

Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften
Fakultät Life Sciences
Studiengang Gesundheitswissenschaften

Bachelorarbeit

Eine Untersuchung der Wirkung von Jod auf Brustkrebszellen

vorgelegt von

Katharina Sauerhöfer



- 1. Gutachter:** Prof. Dr. Walter Leal (HAW)
- 2. Gutachter:** Prof. Dr. Anja Carlsohn (HAW)

Ort der Abgabe: Hamburg

Tag der Abgabe: 03.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	1
Abstract	2
1. Einleitung	3
2. Hintergrund	4
2.1. Das Element Jod	4
2.2. Jodfunktion im Körper	5
2.2. Jod Referenzwerte und Jod Aufnahme	5
2.2. Biomedizinische Grundlagen zu Krebs	7
2.2.1. Zelle und Zellzyklus	7
2.2.2. Entartungen und Einteilung von Krebserkrankungen	7
2.3. Brustkrebs	8
2.3.1. Medizinische Grundlagen der Brust und Brustkrebs	8
2.3.2. Symptome und Diagnose von Brustkrebs	9
2.3.3. Brustkrebstherapie	10
3. Methodik	10
3.1. Systematische Literaturrecherche	11
3.2. Grobrecherche und Erarbeitung der Suchbegriffe	12
3.3. Auswahl der Suchhilfen	13
3.4. Beschreibung der Suchhilfen	13
3.5. Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.6. Suchstrategien für die Recherche	15
3.7. Übersicht und Bewertung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	17
4. Ergebnisse	19
4.1. Qualitative Bewertung der Studien	19
4.2. PICOR Tabelle	21
4.3. Beleuchtung der Aktivierung der Apoptose durch Jod in den Studien	26
4.3.1. Beleuchtung des Rezeptors PPAR γ	27
4.3.2. Beleuchtung des Proteins Bax und des PARP-1 Enzyms	30
4.3.3. Beleuchtung des Gens GGDD45A	31
4.3.3. Tumorwachstum	31
5. Diskussion	32

5.1. Methodendiskussion.....	33
5.2. Ergebnisdiskussion.....	34
6. Fazit und Ausblick.....	38
Eidesstattliche Erklärung.....	39
Literaturverzeichnis.....	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Suchprozess im Überblick (Kleibel & Mayer, 2011, S. 26, modifiziert nach LoBiondoWood/Haber, 1996, S. 137).....	11
Abbildung 2: Search- Flow-Chart (eigene Darstellung in Anlehnung an das „Flussdiagramm zur Beschreibung der verschiedenen Phasen einer Übersicht“ Ziegler, Antes & König, 2001).....	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suchbegriffe (eigene Darstellung, 2021).....	13
Tabelle 2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche, (eigene Darstellung, 2021).....	14
Tabelle 3: Suchstrings Recherche (eigene Darstellung, 2021).....	16
Tabelle 4: Checkliste Studienbewertung (eigene Darstellung in Anlehnung an den Katalog der „Fragen zur Einschätzung der inhaltlichen Qualität quantitativer Forschungsarbeiten Kleibel & Meyer, 2011, S.108).....	19
Tabelle 5: PICOR Tabelle (eigene Darstellung, 2021, vgl. Blümle et al., 2019, S.26).....	22

Abkürzungsverzeichnis

I ₂	Elementares Jod
KJ	Kaliumjodid
MCF	Michigan Cancer Foundation
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte-Rezeptoren
PVP-I	Povidon- Jod
6-IL	6 (delta) - Jodlaktone
mM	Millimolar

Zusammenfassung

Hintergrund: Brustkrebs ist in Deutschland mit einer Inzidenzrate von 67.000 jährlich die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Es gibt verschiedene Therapieansätze und das Ziel der Forschung ist es neue Therapiemöglichkeiten zu erforschen. Im Vergleich zu Deutschland hat Japan eine niedrigere Inzidenzrate. Gleichzeitig ist deren Jod Konsum höher als der deutschen Frauen. Zudem wird Jod neben anderen Körperbereichen in den Brustdrüsen benötigt. Vor allem elementares Jod wird in den Brustdrüsen gespeichert. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob elementares Jod in Brustkrebszellen eine Apoptose auslösen kann und eine Alternative zur Zytostatika Therapie darstellt.

Methode: Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Livio und Google Scholar wurde die aktuelle Studienlage zur Wirkung von Jod auf die Apoptose in Brustkrebszellen analysiert. Es wurde zudem beleuchtet, ob Jod eine Alternative zur Zytostatika Therapie bei Brustkrebs darstellt.

Ergebnisse: Die Recherche hat 10 relevante Studien ausfindig gemacht. In diesen wurde in 8 Studien MCF-7 Brustkrebszellen für die Untersuchung verwendet. Eine Studie wurde anhand von Ratten durchgeführt und eine Studie im Rahmen einer Randomisierten Kontrollierten Studie mit Brustkrebspatientinnen. In allen Studien wurde unter der Wirkung von Jod die Apoptose oder/und die Signalwege für die Apoptose in Brustkrebszellen untersucht.

Diskussion: Elementares Jod kann die Signalwege für die Apoptose in Brustkrebszellen aktivieren. Die relevanten Studien sind größtenteils in vitro Studien und eröffnen neue Forschungswege. Ob elementares Jod eine alternative zur Zytostatika Therapie darstellt muss weiter in vivo erforscht werden.

Abstract

Background: Breastcancer is the most common cancer with the highest incidence rate of 67.000 per year for woman in germany. There are different methods to treat breast cancer and the aim from the scientists is always to improve them. Japan has a lower incidence rate for breast cancer compared to germany. The intake of japanese woman of iodine is also higher. Iodine is beside other organs essential for the breast. Especially elemental iodine is stored in the mammary gland. In the present work the effect of elemental iodine on the apoptosis in breast cancer cells was analyzed and if its an alternative method for cytostatics therapy.

Method: Through a systematic research by using the databases PubMed, Livio and Google Scholar the effect from elemental iodine on the apoptosis in breast cancer cells was analyzed. Also it was analyzed if iodine could be an alternative therapy instead of cytostatics therapy to treat breast cancer.

Results: The research show 10 relevant studies. They were 8 using MCF-7 breast cancer cells and one using rats and one is a randomized controlled study. In all the studies the effect of iodine on the apoptosis and/or apoptosis pathways in breast cancer cells was evaluated.

Discussion: Elemental iodine has an effect on the apoptosis pathways in breast cancer cells. Most of the relevant studies using the in vitro method and opens up new research. In the future it has to be examine in vivo, if iodine could be a treatment for breast cancer such as cytostatics therapys.

1. Einleitung

In den Gesundheitswissenschaften beschäftigen sich unterschiedliche Wissenschaften aus verschiedenen Perspektiven mit dem Thema Gesundheit. Verschiedene Bereiche sind z.B. die Gesundheitssoziologie, Gesundheitspsychologie, Gesundheitspädagogik und die Gesundheitsökonomie (Blättner & Waller, 2018, S.7). Ein wichtiges Thema für die Wissenschaft und die Medizin ist das Thema Krebs (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2019). Im Jahr 2018 gab es 600.000 Neuerkrankungen und 200.000 Todesfälle von Krebs (Rachel et al., 2021, S.128). Die Prävention, Versorgung, Behandlung und Erhöhung der Lebensqualität krebskranker Menschen muss geregelt und immer wieder neu verbessert werden (Rachel et al., 2021).

In Deutschland ist Brustkrebs mit rund 67.300 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Auf Basis der Inzidenzraten von 2017 erkranken eine von acht Frauen in ihrem Leben an Brustkrebs. Im Jahr 2017 wurden bei den Männern 647 Neuerkrankungen von Brustkrebs erfasst (Robert Koch Institut, 2021). Es gibt viele Forscher und Mediziner die neue Therapiemöglichkeiten erforschen (Aigner, 2016, S.8). Neben der Strahlentherapie und einer Operation, kommen auch Zytostatika für die Brustkrebsbehandlung zum Einsatz. Diese können jedoch viele unterschiedliche Nebenwirkungen im Körper hervorrufen (Pleyer, 2017, S.30). Das Bundesministerium für Bildung hat zusammen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und vielen Partnern im Jahr 2019 ein Bündnis zur Krebsforschung veröffentlicht. Das Ziel ist die onkologische Grundlagenforschung voranzutreiben, um neue Möglichkeiten der Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge zu erforschen (Rachel et al., 2021).

Im Vergleich zu Deutschland erkranken in Japan deutlich weniger Frauen an Brustkrebs (Charité, 2021). Gleichzeitig ist deren Konsum von jodhaltigen Algen, Meeresfrüchten und Seefischen sehr hoch. Die alleinige Jodzufuhr durch die Ernährung von Japanern liegt bei 4-10 mg täglich (Venturi, 2001, S.380). Jod wird oft in Verbindung mit der Schilddrüse gebracht. Doch auch in anderen Körperbereichen wie z.B. in den Brustdrüsen wird Jod benötigt. Vor allem elementares Jod wird in den Brustdrüsen gespeichert (Siedentopp, 2017). In Amerika werden Jodkongresse veranstaltet, in denen Forscher ihr neues Wissen über Jod teilen. Auch in Deutschland war der erste Jodkongress 2018 in Düsseldorf mit 200 Ärzten und Heilpraktikern besucht. Ein zweiter Jodkongress mit Jodexperten aus dem In- und Ausland fand im März 2019 statt (Kauffmann & Hoffmann, 2021, S.16).

Vor diesem Hintergrund wird die Wirkung von Jod auf Brustkrebszellen in dieser Arbeit beleuchtet. Es soll herausgefunden werden, ob elementares Jod in Brustkrebszellen eine Apoptose auslösen und eine Alternative zur Zytostatika Therapie darstellen kann. Um die Forschungsfrage zu beantworten werden im ersten Kapitel die Themenfelder Jod, die Zelle und Brustkrebs vorgestellt. Danach stehen die Betrachtung und Durchführung des methodischen Vorgehens im Mittelpunkt der Betrachtung. Die mit Hilfe der systematischen Literaturrecherche gefundenen Studien werden daraufhin qualitativ bewertet.

Nach einer strukturierten Darstellung der Ergebnisse werden diese, sowie das methodische Vorgehen, kritisch reflektiert. Mit einer rückblickenden Zusammenfassung und einem abzuleitenden Ausblick für zukünftige Forschungen wird die Arbeit abgeschlossen.

2. Hintergrund

Die folgenden Abschnitte dieses Kapitels dienen dazu ein grundlegendes Verständnis über die Themenfelder dieser Arbeit zu erhalten. Dafür wird zuerst das Element Jod mit seinen neuen und alten Forschungen vorgestellt. Darauf folgt die Einführung in das Thema Krebs und dem Zellzyklus und endet mit den biomedizinischen Grundlagen zu Brustkrebs.

2.1. Das Element Jod

Jod gehört als chemisches Element zu den Halogenen und ist in der Natur in verschiedenen Formen vorzufinden (Lyn, 2008, S.119). Viele Mediziner bringen Jod mit der Schilddrüse in Verbindung (Miller, 2006, S.106). Doch seit 1929 ist bekannt, dass Jod in allen Körperzellen vorhanden und ein essentielles Spurenelement ist. Jod ist neben der Schilddrüse unter anderem in der Nebenniere, Brustdrüse, Hypophyse, in den Eierstöcken, der Thymusdrüse, Prostata, im Gehirn und in der Epiphyse wieder zu finden (Siedentopp, 2017). Vor allem die Drüsen im Körper benötigen Jod (Brownstein, 2014, S.25). Die Organe besitzen bestimmte Transportsysteme, die Natrium- Jodid- Symporter (NIS), die das Jod aus dem Blut in die Zelle filtern und so die Speicherung erzielen (Siedentopp, 2017). Die Körperorgane benötigen und speichern unterschiedliche Mengen des Jods, aber auch unterschiedliche Formen. So speichert unter anderem die Brustdrüse und der Magen- Darm- Trakt elementares Jod und die Haut, die Schilddrüse und das Gehirn Jodid (Siedentopp, 2017). Die Jod Rezeptoren können von anderen Halogenen wie Fluorid, Brom und Chlor besetzt sein und verhindern so die Aufnahme des Jods in die Organe (Alves Peres, 2017, S.2). Auch Perchlorate können die NIS Symporter besetzen. (Lyn, 2008, S. 124). Jod kann im Prozess der Organifikation an bestimmte Elemente gebunden werden. So bindet sich Jod an das Protein Thyreoglobulin und produziert so Schilddrüsenhormone. Wenn es sich an Fette in der Zellmembran bindet, dann entstehen Jodlaktone (Brownstein, 2014, S.62.). Geht Jod eine Verbindung mit der Arachidonfettsäure ein, dann entstehen 6- Jodlaktone (6-IL) (Nava -Villalba, 2015). Die Arachidonfettsäure sitzt in der Zellmembran (Aceves et al., 2009, S.2). In Brustdrüsen geht elementares Jod und in der Schilddrüse Jodid die Verbindung mit der Arachidonfettsäure ein (Gärtner, Rank & Ander, 2010, S.65).

