwert (Standardabweichung) | 172,6 (124,9) | 191,2 (146,2) |
| Min / Max | 47 / 758 | 37 / 735 |

4.2.2 Einfluss von psychologischen Variablen auf den Lipidstatus

Korrelationsanalysen ergaben eine signifikante Korrelation zwischen der Summe des INKA-h Fragebogens und dem Serumspiegel von LDL-Cholesterin ($r_{\text{Pearson}} = 0,292$; $p = 0,04$). Es wurde keine weitere Korrelation mit den anderen Serumlipiden gefunden. Des Weiteren gab es keine Korrelation zwischen den Subskalen des NEO-FFI Fragebogens (Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit) und den gemessenen Serumparametern.

5 Diskussion

Im Hinblick auf die ursprüngliche Fragestellung, welchen Einfluss die nahrungsergänzende Einnahme von Gelée royale auf den Lipidstatus von Patienten mit bekannter Hypercholesterinämie hat, zeigte die Analyse der Daten, dass speziell ältere Patienten (> 60 Jahre) unter der Einnahme von Gelée royale von einem signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins profitieren ($p = 0,001$). Es konnte allerdings kein Einfluss von Gelée royale auf die Laborparameter Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride nachgewiesen werden.

5.1 Vergleich mit der Literatur

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Resultaten der klinischen Studie von Guo et al. (2007), sowie diversen tierexperimentellen Studien (Shen et al. 1995; Vittek 1995; Xu et al. 2002). In all diesen Untersuchungen kam es zu einer signifikanten Reduktion von Gesamtcholesterin. Bei Xu et al. (2002) und Shen et al. (1995) wurde allerdings auch ein signifikanter Anstieg von HDL-Cholesterin bei experimentell hyperlipämischen Ratten unter Ernährung mit Gelée royale bzw. 10-HDA festgestellt. Die im Tiermodell gewonnen Ergebnisse sind jedoch nicht unkritisch auf den Menschen übertragbar.

Guo et al. (2007) beschrieb eine signifikante Reduktion von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Es kam allerdings zu keinem signifikanten Ergebnis für HDL-Cholesterin. Die Studie umfasste insgesamt fünfzehn gesunde, erwachsene Teilnehmer. Sie wurden auf zwei Gruppen randomisiert. Nur sieben Teilnehmer erhielten täglich 6 g Gelée royale über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Teilnehmer des Kontrollarms erhielten nichts. Dieser von Guo et al. (2007) beschriebene cholesterinsenkende Effekt für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Die Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse bleiben unklar. Allerdings weist die Studie von Guo et al. (2007) erhebliche Schwächen auf. Dies betrifft sowohl die Studienpopulation als auch die Fallzahl. Bei Guo et al. (2007) wurden ausschließlich gesunde Probanden eingeschlossen, wodurch die

Ergebnisse keineswegs auf ein Kollektiv übertragbar sind, welches sich aus Probanden mit bekannter Hypercholesterinämie zusammensetzt.

Des Weiteren haben Guo et al. (2007) nur sieben Teilnehmer in die Studie aufgenommen, welche Gelée Royale eingenommen haben. Bei der Abschätzung des Stichprobenumfangs in unserer Untersuchung erhielten wir allerdings eine nötige Teilnehmerzahl von 34 Probanden für einen α -Fehler von 0,01. Insgesamt haben davon 49 Patienten die Studie wie geplant beendet. Die Ergebnisse von Guo et al. (2007) bleiben somit auch aufgrund der Studiengröße in ihrer Aussagekraft fraglich.

Auffällig sind weiterhin Unterschiede in den Baseline-Kriterien. In der vorliegenden Studie war das Durchschnittsalter sehr viel höher (60,3 Jahre vs. 39,0 Jahre) sowie der durchschnittliche Body-Mass-Index größer (25,9 kg/m² vs. 22,6 kg/m²). Es bleibt zu vermuten, dass durch das deutlich geringere Durchschnittsalter in der Studie von Guo et al. (2007) der altersabhängige Effekt von Gelée royale auf das HDL-Cholesterin unerkannt blieb.