2.2. Jodfunktion im Körper

Jod hat viele physiologische Aufgaben im Körper (Miller, 2006). In der Brustdrüse ist Jod essentiell und Forscher haben herausgefunden, dass wenn Ratten und Menschen unter Jodmangel leiden, diese anfällig für Brustkrebs sind und Deformationen der Brust entwickeln (Venturi, 2001, S.380). NIS stimuliert die Aufnahme von Jod in die Brustzellen in aktiven stillenden Brustdrüsen, aber nicht in normalen Brustdrüsen. In der Muttermilch ist mehr Jod enthalten als im Plasma drum herum in den Zellen (Venturi, 2001, S.380). Zudem wirkt Jod im Körper als Antioxidant (Venturi, 2001, S.379), hat eine wichtige Rolle bei der Hormonproduktion und der Herstellung von weißen Blutkörperchen (Alves Peres et al., 2017, S.2). Des Weiteren hilft Jod unter anderem bei der Ausscheidung von Quecksilber, Fluorid und Brom aus dem Körper (Clinch, 2009).

Alves Peres und Kollegen berichten, dass das Thema der Jodangst und Jodmangel und ändern von Standards eine Challenge für das Public Health System darstellt. Eine Jod Phobie entwickelte sich im Jahre 1948 nach einem Experiment mit Ratten von Wolff und Chaikoff (Alves Peres et al., 2017, S.2). In dem Experiment kam heraus, dass mehr als 1-2mg Jod die Schilddrüse blockiert (Miller, 2006, S.107). Im späteren Verlauf lehrte Dr. Wolff das Wissen aus dem Experiment an Universitäten. Zudem prägte das Wissen Medizin Bücher (Alves Peres et al., 2017, S.2). Der amerikanische Gynäkologe Dr. Abraham startete 1979 das „Jod Projekt“ und studierte das Element Jod und seine Wirkung im Körper. Im Jahr 2003 stoßen Dr. Brownstein und Dr. Ghent dazu und untersuchten 4000 Patienten. Die Hypothese des Projektes lautete, dass die tägliche benötigte Jodaufnahme bei 12,5mg lege. Gemessen wurde der Jodstatus im Körper mit dem Urinsättigungstest. Bei dem Test erhielten die Patienten 50mg Jod und die ausgeschiedene Menge Jod wurde im Urin gemessen und zeigt wieviel Jod aufgenommen worden ist. Je mehr Jod aufgenommen wurde, desto weniger Jod wurde ausgeschieden. Im Rückschluss hat der Körper einen Jodmangel, wenn er Jod behält und nicht ausscheidet. In seinem Projekt waren 4000 Patienten die 12,5 mg bis 50mg Jod täglich einnahmen. Die Schilddrüsenfunktion wurde in 99 Prozent der Fälle nicht beeinflusst und das subjektive Wohlbefinden steigerte sich. Die Jodgabe wurde mit Co Faktoren wie unter anderem Selen kombiniert (Miller, 2006, S.109). Dr. Abraham widerlegte die Hypothese des Wolff-Chaikoff Effektes und verfasste 2005 den Artikel „The Wolff-Chaikoff Effect: Crying Wolf?“ (Abraham, 2005).

2.2. Jod Referenzwerte und Jod Aufnahme

Verschiedene Forscher berichten über unterschiedliche Mengen, was die Gesamtmenge des Jods im Körper und der Mengenaufnahme betrifft. Die Menge, die der Körper speichern könne, reicht von 30-50mg, wovon 60-80% außerhalb der Schilddrüse gespeichert sein soll (Venturi, 2001, S.379). Alves

Peres und Kollegen berichten, dass die Speicherkapazität des Jods 1500mg im Körper umfasst und davon 50mg Speicherkapazität in der Schilddrüse zu finden ist (Alves Peres, 2017, S.2).

In Japan essen die Menschen sehr viele Algen, welche eine hohe Menge an Jod aufweisen. Der durchschnittliche Jodgehalt von Algen liegt bei 0,5- 8,0 mg/g. Die Behörde für Public Health in Japan hat im Jahr 1946 herausgefunden, dass Japaner ungefähr 4,5 Gramm Algen zu sich nehmen. Dieses entspricht 3,1mg Jod oder 13,8 mg Jod pro Tag. Dr. Miller berichtet, dass 2006 die Algen Aufnahme 14,5g betrug und somit 45mg Jod (Miller, 2006, S.106). Dr. Abraham und Kollegen untersuchten die benötigte Jodmenge und beschreiben den Wert von 14 mg Jod am Tag (Abraham, Flechas & Hakala, 2002).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat auf Ihrer Internetseite eine Tabelle für die Empfohlene Jodzufuhr bereitgestellt. Diese wurde zuletzt im Jahr 2000 überarbeitet. In dieser Tabelle ist eine Jodzufuhr für Kinder von 10 bis 13 Jahren mit 180 Mikrogramm angegeben. Für Erwachsene 200 Mikrogramm, für Schwangerer 230 Mikrogramm und für Stillende 260 Mikrogramm (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2021). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) erwähnt auf ihrer Internetseite, dass die Schilddrüse Jod braucht und empfiehlt Jugendlichen und Erwachsenen 200 Mikrogramm Jod pro Tag. Den Schwangeren und Stillenden werden auch hier 230 bis 260 Mikrogramm empfohlen (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2021a). In der ersten Erhebungswelle von 2008 bis 2011 der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch Instituts wurde die Jodaufnahme untersucht und es wurde festgestellt, dass 30 Prozent der Erwachsenen eine Jodaufnahmen unterhalb der erwähnten Empfehlungen aufweisen (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2020).

Jod muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Doch die Agrarprodukte sind durch den Mangel an Jod in den Böden sehr jodarm. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) beschreibt die natürliche Jod Versorgung nicht als ausreichend. In Deutschland können Hersteller selber entscheiden, ob sie jodiertes Speisesalz verwenden. Gesetzlich geregelt ist die Jod Menge im Salz von 15-25 mg pro Kilogramm. Das BfR schreibt in seiner Stellungnahme, dass die Jodzufuhr im Salz erhöht werden soll (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2021b).

Jod ist nicht nur in Algen und im jodierten Speisesalz vorhanden. Es ist unter anderem auch in der Lugolschen Lösung enthalten. In der Lugolschen Lösung sind elementares Jod und Kaliumjodid in Wasser gelöst vorzufinden. Die Lugolsche Lösung gibt es in verschiedenen Konzentrationen und ein Tropfen der Lösung umfasst eine Jod Menge im Milligramm Bereich. Die Lösung gibt es auch in Tablettenform. Zudem sind auch Jodtabletten mit Jodid erhältlich (Miller, 2006, S.108). Povidon- Jod (PVP-I) wird als Antiseptikum verwendet und besteht aus elementarem Jod (Rösner et al., 2016).

2.2. Biomedizinische Grundlagen zu Krebs

In diesem Abschnitt der Arbeit wird die Zelle und der Zellzyklus näher beleuchtet. Wenn die Krankheit Krebs verstanden werden will, dann muss die Zelle, die kleinste Einheit des menschlichen Körpers, verstanden und begriffen werden (Pleyer, 2017, S.2).

2.2.1. Zelle und Zellzyklus

In einem ausgewachsenen Menschen finden sich ca. 30.000 Billionen Zellen, die alle eigene Aufgaben erfüllen. Eine Zelle nimmt wie eine Firma Aufträge an und verarbeitet diese. Außerdem produziert sie Energie für ihre Arbeit, sorgt durch Verdopplung selbstständig für neue Mitarbeiter und leitet Ergebnisse weiter. Doch die Zelle kann auch eigenständig dafür sorgen, dass der Betrieb geschlossen wird (Pleyer, 2017, S.2). In einer gesunden Zelle regelt der Zellkern, je nach Signalübermittlung von Rezeptoren, das Wachstum, Zellteilung und den programmierten Zelltod (Apoptose) der Zelle. Die Zelle durchläuft einen Zellzyklus, der je nach Zelle unterschiedlich lang sein kann. In dieser Zeit durchleben die Zellen unterschiedliche Phasen (Pleyer, 2017, S.2). Der Zellzyklus, auch der von Tumorzellen ist gegliedert in die G1-Phase, welche zur Vorbereitung für die S-Phase zählt. Darauf folgt die S-Phase, in der sich die DNA verdoppelt. In der darauffolgenden G2- Phase wird die M-Phase vorbereitet. In der M- Phase, der Mitose, geht es um die Zellteilung, in der aus einer Zelle, zwei Zellen entstehen. Manche Zellen pausieren danach für eine begrenzte Zeit in der G0- Phase. In der G0- Phase vermehren die Zellen sich nicht und sprechen z.B. auch nicht auf Zytostatika an. Im Anschluss an die G0-Phase sterben manche Zellen an dem natürlichen Zelltod (Apoptose) (Pleyer, 2017, S.31). Die Apoptose ist ein natürlicher Mechanismus, der in geschädigten Zellen zu finden ist. Zellen mit gehäuften Schäden durchlaufen spontan eine Apoptose, um den Organismus nicht zu belasten. Die Apoptose spielt bei der Tumorunterdrückung (Tumorsuppression) eine große Rolle. Chemo- und Strahlenbehandlungen zielen darauf ab Tumorzellen zu schädigen, so dass die Apoptose angeregt wird (Aigner & Stephens, 2016, S.9). Dieses wird im Abschnitt 2.3.3. noch einmal genauer erläutert.

2.2.2. Entartungen und Einteilung von Krebserkrankungen

Beim Durchlaufen dieser Phasen können Fehler auftreten. Es kann zu einer übermäßigen Zellteilung kommen, mit der der Organismus nicht mehr zurechtkommt oder die großen Mengen sorgen dafür, dass gesunde Zellen keinen Platz mehr haben. Auch unfertige Zellen können den Organismus schaden. In der Phase der Zellteilung können Mutationen entstehen, die Veränderungen an den Genen sind und zur unkontrollierten Zellvermehrung führen können und ein bösartiger Tumor entsteht. Diese Zellfehler

können aber repariert werden und es muss nicht aus jedem Zellfehler (Entartung) Krebs entstehen. (Pleyer, 2017, S.3).

Benigne Gewebeerhöhungen sind gutartig, wachsen nicht in das Nachbargewebe oder verdrängen es und bilden auch keine Tochtergeschwülste. Maligne Tumore sind bösartig und sind z.B. unter anderem dadurch gekennzeichnet, dass die Zellen ungehemmt in umliegendes Gewebe hineinwachsen oder das Apoptoseprogramm nicht funktioniert. Wenn Tumorzellen im Körper wandern und Tochtergeschwülste bilden, entstehen Metastasen (Pleyer, 2017, S.4).

Beim Menschen gibt es hunderte Krebsarten. Um den Tumor besser beschreiben zu können und auch eine angemessene Therapie planen zu können, gibt es verschiedene Unterscheidungskriterien. Die Therapie richtet sich vor allem danach, in welchem Stadium die Krebserkrankung ist. Die Tumore lassen sich nach Größe des Tumors, Gewebetyp, Ausbreitung des Tumors in andere Bereiche des Körpers, verbliebene Tumorreste nach einer Operation und Bösartigkeitsgrad einteilen (Pleyer, 2017, S.50). Die Größe und die Ausbreitung des Tumors kann neben anderen Modellen mit dem TNM-Klassifikationsmodell eingeteilt werden. In dem steht „T“ für Tumorgröße, „N“ für Lymphknoten und „M“ für Metastasen. Andere große und kleine Buchstaben ergänzen und präzisieren die Einteilung. Dieses Modell kann jedoch nicht bei systemischen Krebserkrankungen eingesetzt werden. Bei diesen Erkrankungen sind andere Kriterien, wie die anatomische Ausbreitung erfasst (Pleyer, 2017, S.51-52).

2.3. Brustkrebs

In diesem Kapitel wird auf die Erkrankung Brustkrebs eingegangen. Es wird der Brustaufbau, die Risikofaktoren von Brustkrebs, die Diagnose und verschiedene etablierte Therapiearten, erläutert.

2.3.1. Medizinische Grundlagen der Brust und Brustkrebs

Die Brust besteht aus mehreren Drüsenlappen, die durch Fettgewebe abgetrennt sind. Die Drüsenläppchen setzen sich aus anderen kleineren Läppchen, die sich aus Milchbläschen zusammensetzen, zusammen. Die Läppchen münden in einen Milchausführungsgang weiter in die Brustwarze (Pleyer, 2017, S.52). Das Brustdrüsengewebe reagiert auf die zyklischen Veränderungen der weiblichen Geschlechtshormone während des Zyklus und schwellen kurz vor der Regelblutung an und schwellen mit der Regelblutung wieder ab (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2016). Die wesentliche Aufgabe der Brust ist das Stillen. Erst in der Schwangerschaft reifen die Drüsenzellen vollständig aus, um genügend Milch für das Baby zu produzieren. Die Brust ist über die Lymphgefäße und das Blut mit dem Kreislauf und dem Lymphsystem verbunden (Pleyer, 2017, S.52).

Um eine Veränderung genauer beschreiben zu können, wird die Brust in vier Quadranten eingeteilt. Bildlich gesehen durchläuft eine senkrechte Linie und eine waagerechte Linie die Brust, welche sich in der Brustwarze kreuzen (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2016).

Um an Brustkrebs zu erkranken, gibt es keine einzelne Ursache, dennoch haben sich Risikofaktoren statistisch erheben lassen. Zu den Risikofaktoren, um an Brustkrebs zu erkranken sind unter anderem Mutationen bestimmter Gene, Erkrankungen der Mutter oder Schwester, Gabe von Hormonersatztherapien, starker Alkoholkonsum, Mastopathien, hohe Anzahl von Monatszyklen und Übergewicht (Pleyer, 2017, S.53).

2.3.2. Symptome und Diagnose von Brustkrebs

Ein wichtiges Symptom ist der Tastbefund von Knoten oder Verhärtungen in der Brust. Die Brüste können spannen, Schmerzen, die Form kann verändert sein und es kann zu einem Ausfluss kommen. Der Brustkrebs kann in die Knochen, Lymphknoten, Rippenfell, Lunge und in das zentrale Nervensystem metastasieren, so dass dann ebenfalls in den Bereichen Symptome auftreten. Die Diagnose wird beim Arzt mit Hilfe von einem Ultraschall, Mammographie und Stanzbiopsie gestellt. Um weitere Ausbreitungen zu untersuchen, werden andere Untersuchungen wie ein Thorax Röntgen oder Bestimmung von Tumormarkern im Blut angeordnet. Um den Tumor einzuordnen, wird er auf Wachstumsfaktoren und Hormonrezeptoren (Progesteron und Östrogen), untersucht. Eine Untersuchung zeigt zudem, ob das Karzinom von den Drüsenläppchen oder Milchgängen ausgeht. Je nachdem wie die Ergebnisse ausfallen, wird eine passende Therapie angeordnet (Pleyer, 2017, S. 53-54).

In Deutschland werden von Frauen zwischen 30 und 49 Jahren einmal im Jahr die Brustdrüsen und die Lymphknoten in den Achselhöhlen und am Schlüsselbein und Brustbein abgetastet. Außerdem wird die Form, die Größe und die Brustwarze untersucht. Frauen zwischen 50 und 69 Jahren werden zusätzlich alle zwei Jahre per Brief zu einem Mammographie Screening eingeladen. Wenn Vorerkrankungen in der Familie oder Genveränderungen vorliegen, beginnen die Untersuchungen schon vor dem 30. Lebensjahr und es werden öfters Untersuchungen angeordnet (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2017). Männern ohne Symptome werden keine Früherkennungsverfahren empfohlen (Leitlinien Programm Onkologie, 2021, S. 44).

2.3.3. Brustkrebstherapie

Bei einem Mammakarzinom können verschiedene Therapieverfahren eingesetzt werden. Je nachdem, wie der Gesundheitszustand des Patienten ist und wie die Beschaffenheit des Tumors aussieht. Eingesetzte Verfahren sind unter anderem eine Operation, eine Strahlentherapie, Gabe von Zytostatika und Antihormon- oder Antikörpertherapie (Pleyer, 2017, S.54).

Dabei gibt es verschiedene Therapiearten mit verschiedenen Zielen. Eine adjuvante Therapie ist nach einer Operation eine ergänzende Therapie. Dabei ist das Ziel die Resttumore zu vernichten. Eine neoadjuvante Therapie kann eine Chemo- oder Strahlentherapie darstellen und hat das Ziel den Tumor vor der Operation zu verkleinern. Eine kurative Therapie zielt darauf ab, den Krebs zu heilen. Dazu kann eine Zytostatika Therapie eingesetzt werden. Eine palliative Behandlung, wenn der Tumor nicht mehr heilbar ist, hat das Ziel die Symptome des Patienten zu verringern (Pleyer, 2017, S.28).

Die Zytostatika Therapie heißt übersetzt die Therapie zur Stilllegung der Zellen und oft wird der Chemotherapie Begriff damit gleichgesetzt. Durch Zytostatika sollen Krebszellen zerstört und deren Vermehrung gestoppt werden. Die Zytostatika unterscheiden nicht zwischen Krebszellen und gesunden Zellen und können der Entwicklung der gesunden Zellen schaden. Die unterschiedlichen Zytostatika wirken unterschiedlich in den Zellzyklus ein. Je nachdem welches Zytostatikum eingesetzt wird, kann dieses in einer anderen Phase oder in allen Phasen des Zellzyklus wirken. Zudem werden auch Tumorarten unterschiedlich stark angesprochen (Pleyer, 2017, S.30-31).

Da die Tumorzellen in unterschiedlichen Phasen im Körper wachsen, ist die Zytostatika Wahl erschwert. Aus diesem Grund werden Zytostatika oft kombiniert und in mehreren Zyklen verabreicht. Die Zytostatika Therapie kann für den Patienten Nebenwirkungen mit sich bringen. Einige von mehreren sind Übelkeit, Organschäden und das Verlieren der Haare (Alopezie) (Pleyer, 2017, S.31-32).

Zur Unterstützung für Ärzte bei der Entscheidung für die richtige Gesundheitsversorgung wurde eine S3- Leitlinie entwickelt. Dort werden Standards zur Prävention, Diagnostik, Versorgung und Nachsorge für das Mammakarzinom vorgestellt (Leitlinien Programm Onkologie, 2021).

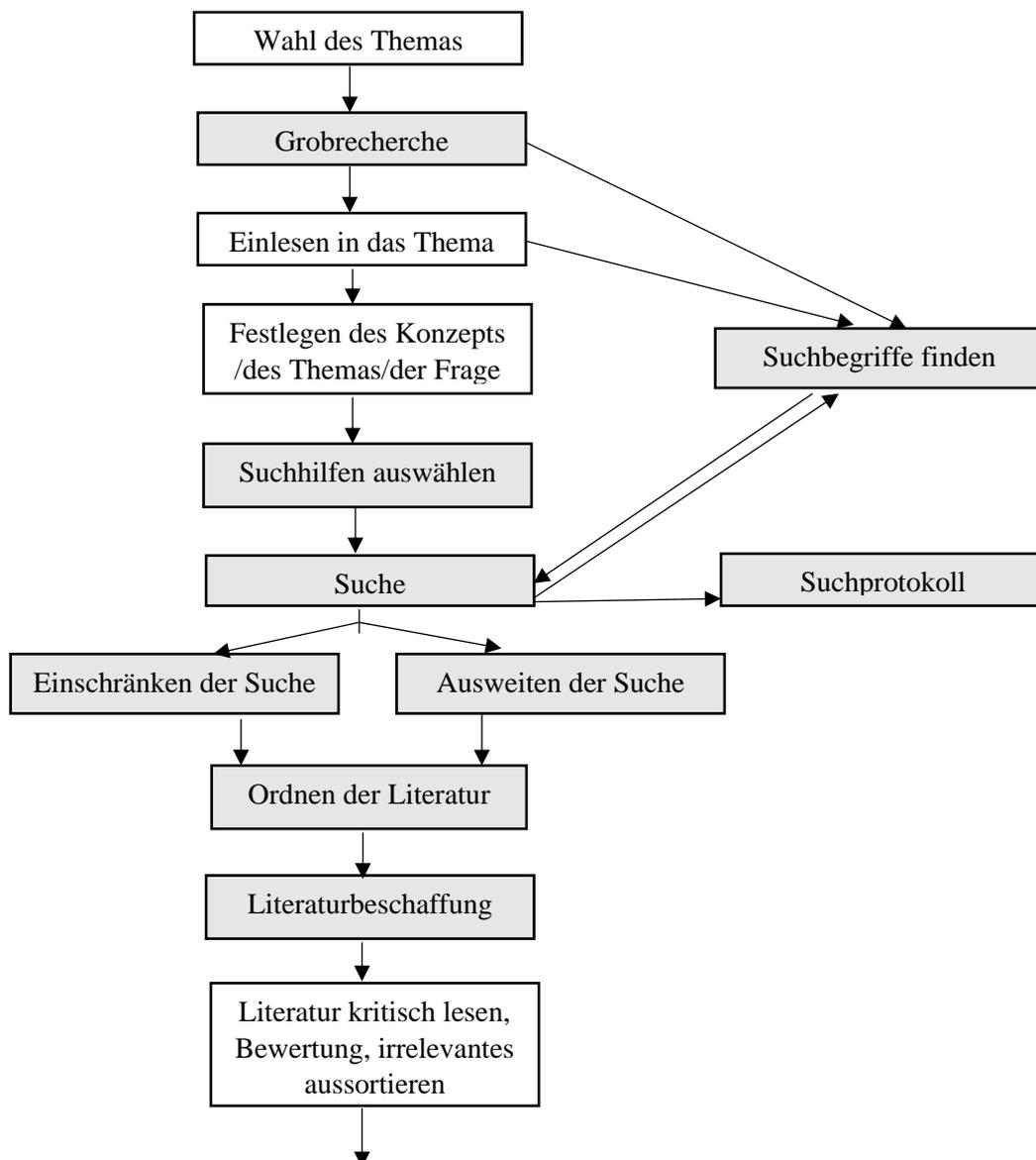
3. Methodik

Die vorangegangenen Kapitel dieser Arbeit verdeutlichen, dass Brustkrebs und dessen Therapie viel Forschungspotenzial darstellt. Zudem bietet das Element Jod in der Wissenschaft mit seinen Funktionen im Körper viel Forschungsfläche. In dieser Arbeit soll demnach die Forschungsfrage beantwortet werden, ob elementares Jod in Brustkrebszellen eine Apoptose auslösen und eine Alternative zur Zytostatika Therapie darstellen kann. Es soll der derzeitige Stand der Wissenschaft dargelegt und die

Beantwortung der Forschungsfrage mit einer gezielten Suchstrategie beantwortet werden. Folglich wird aus diesem Grund eine systematische Literaturrecherche angewendet. Dabei wird sich in der Durchführung an der Literatur „Literaturrecherche für Gesundheitsberufe“ von Kleibel und Mayer orientiert (Kleibel & Mayer, 2011).