Weitere Unterschiede bestanden in der Menge des eingenommenen Gelée royale, sowie im zeitlichen Rahmen der Studie. Da in dieser Studie eine zusätzliche Menge von täglich 4 g Gelée royale eingenommen wurde (10 g vs. 6 g) ist das Ausbleiben der vermuteten Reduktion von LDL-Cholesterin und des Gesamtcholesterins eher nicht auf die Menge zurückzuführen. Wahrscheinlicher ist als Ursache der gegensätzlichen Ergebnisse der geplante Zeitrahmen der Studie in Betracht zu ziehen. In der Studie von Guo et al. (2007) erhielten die Teilnehmer das Studienmaterial Gelée Royale über eine Zeitspanne von vier Wochen. In der vorliegenden Studie haben die Teilnehmer nur über 14 Tage den Gelée Royale eingenommen. Es bleibt aber fraglich, ob sich nach weiteren 14 Tagen ein cholesterinsenkender Effekt eingestellt hätte.

5.2 Effekte durch psychologische Variablen

Frühere Studien haben psychologische Variablen identifiziert, die den Lipidstatus beeinflussen können (LeBlanc und Ducharme 2005; Suarez 1999). Suarez (1999) beschrieb eine negative Korrelation zwischen dem Lipidstatus und dem Vorhandensein

von Ängsten und Depressionen. Die Studie wurde jedoch an jungen und gesunden Frauen durchgeführt. Zur Datenerhebung wurde für die Depression das NEO-Persönlichkeits-Inventar (NEO-PI) mit einer Depressions-Subskala verwendet. Zum Messen der Ängstlichkeit Spielberger's Trait Personality Inventory (STPI) mit einer Angst-Subskala. LeBlanc und Ducharme (2005) beschrieben in ihrer Studie einen positiven Zusammenhang zwischen der Dimension Extraversion des NEO-FFI und einem positiven Plasmalevel für Cholesterin. Die Studie wurde allerdings nur an 20 Teilnehmern durchgeführt.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der vorliegenden Studie im Detail der Einfluss psychologischer Parameter untersucht. Die Empfehlung von LeBlanc und Ducharme (2005) zu einer neuen Studie an einem größeren Studienkollektiv zur Bestätigung des Zusammenhangs von Extraversion und Lipidstatus diente hierbei als Grundlage. Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe von Fragebögen. Zum Einsatz kam der INKA-h Fragebogen, sowie das NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI, five-factor inventory). NEO-FFI ist ein internationaler Persönlichkeitstest für „normal gesunde“ Jugendliche und Erwachsene. Der Test beurteilt die Dimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit (Borkenau und Ostendorf 1993; Costa und McCrae 1992). Der INKA-h Fragebogen ist ein Inventar zum Messen von körperlicher Befindlichkeit im Sinne eines Nachweises von emotionaler Instabilität wie Neurotizismus, negativer Befindlichkeit und Stressreaktionen (von Georgi 2006).

In der vorliegenden Studie ergab sich bei der Beurteilung des Einflusses von psychologischen Variablen auf den Lipidstatus eine signifikante Korrelation zwischen der Summe des INKA-h Fragebogens und dem Serumspiegel von LDL-Cholesterin ($p = 0,04$). Dieses Ergebnis bestätigt eine Studie, welche den Einfluss von Honig auf den Lipidstoffwechsel untersuchte (Münstedt et al. 2009b). Allerdings konnte die vermutete Korrelation zwischen den Subskalen des NEO-FFI Fragebogens, insbesondere der Dimension Extraversion, und den gemessenen Serumparametern nicht bestätigt werden. Die Ursache für das fehlende positive Ergebnis bleibt hierbei unklar. Als Möglichkeit besteht eine Verfälschung des NEO-FFI. Ursächlich könnte der Versuch einer positiven Selbstdarstellung des Probanden sein (Borkenau und Ostendorf 1993). Des Weiteren muss auch ein unsachgemäßes, desinteressiertes Bearbeiten des NEO-FFI in Betracht gezogen werden. Einige Teilnehmer beschwerten sich über die „merkwürdigen“ Fragen.