3.1. Systematische Literaturrecherche

Die Abbildung 1 zeigt auf welche Schritte nach Kleibel und Mayer wichtig für die systematische Literaturrecherche sind und eingeleitet werden müssen. In den nächsten Abschnitten dieser Arbeit wird auf die farblich markierten Schritte deutlicher eingegangen.



Synthese der kritisch
bewerteten
Zusammenfassungen

Abbildung 1: Der Suchprozess im Überblick (Kleibel & Mayer, 2011, S. 26, modifiziert nach LoBiondoWood/Haber, 1996, S. 137)

3.2. Grobrecherche und Erarbeitung der Suchbegriffe

Um sich einen Überblick über die Auswahl an Literatur für das ausgesuchte Thema zu verschaffen wird zu Beginn eine grobe Literaturrecherche durchgeführt. Diese hilft das Thema zu präzisieren und eine klare Fragestellung zu finden. Die Fragestellung wird dann in die für die Recherche notwendigen Suchbegriffe zerlegt (Kleibel & Mayer, S.27) (siehe Abb.1).

Zu Beginn der Grobrecherche wurden drei Monographien gelesen, die sich mit dem Thema Jod auseinandersetzen. Diese berichten über neue Forschungen und alte Forschungen, die wieder neu entdeckt werden. Relevante Quellen konnten mit Hilfe des Schneeballsystems, ausgehend aus dem Literaturverzeichnis der Monographien, ausfindig gemacht werden. Durch die Vorrecherche hat sich das Thema Brustkrebs und Jod als ein mehrfach erforschtes und noch zu erforschendes Thema erwiesen. Es wurde daraufhin eine weitere grobe Recherche mit Hilfe der Suchmaschinen „Google“, „Google Scholar“ und „PubMed“ im Internet durchgeführt. Im Anschluss konnte die Forschungsfrage präzise entwickelt werden.

Die Forschungsfrage soll in die für die Recherche notwendigen Suchbegriffe bzw. Schlagwörter zerlegt werden und wird in der Tabelle 1 dargestellt. Suchbegriffe repräsentieren den Inhalt der Fragestellung, um geeignete Literatur in der Feinrecherche zu erhalten (Kleibel & Meser, 2011, S.31). Die Forschungsfrage wurde in drei Schlagwörter zerlegt. Das erste Schlagwort ist „Jod“, das zweite Schlagwort „Apoptose“ und das dritte Schlagwort „Brustkrebs“. Das erste Schlagwort „Jod“ ist nicht wie in der Fragestellung als elementares Jod (I₂) definiert. Der Grund ist, dass in vielen Studien das Wort Jod das elementare Jod beinhaltet. Erst beim genaueren Lesen kann festgestellt werden welches Jod verabreicht wurde. Das Schlagwort „Jod“ ist zusätzlich in Suchbegriffe gegliedert, die wie die Lugolsche Lösung oder Algen Jod enthalten. Mit Hilfe von Synonymen und Unterbegriffen der Schlagwörter „Apoptose“ und „Brustkrebs“ wurde eine allumfassende Suchstrategie entwickelt. Im Zuge der Vorrecherche war die Sammlung der Texte vermehrt in englischer Sprache verfasst, weshalb die Schlagwörter und Suchbegriffe für die Feinrecherche auch in Englisch zerlegt und übersetzt wurden. In der folgenden Tabelle werden die Schlagwörter mit ihren Suchbegriffen dargestellt. Hinter den englischen Suchbegriffen steht die deutsche Übersetzung in Klammern (siehe Tab.1).

Tabelle 1: Suchbegriffe (eigene Darstellung, 2021)

Schlagwort 1	Schlagwort 2	Schlagwort 3
Jod	Apoptose	Brustkrebs
Iodine (Jod)	Gewebevermehrung	Mammakarzinom
Lugols solution (Lugolsche Lösung)	Apoptosis (Apoptose=Zelltod)	Breast cancer (Brustkrebs)
Seaweed (Algen)	Proliferation (Gewebevermehrung)	Mammary carcinoma (Mammakarzinom)
	Cell death (Zelltod)	Breast tumor (Brusttumor)
	Cell cycle (Zellzyklus)	Mammary cancer (Krebs der Mamma)
	Inhibit tumor growth (verhindert Tumor Wachstum)	
	antiproliferative (gegen Gewebevermehrung)	
	antineoplastic (gegen bösartige Tumore gerichtet)	

3.3. Auswahl der Suchhilfen

In dem nächsten Prozessschritt nach Kleibel und Mayer werden die Suchhilfen bestimmt (siehe Abb.1). Unter Suchhilfen werden Instrumente verstanden, die die Literaturangaben bezüglich der Forschungsfrage liefern sollen (Kleibel& Mayer, 2011, S. 33). Aufgrund des medizinischen Themas wird die weitere Recherche in der Fachdatenbank „PubMed“ erfolgen. Um auch auf deutschsprachige Publikationen in dem Gebiet zu suchen wurde die Suchmaschine „LIVIO“ hinzugezogen. Zudem wird die Suchmaschine „Google Scholar“ mit einbezogen, um vereinzelt nach Begriffen im Titel zu suchen. Im folgendem werden nun die Suchmaschinen beschrieben.

3.4. Beschreibung der Suchhilfen

Die englischsprachige Datenbank „PubMed“ gewährt einen kostenlosen Zugriff zur Literatur der Humanmedizin, Tiermedizin, Pharmakologie, Reproduktionsbiologie und Pflege. Die Datenbank ist ein wertvolles Suchwerkzeug für Gesundheitsberufe, da diese einen Überblick über die vorhandene internationale Literatur eines gesundheitsspezifischen Themas liefern kann. Die Daten von „PubMed“ werden hauptsächlich von der medizinischen Literaturdatenbank „MEDLINE“ übernommen. Die von der National Library of Medicine bereitgestellte Datenbank verfügt über 20 Millionen Einträge, die bis ins Jahr 1966 zurückreichen (Kleiber& Mayer, 2011, S. 115).

Die interdisziplinäre Suchmaschine „LIVIO“ wurde vom ZB MED, dem Informationszentrum Lebenswissenschaften bereitgestellt und dient der Suche der Literatur der Lebenswissenschaften. Die

Fachgebiete der Suchmaschine sind die Medizin, das Gesundheitswesen, die Ernährungs-, Umwelt- und Agrarwissenschaften. Es werden dort wissenschaftliche relevante Informationen gebündelt und kostenlos für die Recherche zur Verfügung gestellt. Mithilfe einer speziellen Suchtechnologie werden mehrere Datenbanken durch eine Suchanfrage durchsucht. Neben englischen Publikationen kann auch auf deutschsprachige Publikationen zugegriffen werden (LIVIO, o.J.).

Google Scholar ist eine allgemein wissenschaftliche Suchmaschine. Diese durchsucht das Internet nach wissenschaftlicher Literatur und bietet eine große Datenbasis. Die Suchergebnisse können nur schwer auf ein spezifisches akademisches Thema eingeschränkt werden. Die Trefferliste wird maschinell nach formalen Kriterien erstellt (Ludwig- Maximilians- Universität München, o.J.).

3.5. Ein- und Ausschlusskriterien

Das Bestimmen von Ein- und Ausschlusskriterien soll die zielgerichtete systematische Literaturrecherche unterstützen. Dadurch wird ebenfalls die Reliabilität der Recherche gesichert (Kleibel& Mayer, 2011, S.42). Laut Kleibel und Mayer werden in den Ausschlusskriterien nur die Bereiche beschrieben, die bei den Einschlusskriterien nicht eindeutig dargestellt wurden (Kleibel& Mayer, 2011, S. 42). Die Kriterien, die bei der bevorstehenden Recherche Beachtung finden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche, (eigene Darstellung, 2021)

Einschlusskriterien	
Publikationsart	Quantitative Forschungsstudien, Fachzeitschriftenartikel, Reviews
Sprache	Deutsch und Englisch
Zeitraum	Ab 1990
Krebsart	Brustkrebs
Phänomen	Apoptose im Ergebnis der Studie
Jodform	Elementares Jod (I ₂)
Setting	Ohne Einschränkung
Ort	Weltweit
Weiteres	Abstract vorhanden und Themabezogen, online verfügbar
Probanden	Human- und Tierstudie
Ausschlusskriterien	

Publikationsart	Nicht wissenschaftliche Literatur, kein Abstract, nicht verfügbar
Jodform	Radioaktives Jod, im späteren Verlauf der Recherche Studien mit Algen und Studien in denen zusätzlich andere Substanzen verabreicht wurden

Im Laufe der Literaturrecherche können die Ein- und Ausschlusskriterien oft erst beim Einlesen komplett abgeklärt werden. „Immer wieder können neue thematische oder formale Aspekte in der Literatur auftauchen, die der Überlegung bedürfen, ob sie nun ein- oder ausgeschlossen werden“ (Kleibel& Mayer, 2011, S.43). In dieser Arbeit wurde zu Anfang der Recherche für das Schlagwort Jod der Suchbegriff Algen oder Seaweed verwendet. Die Studien, in der die Forschungen an Brustkrebszellen auf Algen basieren, wurden im späteren Verlauf des Suchprozesses ausgeschlossen. Beim Lesen der Texte wurde in einigen Studien, auf die unterschiedlichen Komponenten der Algen verwiesen. Mit dem Ausschluss wurde ein Confounding vorgebeugt, da es nicht ausgeschlossen ist, dass die anderen Komponenten der Algen Einfluss auf die Brustkrebszellen haben können (Funahashi, 2001, S.486). Vor diesem Hintergrund wurde nach dem genauen Lesen die Studien aussortiert, die ein Kombimittel mit Jod verwendet haben (siehe Abbildung 2). Mit eingeschlossen wurden Studien, die nicht explizit mit elementarem Jod, sondern in denen mit 6- Jodlaktonen geforscht wurde. Da im Kapitel 2.1. erklärt worden ist, dass die 6-IL aus elementarem Jod mit Hilfe von der Arachidonfettsäure im Körper entstehen, wurden die 6-IL als elementares Jod in dieser Arbeit bewertet und miteinbezogen.

3.6. Suchstrategien für die Recherche

Nach dem Bestimmen der Suchbegriffe, der Ein- und Ausschlusskriterien und der Suchhilfe geht es nun, um die Anwendung dieser. Der Vorgang der Suchstrategie lässt sich nach Kleibel& Meyer dem Prozessschritt „Suchen“ zuordnen (siehe Abbildung 1).

Sie Suchstrategie wurde vor allem durch Verknüpfung der Suchbegriffe mit den Bool'schen Operatoren unterstützt. Hierfür wurden die Operatoren „AND“ und „UND“ verwendet. Mit den Operatoren „AND“ und „UND“ können mehrere Suchbegriffe miteinander verknüpft werden. Die Verknüpfung „AND“ ist in deutsch- und englischsprachigen Datenbanken anwendbar. Die Verknüpfung „UND“ kann in deutschsprachigen Datenbanken hinzugezogen werden (Kleibel& Mayer, 2011, S. 47). In dieser Arbeit wurde kein weiterer Operator für die Suche eingesetzt.

Begriffe die zusammenhängen, wie z.B. „breast cancer“ werden in Ausführungszeichen gesetzt. Die Phrasensuche dient dem zielsicheren Suchen des Wortes und beugt der Zerlegung dessen vor (Kleibel& Mayer, 2011, S.118).

Die Bool'schen Operatoren und die Phrasensuche wurde in allen drei Suchhilfen verwendet. In der Suchmaschine „Google Scholar“ wurden die Suchbegriffe, ausgerichtet im Titel gesucht, um präzisere Treffer zu gewährleisten. Dazu wurde in der erweiterten Suche angegeben, dass die Suchbegriffe im Titel gesucht werden sollen. In der Suchleiste wird allintitle: vor den Suchbegriffen angezeigt (Kleibel& Mayer, 2011, S.119).

Im der folgenden Tabelle Nr.3. werden die Suchbegriff Kombinationen, die Suchstrings, mit ihrer Trefferanzahl, vorgestellt.

Tabelle 3: Suchstrings Recherche (eigene Darstellung, 2021)

PubMed Suchstrings	Treffer
Iodine AND „breast cancer“	266
Iodine AND „breast tumor“	16
Iodine AND „mammary cancer“	6
Iodine AND „mammary carcinoma“	10
Seaweed AND „breast cancer“	33
Seaweed AND „mammary cancer“	0
Lugols solution AND „breast cancer“	2
Iodine AND apoptosis AND „breast cancer“	21
Iodine AND apoptosis AND „mammary cancer“	2
Iodine AND proliferation AND „breast cancer“	33
Iodine AND antiproliferative AND „breast cancer“	11
Iodine AND proliferation AND „mammary cancer“	4
Iodine AND „cell growth“ AND „breast cancer“	8
Iodine AND „cell death“ AND „breast cancer“	6
Iodine AND „cell death“ AND „mammary cancer“	1
Iodine AND „cell cycle“ AND „breast cancer“	9
Iodine AND „cell cycle“ AND „mammary cancer“	0
Iodine AND „cell cycle“ AND „breast tumor“---9	9
Iodine AND „inhibit tumor growth“ AND „breast cancer“----0	0
Iodine AND antineoplastic AND „breast cancer“-----50	50
LIVIO Suchstrings	
Jod UND Brustkrebs	6
Jod UND Mammakarzinom	4
Jod UND Apoptose UND Brustkrebs	3
Iodine AND apoptosis AND „breast cancer“	10
Iodine AND apoptosis AND „mammary cancer“	4
Iodine AND proliferation AND „breast cancer“	12
Iodine AND proliferation AND „mammary cancer“	5

Iodine AND antineoplastic AND „breast cancer“	10
Google Scholar Suchstrings	
allintitle: iodine AND breast cancer	52
allintitle: Jod UND Brustkrebs	1
allintitle: Jod UND Brustkrebs	1
allintitle: iodine AND mammary cancer	11

Vor Beginn der Suche wurde keine Zeitspanne für das Erscheinungsjahr der Literatur gewählt. Beim ersten Eingeben der Suchstrings hat sich gezeigt, dass ab dem Jahr 1990 potenziell relevante Literatur vorhanden ist. Die Suche wurde in allen Suchhilfen durch die Filteroption des Erscheinungszeitraums 1990 bis 2021 beschränkt. Außerdem wurde die Filteroption „mit Abstract“ in „PubMed“ verwendet, um anschließend die Literatur nach Brauchbarkeit aussortieren zu können. Alle Treffer sollten frei zugänglich sein.

3.7. Übersicht und Bewertung der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

In diesem Abschnitt werden die Rechercheergebnisse präsentiert und in einem Search-Flow-Chart übersichtlich dargestellt (siehe Abbildung 2).

Das Search- Flow- Chart stellt den Prozess der systematischen Literaturrecherche übersichtlich dar (Ziegler, Antes & König, 2011). Insgesamt konnten mit Hilfe der Suchstrategien in „PubMed“, „LIVIO“ und „Google Scholar“ 606 Literaturquellen ausfindig gemacht werden. Das Titel Screening und die erste Duplikat Entfernung hat 127 Treffer ergeben, die den festgelegten Einschlusskriterien entsprechen. Aufgrund des anschließenden Screenings des Abstracts, der Verfügbarkeit und einer nochmaligen Prüfung von Duplikaten verbleiben 42 Literaturquellen. Nach dem ersten Einlesen in die Texte wurden die Einschlusskriterien hinsichtlich der Jodform verändert. Studien mit radioaktivem Jod, Algen und Kombipräparaten wurden aussortiert, wie in dem Abschnitt „Ein- und Ausschlusskriterien erläutert wird (siehe Tabelle 2). Bei dem Vorgang des Aussortierens ist aufgefallen, dass eine Genauigkeit gefragt ist, da in den Studien oft als Überbegriff „iodine“ im Text geschrieben wird, aber in der Studie radioaktives Jod verwendet wird. Außerdem sind zwei Studien hinzugekommen, die stichprobenartig in den Referenzen von zwei Quellen gesichtet wurden und für das Thema als relevant eingestuft werden. Insgesamt können 10 Treffer für die Beantwortung der Forschungsfrage herangezogen werden (siehe Abbildung 2).

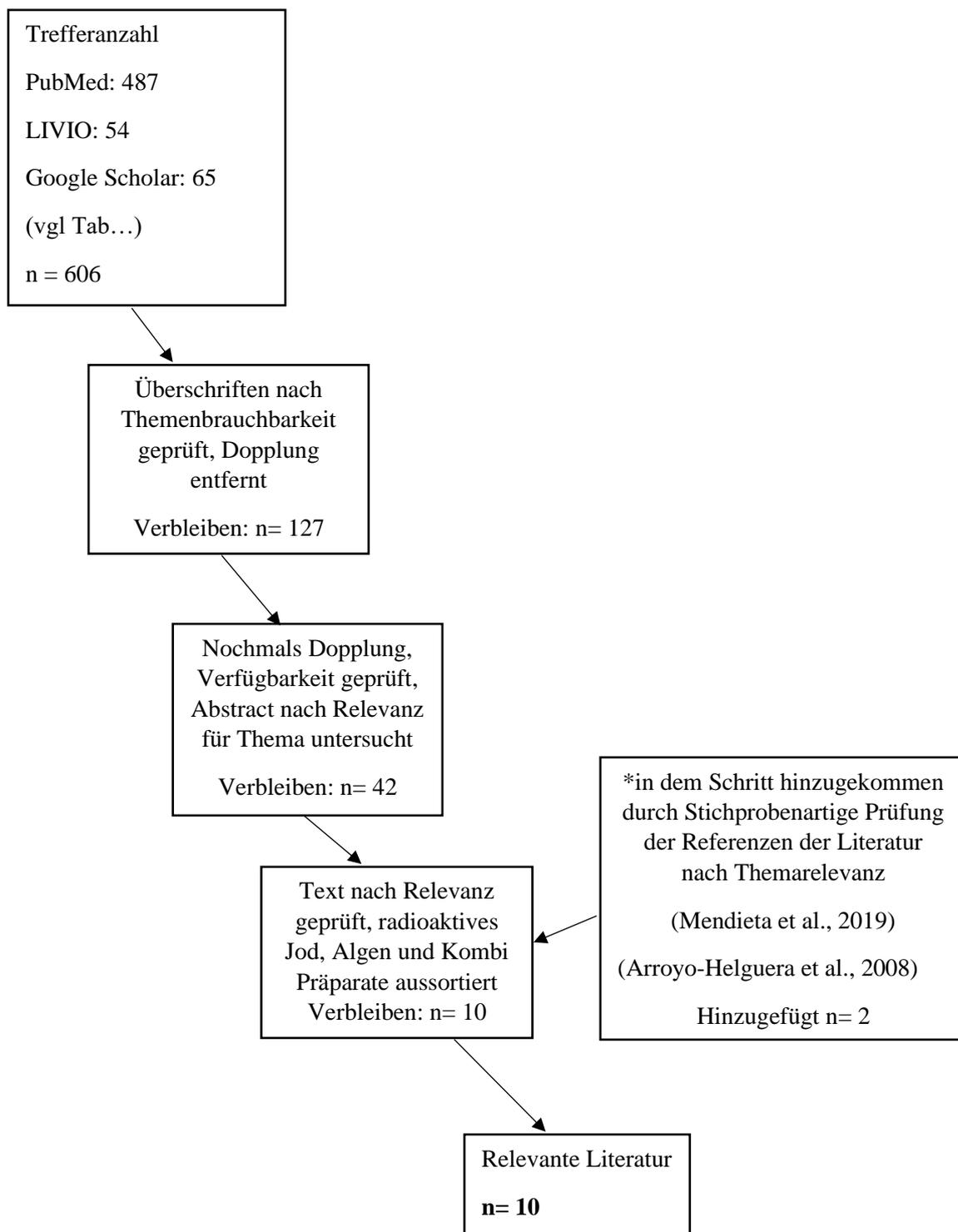


Abbildung 2: Search- Flow-Chart (eigene Darstellung in Anlehnung an das „Flussdiagramm zur Beschreibung der verschiedenen Phasen einer Übersicht“ Ziegler, Antes & König, 2001)

Die herangezogenen Studien werden hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Da in den Studien quantitativ geforscht wird, wurde demzufolge in Anlehnung an den Katalog der „Fragen zum Einschätzen der inhaltlichen Qualität quantitativer Forschungsarbeiten“ von Kleibel und Mayer eine Checkliste erstellt.

Dabei werden die Studien hinsichtlich der Problematik, dem Ziel, der Frage, der Variablen, des Designs, der Daten, der Datenerhebung, der Stichprobe, der ethischen Diskussion, der Datenanalyse, der Ergebnisdarstellung, der Schlussfolgerungen und der Literaturangaben bewertet (siehe Tabelle 4) (Kleibel & Meyer, 2011, S.108). Kleibel und Meyer merken an, dass eine Arbeit nicht immer allen Punkten der Fragen entspricht. Eine Häufung offener Fragen oder Ungereimtheiten sollte aber aufmerksam begutachtet werden. Nach der Prüfung der Punkte erfolgt eine „Abwägung“, ob die Arbeit dem gesuchten Zweck entspricht oder nicht (Kleibel & Meyer, 2011, S.107).

Zudem wurden alle relevanten Studien in einer Studienübersichtstabelle, einer sogenannten PICOR Tabelle (PICOR= **P**roblem, **I**ntervention, **K**ontrollbedingungen (**C**ontrolls), **E**rgebnisse (**R**esults)) dargestellt (vgl. Blümle et al., 2019, S.26).

Die ausgewählten Studien, die Übersichtstabelle und die Beurteilung der ausgewählten Studien werden im nächsten Kapitel vorgestellt.

4. Ergebnisse

Wie bereits im Kapitel 3.7. erwähnt wurden 10 Studien ausfindig gemacht, die im folgendem in ihrer Qualität bewertet werden. Daraufhin erfolgt die Vorstellung der PICOR Tabelle.

4.1. Qualitative Bewertung der Studien

In diesem Abschnitt werden die herangezogenen Studien hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Ob die jeweiligen relevanten Kriterien erfüllt werden, ist aus der folgenden Tabelle 4 zu entnehmen. Dabei lehnen sich die Nummern der Studien (1-10) an die Reihenfolge in der PICOR Tabelle (siehe Tabelle 5). In der vorliegenden Tabelle steht der Buchstabe „J“ für ja, „N“ für nein, „U“ für unklar und die Zahl „0“ für nicht vorhanden.

Tabelle 4: Checkliste Studienbewertung (eigene Darstellung in Anlehnung an den Katalog der „Fragen zur Einschätzung der inhaltlichen Qualität quantitativer Forschungsarbeiten Kleibel & Meyer, 2011, S.108)

Abschnitt	Studiennummer									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Forschungsproblem	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Ist die Ausgangslage so geschildert, dass die Problemstellung klar ist?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J

Ziele	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sind die Ziele auf die Problemstellung ausgerichtet?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Konnten die Ziele der Studie erreicht werden?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Forschungsfragen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ist / Sind die Forschungsfrage(n) klar erkennbar und präzise formuliert?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Literaturübersicht/Theoretischer Rahmen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Werden aktuelle Forschungserkenntnisse zur zu untersuchenden Thematik diskutiert?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Ist der theoretische Rahmen der Arbeit verständlich?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Variablen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sind die Studienvariablen klar definiert?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Hypothesen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wurde (n) (mehrere) Hypothese(n) formuliert?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Design	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ist das Design beschrieben?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Ist das Design das am besten geeignete, um die Forschungsfrage zu beantworten?	J	J	U	J	U	U	J	J	J	J
Datenerhebung/ Vorgangsweise	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ermöglichen die gewählten Methoden die Einhaltung der Objektivität?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Wird die Reliabilität des Instruments diskutiert?	J	J	U	J	J	J	U	J	J	J
Wird die Validität des Instruments begründet?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Stichprobe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ist die Population beschrieben?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Wird die Auswahl begründet?	N	N	U	J	N	N	N	J	J	J
Ethische Diskussion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wurden die Teilnehmer vollständig informiert?	0	0	N	J	0	0	0	0	N	0
Wurden die Teilnehmer vor möglichen Schäden geschützt?	0	0	N	J	0	0	0	0	N	0
Datenanalyse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Werden die statistischen Tests, die für die Datenanalyse verwendet werden, genannt?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Wird das Signifikanzniveau genannt?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Ergebnisdarstellung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wurden Ergebnisse und Interpretationen deutlich voneinander getrennt?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Bezieht sich die Ergebnisdarstellung auf die Forschungsfrage?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Konnten die Forschungsfragen beantwortet werden?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Schlussfolgerungen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sind die Schlussfolgerungen direkt zu den Erkenntnissen der Untersuchung in Beziehung gesetzt?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Werden Empfehlungen basierend auf den neuen Erkenntnissen gegeben?	N	J	J	J	J	J	J	J	J	J
Literaturangaben/ Referenzliste	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Wurden alle Quellen nachvollziehbar und den wissenschaftlichen Kriterien entsprechend angegeben?	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Nach Kontrolle der in Anlehnung an den Katalog der „Fragen zum Einschätzen der inhaltlichen Qualität quantitativer Forschungsarbeiten“ von Kleibel und Mayer erstellten Checkliste lässt sich sagen, dass die Qualität aller ausgewählten Studien annehmbar ist. Die Studien 3 und 9 sind hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Qualität annehmbar, jedoch ist hier Freiraum zur ethischen Diskussion aufgrund von Tierversuchen gegeben. In dieser Arbeit werden die Studien miteinbezogen.