5.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass die nahrungsergänzende Einnahme von Gelée royale das Problem Hypercholesterinämie im Wesentlichen nicht lösen kann. Die beschränkte Wirkung auf den altersabhängigen Anstieg von HDL-Cholesterin nutzt jungen Patienten nicht. Auch die Verfügbarkeit sowie die hohen finanziellen Kosten für solch eine Therapie sind nicht zu vernachlässigen. Ebenso ist auch an die Möglichkeit eines Auftretens von Nebenwirkungen zu denken.

Die Kombination dieser Aspekte macht Gelée royale nicht zur Therapie der Wahl für eine alternative Behandlung hoher Blutfettwerte. Speziell bei übergewichtigen Patienten scheint eine Gewichtsreduktion durch Kombination aus regelmäßigem körperlichen Training und entsprechender Diät eine bessere Alternative darzustellen. Gewichtsreduktion hat einen günstigen Langzeiteffekt speziell auf Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Dementsprechend sollten adipöse Patienten zu einer anhaltenden Gewichtsnormalisierung ermutigt werden (Poobalan et al. 2004).

6 Zusammenfassung

Störungen des Fettstoffwechsels zählen zu den häufigsten Erkrankungen unserer Zeit. Diese Erkrankungen stehen wiederum in direkter Verbindung mit den Todesursachen Herzinfarkt und Schlaganfall. Trotz der Möglichkeit, dieses Risiko durch die Einnahme von Medikamenten effektiv zu reduzieren, ist bei Patienten die Bereitschaft für eine medikamentöse Dauertherapie nicht sehr hoch. Umso mehr steigt das Bedürfnis nach alternativen Möglichkeiten zur Blutfettsenkung.

Jüngere Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, dass Gelée royale möglicherweise einen günstigen Einfluss auf den Fettstoffwechsel ausübt. Allerdings wurde dies in einer Studie von Guo et al. (2007) nur an wenigen, gesunden Probanden getestet. Diese Hinweise für eine cholesterinsenkende Aktivität von Gelée royale, sowie die Notwendigkeit einer Bestätigung in einer unabhängigen Versuchsreihe, stellte die Begründung dieser Studie dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde der cholesterinsenkende Einfluss von Gelée royale erstmals an einem größeren Kollektiv, sowie an Patienten mit bekannter Hypercholesterinämie untersucht. Dazu erhielten 50 Studienteilnehmer täglich 10 g Gelée royale. Die Einnahme erstreckte sich über einen Zeitraum von zwei Wochen. Vor und am Ende der Einnahme wurden Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride bestimmt. Neben dem Einfluss von Gelée royale wurde auch der Einfluss von psychologischen Variablen geprüft. Hierzu wurden zwei Fragebögen verwendet (INKA-h Fragebogen, NEO-FFI).

Bezüglich der nahrungsergänzenden Einnahme von Gelée royale scheint es einen altersabhängigen Effekt zu geben. Speziell ältere Patienten profitieren unter der Einnahme von Gelée royale von einem signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterin ($p = 0,001$). Der von Guo et al. (2007) beschriebene cholesterinsenkende Effekt für LDL-Cholesterin konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Bei der Beurteilung des Einflusses von psychologischen Variablen ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen der Summe des INKA-h Fragebogens und dem Serumspiegel von LDL-

Cholesterin ($p = 0,04$). Die vermutete Korrelation zwischen den Subskalen des NEO-FFI Fragebogens und den gemessenen Serumparametern konnte nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend zeigt dies, dass Gelée royale nicht einfach die Blutfettwerte beeinflusst. Das Problem Hypercholesterinämie scheint durch die Einnahme von Gelée royale nicht bei allen Patienten zu lösen zu sein. Speziell bei übergewichtigen Patienten scheint eine Gewichtsreduktion durch Kombination aus regelmäßigem körperlichen Training und entsprechender Diät eine bessere Alternative darzustellen.

7 Summary

Royal jelly was shown to decrease total lipids and cholesterol levels in rats and rabbits and also to retard the formation of atheromas in the aorta of rabbits that were fed a hyperlipemic diet. Inhibition of lipid peroxidation is believed to be one of the underlying mechanisms. This is supported by a recent clinical study (Guo et al. 2007). This evidence for an antihypercholesterolemic activity of royal jelly and the necessity of a confirming, independent study were the reasons for conducting our trial.