4.2. PICOR Tabelle

In diesem Abschnitt werden die 10 gefundenen Studien wie in Kapitel 3.7. erwähnt tabellarisch mit Hilfe der PICOR Tabelle vorgestellt. Es werden die Studie, die Population, die Intervention, die Kontrollbedingung und das Ergebnis veranschaulicht. Im Anschluss wird noch einmal genauer auf die einzelnen Studien eingegangen. Vor der Darstellung der PICOR Tabelle werden nun Begrifflichkeiten erklärt, um den Inhalt der Studien besser folgen zu können.

In den relevanten Studien werden Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* durchgeführt. Prozesse, die im lebendigen Organismus ablaufen werden als *in vivo* bezeichnet (Duden, 2021b). Im Gegensatz dazu werden Prozesse außerhalb des lebenden Organismus im Reagenzglas als *in vitro* bezeichnet (Duden, 2021a).

Zudem werden in den Studien unter anderem Experimente mit Hilfe von MCF-7 Brustkrebszellen, MCF-12F, MCF-12A und MDA-MB231 Brustzellen durchgeführt. Die MCF-7 Brustkrebszellen wurden 1973 aus einem malignen Mammakarzinom isoliert und beschrieben. Die Zellen besitzen Östrogen und Progesteron Rezeptoren (Thiele, 2018, S.34). Die Zelllinien MCF-12A sind gesunde Brustdrüsenzellen ohne Tumor (Ander, 2011, S. 30). Auch die Zelllinie MCF-12F sind normale gesunde Brustzellen (Arroyo- Helguera et al.,2008). Die MDA-MB231 Zellen sind eine Brustkrebszelllinie ohne Östrogen Rezeptor (Roman, 2006). Im Kapitel 2.1. wurden die 6-Jodlaktone (6-IL) erläutert. In vier der vorgestellten Studien wurden die 6-IL *in vitro* hergestellt, um deren Wirkung auf Brustkrebszellen zu untersuchen.

Im Kapitel 2.2.1. wurde die Apoptose erklärt. Es gibt verschiedene Apoptosesignalwege (Krammer, 2000). Um eine Apoptose oder eine Gewebeerneuerung einleiten zu können, werden unter anderem die Peroxisom-Proliferator-aktivierte-Rezeptoren (PPAR) aktiviert. Dabei können PPAR α und PPAR β zur Gewebeerneuerung und PPAR γ zur Apoptose führen (Nunez- Anita et al., 2009). Die Caspasen oder Cysteinproteasen wie Caspase-3, Caspase-7 und Caspase-9 sind Enzyme, die eine Apoptose auslösen können (Shrivastava et al., 2006). Auch das Enzym Poly (ADP- ribose) - Polymerase- 1

(PARP-1) kann einen Zelltod hervorrufen (Arroyo- Helguera et al., 2008), genauso wie das Gen GADD45A (Kleinsimon, 2018). Das Protein Bax sitzt an der Mitochondrienmembran und kann ebenfalls bei der Apoptose involviert sein (Shrivastava et al., 2006). Die vorgestellten Enzyme, Gene, Rezeptoren und Zellen sind in der nachfolgenden PICOR Tabelle, sowie bei der genaueren Beleuchtung der Studien, wiederzufinden.

Tabelle 5: PICOR Tabelle (eigene Darstellung, 2021, vgl. Blümle et al., 2019, S.26)

Studie Land Autor*innen	Population Problem	Intervention	Kontroll- bedingung	Zielgröße	Ergebnisse
Studie 1 A Complex between 6-iodolactone and the peroxisome proliferator-activated receptor type gamma may mediate the antineoplastic effect of iodine in mammary cancer (Nunez-Anita et al., 2009). In Mexiko	Humane MCF-7 Brustkrebszellen	MCF-7 Zellen mit 6-IL experimentell auf einem Nährmedium zusammengeführt, die Aktivierung der PPAR (α , β , γ) wird analysiert	MCF-7 Zellen, die nicht mit 6-IL behandelt werden	Analyse welche PPAR durch die 6-IL, aktiviert, unbeeinflusst oder reduziert werden	- 6-IL führen zur Aktivierung der PPAR γ in MCF-7 Brustkrebszellen - Verringern die PPAR α , PARR β bleibt unbeeinflusst
Studie 2 Signaling pathways involved in the antiproliferative effect of molecular iodine in normal and tumoral breast cells: evidence that 6-iodolactone mediates apoptotic effects (Arroyo-Helguera et al., 2008) In Mexiko	Humane MCF-7 Brustkrebszellen & Humane MCF-12F Brustzellen	MCF-7 Zellen und MCF-12F Zellen werden in verschiedenen Konzentrationen mit I ₂ oder 6-IL experimentell auf einem Nährboden zusammengeführt und untersucht	Vergleich MCF-7 & MCF-12F Zellen und Zellen, die nicht mit I ₂ behandelt werden	Analyse, ob durch I ₂ und 6-IL in MCF-7 Brustkrebszellen und MCF-12F Brustzellen die Signalwege aktiviert werden, die zur Apoptose der Zellen führen und den Zellzyklus stoppen	- Durch 6-IL und elementares Jod wird in MCF-7 Zellen und MCF-12F Zellen PARP-1 aktiviert - Die Apoptose und das Stoppen des Zellzyklus wurde in den MCF-12F im Gegensatz zu den MCF-7 Zellen erst bei höheren Mengen erreicht - Die 6-IL Konzentration hatte in den

					Zelllinien gleiche Effekte - PARP-1 und Bax wird nur in den MCF-7 Zellen durch Jod und 6-IL aktiviert, aber nicht in den MCF-12F Zellen
Studie 3 Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) (Aceves et al., 2009) In Mexiko	5 Wochen alte weibliche Ratten	Eine Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 2 Gruppen von Ratten. Eine Gruppe wird I ₂ verabreicht, der anderen nicht. Aus den Gruppen werden Ratten ausgewählt, die ein Mittel bekommen, dass ein Brusttumor induziert. Danach geht die I ₂ Gabe, bzw. keine I ₂ Gabe weiter. Die Ratten wurden untersucht und abgetastet. Im Anschluss wurden die Ratten getötet und der Tumor entnommen und untersucht	Eine Gruppe von Ratten bekommt kein Jod verabreicht	Untersuchung Tumorgroße, Anzahl 6-IL, caspase-3, PPAR, Latenzzeit und Inzidenz	In der mit I ₂ behandelten Gruppe im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe: Inzidenz und Größe der Tumore gesunken Gewebevermehrendes Gen, Wachstumsfaktor und PPAR α gesunken -caspase-3 und PPAR γ gestiegen - Tumorbrustzellen zeigen mehr 6-IL als normale Brustzellen
Studie 4 Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy für Breast Cancer. Randomized Pilot Study	30 Frauen mit Brustkrebs Stadium II, 30 Frauen mit Stadium III	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT), 15 Frauen Gruppe Stadium II bekommen I ₂ vor OP, 15 Frauen Placebo	Frauen, die das Kontrollwasser ohne Jod einnimmt Medizinische Untersuchung am	Vergleich Tumorresponse, PPAR Aktivierung und Nebenwirkungen, mit und ohne I ₂ Gabe	Vergleich Gruppe mit Jod Gabe und ohne. -Frauen unter Gabe von I ₂ weniger Nebenwirkungen vom Medikament - Ansprechrate höher

(Moreno- Vega et al., 2019) In Mexiko		für 7 bis 35 Tage, 15 Frauen mit Stadium III erhalten I2 und Medikament und 15 Frauen nur Medikament vor OP	Anfang und vor OP, Follow Up nach 60 Monaten		- Tumorresistenz des Medikaments weniger -Stärkere PPAR γ Aktivierung - Rate Tumorheilung nach 5 Jahren höher bei den Frauen, die vor der OP das I2 erhalten haben, als bei den Frauen ohne die I2 Gabe vor OP
Studie 5 Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for antitumoral effects of 6-iodolactone (Nava- Villalba et al., 2015) In Mexiko	Humane MCF-7 Brustkrebszellen	6-IL/PPAR γ Komplex mit PPAR γ Antagonist blockiert. MCF-7 Zellen ohne PPAR γ	Unbehandelte Zellen und Zellen ohne PPAR γ zum Vergleich	Bestimmung, ob PPAR γ in den 6-IL am apoptotischen Effekt und beim Stoppen der Gewebevermehrung beteiligt ist	PPAR γ ist an dem apoptotischen Effekt und beim Stoppen der Gewebevermehrung beteiligt
Studie 6 Molecular Iodine Induces Caspase-independent Apoptosis in Human Breast Carcinoma Cells Involving the Mitochondria-mediated Pathway (Shrivastava et al., 2006) In Indien	5 verschiedene humane Brustkrebszelllinien	Brustkrebszelllinien mit I2 zusammengeführt und Apoptose Signalwege untersucht	Unbehandelte Zellen	Signalweg der durch I2 aktiviert wird soll beschrieben werden	Protein Bax wird aktiviert, das körpereigene Antioxidant Gluthation ist involviert in Apoptose
Studie 7 The role of iodine and 6-iodolactone in growth and apoptosis of malignant thyroid epithelial	Verschiedene Schilddrüsen- krebszelllinien, MCF-7 Brustkrebszellen	MCF-7 Zellen und Schilddrüsenkrebszellen mit KJ, I2 und 6-IL Auf einem Nährboden zusammengeführt	Unbehandelte Schilddrüsenkrebs- und MCF-7 Zellen	Vergleich und Auswertung der Wachstumsrate und Apoptose	MCF-7 Zellen und Schilddrüsenkrebszellen vom KJ unbeeinflusst - I2 und 6-IL reduzierte

cells and breast cancer cells (Gärtner, Rank &Ander, 2010) In Deutschland		hrt und untersucht		Effekt der Zellen	Wachstum und führte zur Apoptose in den MCF-7 Zellen und Schilddrüsenkrebszellen signifikant im Vergleich zur unbehandelten Zellkultur
Studie 8 Iodine Alters Gene Expression in the MC7 Breast Cancer Cell Line: Evidence for an Anti- Estrogen effect of Iodine (Stoddard et al., 2008) In den USA	MCF-7 Brustkrebszellen, die mit Östrogen behandelt wurden	MCF-7 Zellen/ Östrogen Kultur mit Lugolscher Lösung (5% I ₂ , 10% KJ) mit verschiedenen Mengen behandelt	Zelllinie, die nicht mit Lugolscher Lösung behandelt wird	Untersuchung Gen Regulierung - Östrogenen Gen Regulierung im Zusammenhang mit Jod analysieren	29 Gene hoch reguliert, 14 Gene runter reguliert - Östrogen abhängige Gene runter reguliert - GDDA45A rauf reguliert
Studie 9 Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts (Mendieta et al., 2019) In Mexiko	MCF- 7 Zellen, MDA-MB231 Zellen - Tumor, die in Ratten gewachsen sind, aber aus humanen MCF-7 Zellen oder MDA-MB231 Zellen entstanden sind (Transplantation)	MCF- 7 und MDA-MB231 Zellen auf verschiedene Nährböden fixiert. Entweder mit demineralisiertem Wasser oder I ₂ . Anschließend untersucht. Den Mäusen wurden entweder MCF-7 Zellen oder MDA-MB Zellen transplantiert, Danach 6 Wochen mit Wasser ohne oder mit I ₂ verabreicht. Die Mäuse wurden getötet, Blut wurde abgenommen und Tumore untersucht	Mäuse, die demineralisiertes Wasser anstatt I ₂ Wasser erhalten haben MCF-7 und MDA-MB231 Zellen, die nicht mit I ₂ behandelt wurden - MCF- 12F Zellen	Untersuchung Effekt von I ₂ Gabe auf die Gewebevermehrung, Lebensfähigkeit und invasive Wirkung von Brustkrebszellen	In MCF-7 Zellen Gewebevermehrung gehemmt - Tumorgroße geringer bei den mit I ₂ behandelten Mäusen - in vitro & und in vivo PAARY signifikant stärker erhöht im Gegensatz zur Kontrollgruppe

<p>Studie 10 Antiproliferative /cytotoxic effects of molecular iodine, povidone- iodine and Lugol`s solution in different human carcinoma cell lines (Rösner et al., 2016) In Deutschland</p>	<p>Neben anderen Krebszellen, MCF-7 Brustkrebszellen</p>	<p>MCF-7 Zellen mit verschiedenen Jodformen (I₂, KJ, PVP-I) auf einem Nährboden zusammengeführt -Blut abgenommen und mit den Jodformen zusammengeführt und anschließend mit den MCF-7 Zellen kultiviert</p>	<p>MCF-7 Zellen, die nicht behandelt werden</p>	<p>Vergleich der verschiedenen Jodformen auf die Wachstumsrate unter anderem von MCF-7 Zellen</p>	<p>Gewebevermehrung durch I₂ um 50% reduziert ,mit KJ+I₂ um 55% reduziert -PVP-I (20-80µM) verringerte Gewebewachstum um um 75-85% in MCF-7 Zellen -Lugolsche Lösung (20-80µM I₂&60-240µM) verringerte Wachstum um 40% bis 60% -MCF-7 Zellen +Blut: Das PVP-I (200µM I₂) verringerte die Aktivität der Gewebevermehrung um 71,6 %, das PVP-I (100µM I₂) um 63,1 % und das PVP-I (50 µM I₂) um 56,5 %.</p>
--	--	--	---	---	---

4.3. Beleuchtung der Aktivierung der Apoptose durch Jod in den Studien

Die PICOR Tabelle hat die gefundenen Studien tabellarisch dargestellt. Zur Untersuchung und Klarstellung, ob und inwiefern elementares Jod eine Apoptose in Brustkrebszellen hervorrufen kann und eine Alternative zur Zytostatika Therapie darstellt, werden die 10 gesichteten Studien nochmals herangezogen. Dabei haben acht Studien den genauen Mechanismus und Signalweg der Apoptose beleuchtet und zwei Studien das Wachstum von Brustkrebszellen ohne den genauen Signalweg untersucht. Die beleuchteten Signalwege der Apoptose wurden im Kapitel 4.2. vorgestellt.

4.3.1. Beleuchtung des Rezeptors PPAR γ

In fünf der gesichteten Studien wurde der Rezeptor PPAR γ beleuchtet. Diese werden nun vorgestellt.

Die veröffentlichte Studie *A Complex between 6-iodolactone and the peroxisome proliferator- activated receptor type gamma may mediate the antineoplastic effect of iodine in mammary cancer* (Studie 1) (Nunez-Anita et al., 2009) untersuchte die Wirkung von 6-Jodlaktonen auf humane MCF-7 Brustkrebszellen. Dabei sollte experimentell (in vitro) mit Hilfe eines Nährmediums untersucht werden, welche Peroxisom- Proliferator- aktivierte Rezeptoren (PPAR) durch 6-Jodlaktone in den MCF-7 Brustkrebszellen aktiviert, reduziert oder nicht beeinflusst werden. In der Studie wurden drei PARR (α , β , γ) untersucht. PPAR α und PPAR β können zur Gewebevermehrung in Zellen führen und PPAR γ kann, wie im Kapitel 4.2. erwähnt das Einleiten der Apoptose beeinflussen. Zur Quantifizierung der DNA- Ergebnisse wurde die Echtzeit PCR Methode verwendet. Die Methode arbeitet mit Farbstoffen, welche an die DNA gebracht wird. Da sich die DNA durch de Zellteilung vermehrt und sich der Farbstoff dadurch anhäuft, kann die Menge des Farbstoffes bestimmt und die DNA-Ergebnisse quantifiziert werden (Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik, 2021). In den untersuchten MCF-7 Brustkrebszellen konnte nach der Gabe der 6-Jodlaktone ein signifikanter Unterschied zwischen der Aktivierung der PPAR festgestellt werden. PPAR α wurde verringert, PPAR β blieb unbeeinflusst und PPAR γ wurde signifikant stärker aktiviert. Außerdem war der Unterschied der Aktivierung signifikant größer in der behandelten Zelllinie im Vergleich zur unbehandelten Zelllinie (Nunez-Anita et al., 2009).

In der Randomisierten kontrollierten Studie, *Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6- iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator- activated receptors (PPAR)* (Studie 3) (Aceves et al., 2009) wurde ein Experiment mit Ratten durchgeführt. In dieser Studie sollte die Wirkung vom elementaren Jod auf Brustkrebszellen untersucht werden. Es sollte neben anderen Faktoren herausgefunden werden, ob durch I₂ die 6-Jodlaktone (6-IL) erhöht werden und PPAR γ steigt. Die Studie wurde mit fünf Wochen alten Ratten durchgeführt. Die Ratten wurden in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe bekam Wasser mit I₂ zu trinken, die andere Gruppe Wasser ohne I₂. Aus den beiden Gruppen wurden Ratten per Zufall ausgewählt und erhielten ein Mittel, das ein Brusttumor induziert. Danach wurde die Behandlung mit dem Wasser ohne und mit I₂ weitere 16 Wochen durchgeführt. Die Ratten wurden jede Woche untersucht. Sie wurden nach Tumoren abgetastet und die Befunde wurden dokumentiert. Falls ein Tumor eine bestimmte Größe schon vorher überschritten hatte, wurde die Ratte getötet und der Tumor untersucht. Nach den 16 Wochen wurden alle Ratten getötet und die Tumore wurden untersucht und die Ergebnisse wurden mit Hilfe von statistischen Programmen quantifiziert. Die Tumorfrequenz wurde aus der durchschnittlichen Anzahl der Tumore pro Ratte in jeder Gruppe berechnet. Die Latenzzeit bis zum Auftauchen eines Tumors wurde berechnet aus der durchschnittlichen Zeit (in Wochen) ab der Gabe des Brusttumor induzierten Medikamentes bis zum ersten Abtasten eines

Tumors. Die mit I₂ behandelten Ratten zeigen signifikante Unterschiede in den Ergebnissen im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe. Die mit I₂ behandelte Gruppe zeigt eine geringere Anzahl von Brusttumoren und Inzidenz. Zudem sind die Zelltod-Marker wie PPAR γ und caspase-3 gestiegen. Der Wachstumsfaktor und das Gen PPAR α sind gesunken. In Brusttumorzellen ist die Anzahl an 6-IL und die Arachidonsäuren Anzahl signifikant höher als im normalen Brustgewebe (Aceves et al., 2009).

In der randomisierten kontrollierten Pilotstudie, *Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy für Breast Cancer. Randomized Pilot Study* (Studie 4) (Moreno- Vega et al., 2019) ist das Ziel die Wirkung vom elementaren Jod alleine oder in Kombination mit neoadjuvanten Therapien, bei Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium (II+III) zu analysieren. Die Mittel der neoadjuvanten Therapie sind 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) oder taxotere/epirubicin (TE). Alle Frauen wurden vorher untersucht und wurden ausgeschlossen, wenn Auffälligkeiten wie z.B. eine Nierenfunktionsstörung befundet wurden. Die Gruppe mit dem Stage II Brusttumor besteht aus 30 Frauen. Von denen wurden 15 Frauen mit I₂ (5mg/Tag) und 15 Frauen mit einem Placebo für 7 bis 35 Tage vor der Operation behandelt. Die Gruppe mit den Patientinnen mit dem Brusttumor im Stadium III besteht auch aus 30 Frauen. Von diesen Patientinnen erhielten 15 Frauen I₂ und 15 Frauen ein Placebo und die FEC/TE Behandlung. Beide Gruppen erhielten nach der Operation FEC/TE und I₂ für 170 Tage. Das Follow Up fand nach 60 Monaten statt. In der Stadium II Gruppe beendeten 23 Frauen die Studie und in der Stadium III Gruppe 22 Frauen. Die medizinische Untersuchung der Frauen erfolgte am Anfang der Studie, an dem Tag der Operation und vor jedem Chemotherapie Zyklus. Die Tumorgröße wurde zu Beginn und an dem Tag der Operation gemessen. Um die Ansprechrate des Tumors zu bestimmen wurde sich an die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST) orientiert. In der wird ein Tumor, der nach einer Behandlung über 25 Prozent größer als zuvor ist, als progressiv krank (englisch: progressive disease (PD)) definiert. Ist der Tumor verändert geblieben wird er als „stable disease“ (SD) definiert. Eine partielle Ansprechrate ist erreicht, wenn mehr als 50 Prozent der Größe gesunken ist (PR). Wenn ein Tumor nach 4 bis 6 Behandlungen verschwunden ist, wird diese Ansprechrate als „pathologic complete response“ (pCR) definiert. Die Aktivität der Gene wurden neben anderen Verfahren mit der Echtzeit- PCR Methode analysiert und quantifiziert. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Elementares Jod hat zu einer Verringerung der Nebenwirkungen und der Tumorresistenz der adjuvanten Mittel geführt. Von den Patientinnen des Stadium II Tumors, die vor der Operation kein I₂ bekommen haben, haben fünf Patientinnen (45,5%) das Stadium nach den RECIST Kriterien „PD“ erreicht und sechs Patienten (54,5%) „SD“. In der Gruppe, die I₂ alleine vor der Operation bekommen hatten, hatten acht Frauen (66,7 %) „SD“ und die Größe von vier Tumoren (33,3%) vermindert mit einer Ansprechrate des „PR“. In der Gruppe der Stadium III Tumore, die mit dem neoadjuvanten Medikament alleine behandelt wurden, hatten im Vergleich eine signifikant schlechtere Ansprechrate im Vergleich zur Gruppe, die mit dem Medikament und I₂ behandelt wurden. Wurde elementares Jod verabreicht konnte unter anderem eine signifikant stärkere Aktivierung des Gens PPAR γ festgestellt werden. Zudem war die Rate der Tumorheilung nach 5 Jahren bei den mit I₂

behandelten Frauen vor und nach der OP signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe ohne die I₂ Gabe vor der OP (Moreno- Vega et al., 2019).

Zudem war das Ziel der Studie, *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for antitumoral effects of 6-iodolactone* (Studie 5) (Nava- Villalba et al., 2015), zu bestimmen, ob PPAR γ am gewebevermehrenden und apoptotischen Effekt der 6-Jodlaktone (6-IL) in den MCF-7 Brustkrebszellen beteiligt ist. Es wurde ein 6IL/PPAR γ Komplex mit einem PPAR γ Antagonisten (GW9662) blockiert. Zudem wurde das PPAR γ aus einer MCF-7 Zelllinie entfernt, um die PPAR γ Beteiligung berechnen zu können. Der apoptotische und der gewebevermehrende stoppende Effekt des 6-IL wurden mit Hilfe des blockierenden Stoffes (GW966) untersucht. Die Gen Aktivität wurde mit Hilfe der Echtzeit- PCR Methode quantifiziert. Die Apoptose wurde mit Hilfe eines „Apoptose assays“ erfasst, indem die Zellmembran der Zelle mit verschiedenen Stoffen markiert und Zellen gezählt wurden. Die Gewebevermehrung wurde mit dem „Trypan Blue dye-exclusion assay“ erfasst und quantifiziert. Bei der Untersuchung kam heraus, dass der stoppende Effekt der Gewebevermehrung und der Apoptose der 6-IL, eine Aktivierung des PPAR γ beteiligt ist (Nava- Villalba et al., 2015).