Fifty patients with hypercholesterolemia and total cholesterol > 200 mg/dl were selected. These patients documented all food intake three days prior to the blood sampling (fasted). At their first visit, they received a jar of royal jelly and were instructed to consume 10 g per day every evening for the next 14 days. They were also told to store the royal jelly refrigerated at all times. Two weeks later we took blood samples again. Patients also completed the INKA-h questionnaire as well as the NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI; five-factor inventory).

Forty-nine patients completed the study as planned. None of the patients reported side-effects from royal jelly. Analysis of variance with repeated measures found an increase of HDL cholesterol and improved considering patient age ($p = 0.001$). Especially older patients (> 60 years) had a more pronounced increase of HDL cholesterol under the treatment with royal jelly. We found no influence of royal jelly on triglyceride serum levels. Correlation analyses found a significant correlation between the score of the INKA-h questionnaire and the serum levels of LDL cholesterol ($p = 0.040$) but to none of the subscales of the NEO-FFI questionnaire.

The presented study shows that the addition of royal jelly to the daily diet increases the HDL cholesterol, especially in older patients. Our results contrast to some degree with the findings of the earlier clinical study, which showed that royal jelly positively affected the LDL cholesterol (Guo et al. 2007). The reasons for the differences remain unclear. However, in the clinical study there were only seven patients. Furthermore, the mean age and body-mass-index in the other study were much lower. In summary, the oral

administration of royal jelly has only a limited effect on hypercholesterolemia. At the moment, weight reduction and diet seem to be better approaches to the problem and should be encouraged.

8 Literaturverzeichnis

- Abdelatif M, Yakoot M, Etmaan M. 2008. Safety and efficacy of a new honey ointment on diabetic foot ulcers: a prospective pilot study. *J Wound Care* 17(3):108-110.
- Abdelhafiz AT, Muhamad JA. 2008. Midcycle pericoital intravaginal bee honey and royal jelly for male factor infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 101(2):146-149.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. 2005. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366(9493):1267-1278.
- Barchuk AR, Cristino AS, Kucharski R, Costa LF, Simoes ZL, Maleszka R. 2007. Molecular determinants of caste differentiation in the highly eusocial honeybee *Apis mellifera*. *BMC Dev Biol* 7:70.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. 2002. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 288(4):455-461.
- Bincoletto C, Eberlin S, Figueiredo CA, Luengo MB, Queiroz ML. 2005. Effects produced by Royal Jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against Ehrlich ascites tumour challenge. *Int Immunopharmacol* 5(4):679-688.
- Bloodworth BC, Harn CS, Hock CT, Boon YO. 1995. Liquid chromatographic determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content of commercial products containing royal jelly. *J AOAC Int* 78(4):1019-1023.
- Bogdanov S. 1999. *Gelée Royale*. Schweizerisches Zentrum für Bienenforschung. URL:http://www.agroscope.admin.ch/imkerei/01810/01817/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,lnp6I0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCDeHt6e2ym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A-- (Stand 22.09.2010)

- Bogdanov S, Bieri K, Gremaud G, Iff D, Känzig A, Seiler K, Stöckli H, Zürcher K. 2003. Gelée Royale. Schweizerisches Lebensmittelbuch, Kapitel 23C. URL:http://www.agroscope.admin.ch/imkerei/01810/01817/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,lnp6I0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCDeHt5hGym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A-- (Stand 22.09.2010)
- Borkenau P, Ostendorf F. 1993. NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI) nach Costa und McCrae. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Boukraa L. 2008. Additive activity of royal jelly and honey against *Pseudomonas aeruginosa*. *Altern Med Rev* 13(4):330-333.
- Boukraa L, Niar A, Benbarek H, Benhanifia M. 2008. Additive action of royal jelly and honey against *Staphylococcus aureus*. *J Med Food* 11(1):190-192.
- Calli C, Tugyan K, Oncel S, Pinar E, Demirtasoglu F, Calli AO, Tolon B, Yilmaz O, Kiray A. 2008. Effectiveness of royal jelly on tympanic membrane perforations: an experimental study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37(2):179-184.
- Costa PT, McCrae RR. 1992. Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five Factor Inventory. Professional Manual. Odessa. Psychological Assessment Resources.
- Evans JD, Wheeler DE. 2001. Expression profiles during honeybee caste determination. *Genome Biol* 2(1):465-469.
- Fontana R, Mendes MA, de Souza BM, Konno K, Cesar LM, Malaspina O, Palma MS. 2004. Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides* 25(6):919-928.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. 1987. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment,

- changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317(20):1237-1245.
- Fujii A, Kobayashi S, Kuboyama N, Furukawa Y, Kaneko Y, Ishihama S, Yamamoto H, Tamura T. 1990. Augmentation of wound healing by royal jelly (RJ) in streptozotocin-diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 53(3):331-337.
- Fujiwara S, Imai J, Fujiwara M, Yaeshima T, Kawashima T, Kobayashi K. 1990. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *J Biol Chem* 265(19):11333-11337.
- Gasic S, Vucevic D, Vasilijic S, Antunovic M, Chinou I, Colic M. 2007. Evaluation of the immunomodulatory activities of royal jelly components in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 29(3-4):521-536.
- Georgiev DB, Metka M, Huber JC, Goudev AR, Manassiev N. 2004. Effects of an herbal medication containing bee products on menopausal symptoms and cardiovascular risk markers: results of a pilot open-uncontrolled trial. *MedGenMed* 6(4):46.
- Guo H, Ekusa A, Iwai K, Yonekura M, Takahata Y, Morimatsu F. 2008. Royal jelly peptides inhibit lipid peroxidation in vitro and in vivo. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 54(3):191-195.
- Guo H, Saiga A, Sato M, Miyazawa I, Shibata M, Takahata Y, Morimatsu F. 2007. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 53(4):345-348.
- Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. 2007. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism* 56(4):444-450.

- Hashimoto M, Kanda M, Ikeno K, Hayashi Y, Nakamura T, Ogawa Y, Fukumitsu H, Nomoto H, Furukawa S. 2005. Oral administration of royal jelly facilitates mRNA expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurofilament H in the hippocampus of the adult mouse brain. *Biosci Biotechnol Biochem* 69(4):800-805.
- Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. 2007. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomed Res* 28(5):261-266.
- Herold G, Oette K. 2010. Lipidstoffwechselstörungen. In: Herold G, Hrsg. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold. 672-680.
- Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, Nakatsuma A, Hashimoto K, Ohnishi ST, Yamaguchi M. 2006. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evid Based Complement Alternat Med* 3(3):339-348.
- Hodel C. 2002. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett* 128(1-3):159-168.
- Jamnik P, Goranovic D, Raspor P. 2007. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exp Gerontol* 42(7):594-600.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. 1998. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 81(5):582-587.
- Kamakura M. 2002. Signal transduction mechanism leading to enhanced proliferation of primary cultured adult rat hepatocytes treated with royal jelly 57-kDa protein. *J Biochem* 132(6):911-919.
- Kamakura M, Mitani N, Fukuda T, Fukushima M. 2001a. Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 47(6):394-401.

- Kamakura M, Suenobu N, Fukushima M. 2001b. Fifty-seven-kDa protein in royal jelly enhances proliferation of primary cultured rat hepatocytes and increases albumin production in the absence of serum. *Biochem Biophys Res Commun* 282(4):865-874.
- Kanbur M, Eraslan G, Beyaz L, Silici S, Liman BC, Altinordulu S, Atasever A. 2009. The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice. *Exp Toxicol Pathol* 61(2):123-132.
- Katayama M, Aoki M, Kawana S. 2008. Case of anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *J Dermatol* 35(4):222-224.
- Kodai T, Umebayashi K, Nakatani T, Ishiyama K, Noda N. 2007. Compositions of royal jelly II. Organic acid glycosides and sterols of the royal jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 55(10):1528-1531.
- Kohno K, Okamoto I, Sano O, Arai N, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. 2004. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Biosci Biotechnol Biochem* 68(1):138-145.
- Kojuri J, Vosoughi AR, Akrami M. 2007. Effects of anethum graveolens and garlic on lipid profile in hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis* 6:5.
- Koya-Miyata S, Okamoto I, Ushio S, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. 2004. Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism. *Biosci Biotechnol Biochem* 68(4):767-773.
- Kramer KJ, Tager HS, Childs CN, Speirs RD. 1977. Insulin-like hypoglycemic and immunological activities in honeybee royal jelly. *J Insect Physiol* 23(2):293-295.
- Laaser U, Breckenkamp J. 2006. Trends in risk factor control in Germany 1984-1998: high blood pressure and total cholesterol. *Eur J Public Health* 16(2):217-222.

- LeBlanc J, Ducharme MB. 2005. Influence of personality traits on plasma levels of cortisol and cholesterol. *Physiol Behav* 84(5):677-680.
- Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. 1999. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 30(12):2535-2540.
- Liu L, Yeh YY. 2000. Inhibition of cholesterol biosynthesis by organosulfur compounds derived from garlic. *Lipids* 35(2):197-203.
- Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. 2007. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther* 21(4):311-316.
- Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. 2009. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment option for hyperlipidemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 11(4):279-288.
- Mishima S, Suzuki KM, Isohama Y, Kuratsu N, Araki Y, Inoue M, Miyata T. 2005. Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol* 101(1-3):215-220.
- Moritz RF, Lattorff HM, Neumann P, Kraus FB, Radloff SE, Hepburn HR. 2005. Rare royal families in honeybees, *Apis mellifera*. *Naturwissenschaften* 92(10):488-491.
- Münstedt K, Bargello M, Hauenschild A. 2009a. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *J Med Food* 12(5):1170-1172.
- Münstedt K, Hoffmann S, Hauenschild A, Bulte M, von Georgi R, Hackethal A. 2009b. Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. *J Med Food* 12(3):624-628.
- Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. 2006. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. *J Med Food* 9(3):363-367.

- Narita Y, Nomura J, Ohta S, Inoh Y, Suzuki KM, Araki Y, Okada S, Matsumoto I, Isohama Y, Abe K, Miyata T, Mishima S. 2006. Royal jelly stimulates bone formation: physiologic and nutrigenomic studies with mice and cell lines. *Biosci Biotechnol Biochem* 70(10):2508-2514.
- Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien PJ, Jones PH, Haber HE, Black DM. 1995. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15(5):678-682.
- Oka H, Emori Y, Kobayashi N, Hayashi Y, Nomoto K. 2001. Suppression of allergic reactions by royal jelly in association with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1/Th2 cell responses. *Int Immunopharmacol* 1(3):521-532.
- Okamoto I, Taniguchi Y, Kunikata T, Kohno K, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. 2003. Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life Sci* 73(16):2029-2045.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. 2001. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 35(9):1096-1107.
- Page RE, Jr., Peng CY. 2001. Aging and development in social insects with emphasis on the honey bee, *Apis mellifera* L. *Exp Gerontol* 36(4-6):695-711.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. 2005. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 80(5):587-595.
- Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, Kristianson J, Berg K, Cook TJ, Haghfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Olsson AG,

- Pyorala K, Wedel H. 2000. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 86(3):257-262.
- Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, Grant AM. 2004. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. *Obes Rev* 5(1):43-50.
- Remolina SC, Hughes KA. 2008. Evolution and mechanisms of long life and high fertility in queen honey bees. *Age (Dordr)* 30(2-3):177-185.
- Salazar-Olivo LA, Paz-Gonzalez V. 2005. Screening of biological activities present in honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Toxicol In Vitro* 19(5):645-651.
- Santos KS, dos Santos LD, Mendes MA, de Souza BM, Malaspina O, Palma MS. 2005. Profiling the proteome complement of the secretion from hypopharyngeal gland of Africanized nurse-honeybees (*Apis mellifera* L.). *Insect Biochem Mol Biol* 35(1):85-91.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. 1994. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 344(8934):1383-1389.
- Scarselli R, Donadio E, Giuffrida MG, Fortunato D, Conti A, Balestreri E, Felicioli R, Pinzauti M, Sabatini AG, Felicioli A. 2005. Towards royal jelly proteome. *Proteomics* 5(3):769-776.
- Schartl M, Bocksch W, Fateh-Moghadam S. 2004. Effects of lipid-lowering therapy on coronary artery remodeling. *Coron Artery Dis* 15(1):45-51.
- Schönleben S, Sickmann A, Müller MJ, Reinders J. 2007. Proteome analysis of *Apis mellifera* royal jelly. *Anal Bioanal Chem* 389(4):1087-1093.

- Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW, Czerwinski SA, Towne B, Siervogel RM. 2006. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes (Lond)* 30(2):251-260.
- Shen X, Lu R, He G. 1995. [Effects of lyophilized royal jelly on experimental hyperlipidemia and thrombosis]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 29(1):27-29.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. 1995. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333(20):1301-1307.
- Suarez EC. 1999. Relations of trait depression and anxiety to low lipid and lipoprotein concentrations in healthy young adult women. *Psychosom Med* 61(3):273-279.
- Suemaru K, Cui R, Li B, Watanabe S, Okihara K, Hashimoto K, Yamada H, Araki H. 2008. Topical application of royal jelly has a healing effect for 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamsters. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 30(2):103-106.
- Sultana A, Nabi AH, Nasir UM, Maruyama H, Suzuki KM, Mishima S, Suzuki F. 2008. A dipeptide YY derived from royal jelly proteins inhibits renin activity. *Int J Mol Med* 21(6):677-681.
- Suzuki KM, Isohama Y, Maruyama H, Yamada Y, Narita Y, Ohta S, Araki Y, Miyata T, Mishima S. 2008. Estrogenic activities of Fatty acids and a sterol isolated from royal jelly. *Evid Based Complement Alternat Med* 5(3):295-302.
- Sver L, Orsolice N, Tadic Z, Njari B, Valpotic I, Basic I. 1996. A royal jelly as a new potential immunomodulator in rats and mice. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 19(1):31-38.

- Takahama H, Shimazu T. 2006. Food-induced anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *J Dermatol* 33(6):424-426.
- Tamura T, Fujii A, Kuboyama N. 1987. [Antitumor effects of royal jelly (RJ)]. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 89(2):73-80.
- Thefeld W. 2000. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43(6):415-423.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. 1998. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339(19):1349-1357.
- Thien FC, Leung R, Baldo BA, Weiner JA, Plomley R, Czarny D. 1996. Asthma and anaphylaxis induced by royal jelly. *Clin Exp Allergy* 26(2):216-222.
- Tokunaga KH, Yoshida C, Suzuki KM, Maruyama H, Futamura Y, Araki Y, Mishima S. 2004. Antihypertensive effect of peptides from royal jelly in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 27(2):189-192.
- Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. 2000. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 22(6):441-457.
- Vittek J. 1995. Effect of royal jelly on serum lipids in experimental animals and humans with atherosclerosis. *Experientia* 51(9-10):927-935.
- von Georgi R. 2006. Theorie und Messung subjektiver Beschwerden. Tönning, Lübeck, Marburg: Der Andere Verlag.

- Vucevic D, Melliou E, Vasilijic S, Gasic S, Ivanovski P, Chinou I, Colic M. 2007. Fatty acids isolated from royal jelly modulate dendritic cell-mediated immune response in vitro. *Int Immunopharmacol* 7(9):1211-1220.
- Xu D, Mei X, Xu S. 2002. [The research of 10-hydroxy-2-decenoic acid on experiment hyperlipoidemic rat]. *Zhong Yao Cai* 25(5):346-347.
- Yeh YY, Liu L. 2001. Cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies. *J Nutr* 131(3s):989S-993S.

9 Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Michael Henschel

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Karsten Münstedt aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde & Geburtshilfe des Universitätsklinikums Gießen, für die Überlassung des Themas. Er trug speziell durch sein persönliches Engagement während des klinischen Teils viel zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Danken möchte ich auch der „Stiftung Dr. Abel – Apis mellifica“, die einen wesentlichen Teil der Versuchskosten finanziert hat.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Walter Pistor für den jederzeit und auch kurzfristig zur Verfügung stehenden technischen Support. Für die Korrektur meiner Promotionsarbeit danke ich Carmen Martin und Klaus Muth.