Die Studie, *Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts* (Studie 9) (Mendieta et al., 2019) untersuchte den Effekt vom elementaren Jod auf die Gewebevermehrung, Lebensfähigkeit und das eindringende Potenzial von MCF-7 und MDA-MB231 Brustkrebszellen. Die Untersuchung erfolgte in vitro und in vivo. Die Brustkrebszellkulturen der MCF-7 und MDA-MB231 wurden auf einem Nährboden entweder mit I₂ oder mit demineralisiertem Wasser zusammengeführt und untersucht (in vitro). Als Kontrollzellen wurden zudem gesunde MCF-12F Zellen mit und ohne I₂ behandelt. Um die Eindringende Stärke der Brustkrebszellen zu messen, wurden MDA-MB231 Zellen entweder auf einem Nährmedium mit I₂ oder demineralisiertem Wasser zusammengeführt. Eine in vivo Untersuchung erfolgte mit Mäusen. Den Mäusen wurde als sie sechs Wochen alt waren MCF-7 Zellen oder MDA-MB231 Brustkrebszellen implantiert. Nach 48h wurden die Mäuse randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt (10-12 Ratten pro Gruppe). Eine Gruppe bekam Wasser mit I₂ zugesetzt, die andere Gruppe Wasser ohne I₂. Die Mäuse wurden einmal pro Woche untersucht und das Tumorwachstum und Gewicht wurde dokumentiert. Nach 6 Wochen wurden die Mäuse getötet und die Tumore für die Untersuchung entnommen. Um die Immunantwort in den Mäusen nach der I₂ Gabe zu untersuchen wurden weitere Mäuse in zwei Gruppen geteilt (10 pro Gruppe) und entweder mit I₂ Wasser oder demineralisiertem Wasser versorgt. Danach wurden die Mäuse getötet und Blut wurde abgenommen. Die Ergebnisse wurden statistisch erfasst und die Gen Aktivität mit Hilfe der Echtzeit- PCR Methode quantifiziert. In vitro kam unter anderem heraus, dass in den MCF-7 Zellen die Gewebevermehrung bei 100 μ M I₂ signifikant stärker um 30% Prozent gehemmt worden ist. In der MCF-12F Zelllinie musste eine größere Menge des I₂ verabreicht werden, um Effekte zu erhalten (400 μ M (10%), (600 μ M (35%). Zudem war die Tumorgröße der mit I₂ behandelten Mäuse signifikant kleiner als die Tumorgröße der Gruppe ohne

I₂. In den beiden Versuchen (In vitro und vivo) wurde PPAR γ im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant stärker aktiviert (Mendieta et al., 2019).

4.3.2. Beleuchtung des Proteins Bax und des PARP-1 Enzyms

In einer der relevanten Studie wurde unter anderem die Aktivierung des Proteins Bax untersucht. Eine andere Studie untersuchte die Aktivierung des Enzyms PARP-1.

In der Studie, *Molecular Iodine Induces Caspase-independent Apoptosis in Human Breast Carcinoma Cells Involving the Mitochondria-mediated Pathway* (Studie 6) (Shrivastava et al., 2006) sollte der stoppende Effekt der Gewebeerneuerung durch die Apoptose, ausgelöst durch das elementare Jod untersucht werden. Es sollte herausgefunden werden welche Signalwege genau in der Apoptose nach der Gabe des I₂ involviert sind. Dazu wurden verschiedene Brustkrebszelllinien (in vitro) mit elementarem Jod zusammengeführt und die verschiedenen Signalwege wurden untersucht. Die Untersuchung fand mit einem Mikroskop statt (Shrivastava et al., 2006) Zudem wurden die Zellen mit der „Western Blot“ Methode untersucht, welche Proteine nachweisen soll. (Gressner & Gressner, 2019). Das Ergebnis zeigt die Aktivierung des Proteins „Bax“, während unter anderem das Enzym Caspase-3 unbeeinflusst blieb. Zudem kam heraus, dass die Schwefelgruppen des Gluthations, eine wichtige Rolle bei der Apoptose haben (Shrivastava et al., 2006). Das Gluthation ist ein körpereigenes Antioxidant des Körpers (Giblin, 2000, S.121).

Das Ziel der Studie, *Signaling pathways involved in the antiproliferative effect of molecular iodine in normal and tumoral breast cells: evidence that 6-iodolactone mediates apoptotic effects* (Studie 2) (Arroyo-Helguera et al., 2008) war die Wirkung vom elementarem Jod (I₂) und den 6-Jodlaktonen (6-IL) auf die Signalwege, die Apoptose und ein Stoppen des Zellzyklus auslösen, in Brustkrebszellen und Brustzellen, zu untersuchen. Es wurde zu den MCF-7 Brustkrebszellen und MCF-12F Brustzellen auf einem Nährboden I₂ oder 6-IL hinzugefügt und die Wirkung analysiert (in vitro). Dazu wurden verschiedene Konzentrationen vom I₂ verwendet und eine Kontrollzelllinie nicht behandelt. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von statistischen Programmen erfasst. Um die Apoptose zu quantifizieren wurde das „APO Percentage apoptosis assay“ verwendet, welches mit einer bestimmten Methode die Zellen markiert und zählt. Zudem wurden die Zellen mit Hilfe der „Western Blot Methode“ untersucht. Das Ergebnis zeigt, dass I₂ und 6-IL in beiden Zelllinien das Protein Bax und das Enzym PARP-1 von mehreren Signalwegen für die Apoptose und das Stoppen des Zellzyklus aktivieren. Es konnte herausgefunden werden, dass in MCF-12F Zellen eine signifikant höhere Konzentration des elementaren Jods erforderlich war, um den Signalweg (PARP-1) zu aktivieren. Zudem wurde in den MCF-12F Zellen im Vergleich zu den MCF-7 Zellen, nicht die gleiche Menge an Signalwegen aktiviert (Arroyo- Helguera et al., 2008).

4.3.3. Beleuchtung des Gens GGDD45A

In der Studie *Iodine Alters Gene Expression in the MCF7 Breast Cancer Cell Line: Evidence for an Anti-Estrogen effect of Iodine* (Studie 8) (Stoddard et al., 2008) sollte untersucht werden, welche Gene in MCF-7 Brustkrebszellen durch die Gabe der Lugolschen Lösung (5% I₂, 10 % KJ) aktiviert werden. Zusätzlich wurden die MCF-7 Zellen vor der Gabe mit der Lugolschen Lösung mit Östrogen behandelt, um auch dort die Gene zu untersuchen und den eventuellen Zusammenhang vom Jod (I₂ und KI) und Östrogen zu beschreiben. Die MCF-7 Zellen wurden mit Östrogen vermengt und daraufhin mit unterschiedlichen Konzentrationen der Lugolschen Lösung behandelt. Bei 5 mM der Lugolschen Lösung wurde die Gewebeerneuerung in den MCF-7 Zellen gehemmt. Bei der Menge von 1 mM blieben die Zellen unbeeinflusst. Als Kontrolle wurde eine Zelllinie nicht mit der Lugolschen Lösung behandelt, aber mit dem Östrogen vermengt. Daraufhin wurden die Gene der MCF-7 Zellen untersucht und mit Hilfe der Echtzeit-PCR Methode quantifiziert. Hinzu wurde die Gewebeerneuerung mit der „MTT proliferation assay“ erfasst. Es konnte festgestellt werden, dass durch die Lugolsche Lösung 29 Gene hoch reguliert und 14 Gene runter reguliert wurden. Das Gen GGDD45A wurde hoch reguliert. Zudem wurden sechs Gene, die eine Rolle beim Zellzyklus spielen und die Östrogenabhängigen Gene, runter reguliert. Auch das Gen GFRA1, welches bei dem Zellwachstum und der Zellvermehrung eine Rolle spielt, wurde durch die Lugolsche Lösung runter reguliert (Stoddard et al., 2008).

4.3.3. Tumorwachstum

Zwei der gesichteten Studien erforschten unter anderem das Wachstum der Brustkrebszellen nach der Gabe des elementaren Jods. Die genauen Signalwege für die Apoptose wurden nicht untersucht.

Die Studie, *Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone-iodine and Lugol's solution in different human carcinoma cell lines* (Studie 10) (Rösner et al., 2016) wollte untersuchen, welche Krebstherapie mit Jod am besten geeignet ist. Hierfür testeten sie verschiedene Krebszelllinien, unter anderem auch MCF-7 Zellen, und die Wirkung verschiedener Jodformen auf diese. Die MCF-7 Krebszellen wurden neben anderen Zelllinien sechs Tage lang auf einem Nährboden entweder mit 100µM KJ, 20µM I₂ oder einer Kombination aus (I₂ & KJ) kultiviert. Dabei kam heraus, dass in den MCF-7 Zellen die Aktivität der Gewebeerneuerung mit I₂ um 50% und die Kombination aus I₂ und KJ bis zu 55% reduziert ist. Verglichen wurde die Aktivität mit unbehandelten Zellen, die 100% darstellen. Der Gewebeerneuernde Effekt des I₂ wurde mit KJ erhöht. Zudem wurden MCF-7 Zellen mit Providon-Jod (PVP-I) und Lugolscher Lösung sechs Tage behandelt. Providon-Jod mit einer Menge von 20 bis 80 µM I₂ verminderte signifikant die Gewebeerneuerung um 75-85 %, im Vergleich zur unbehandelten Zelllinie. Die Lugolsche Lösung (20-80µM I₂ & 60-240 µM KJ) hemmte das Wachstum um 40 bis 60 %. Die Effekte sind dosisabhängig gewesen. Eine weitere Untersuchung wurde mit menschlichem Blut

durchgeführt, welches 30 Minuten lang mit I₂, Lugolscher Lösung und PVP-I behandelt wurde. Daraufhin wurde es zentrifugiert. Die Überstände des Blutes wurden 6 Tage lang mit MCF-7 Zellen auf einem Nährmedium kultiviert und anschließend untersucht. Das PVP-I wirkte dosisabhängig auf die MCF-7 Zellen. Das PVP-I (200µM I₂) verringerte die Aktivität der Gewebevermehrung um 71,6 %, das PVP-I (100µM I₂) um 63,1 % und das PVP-I (50 µM I₂) um 56,5 %. Die Lugolsche Lösung zeigte eine geringere Wirkung. Als Kontrollgruppe galt eine MCF-7 Zelllinie, die nicht behandelt wurde und mit 100 % Aktivität der Gewebevermehrung verglichen wurde (Rösner et al., 20016).

Auch In der Studie *The role of iodine and 6-iodolactone in growth and apoptosis of malignant thyroid epithelial cells and breast cancer cells* (Studie 7) (Gärtner, Rank &Ander, 2010) sollte der Apoptose und Gewebevermehrungsstoppende Effekt von Jodid (KJ= Kaliumjodid), elementarem Jod (I₂) und 6-Jodlaktonen (6-IL) auf Schilddrüsenzelllinien und den MCF-7 Brustkrebszellen verglichen werden. Um den Effekt auf die MCF-7 Zellen und Schilddrüsenzellen zu untersuchen, wurden mehrere Zellkulturen in verschiedenen Konzentrationen entweder mit KJ, I₂ oder 6-IL 24h Stunden lang auf einem Nährboden zusammengeführt. Eine Kontrollzellkultur blieb unbehandelt. Anschließend wurde die Zellteilungsrate und das Apoptose Vorkommen mit dem „mitochondrial potential Assay“ gemessen und die weiteren Ergebnisse statistisch erfasst. Das Ergebnis zeigt, dass die Wachstumsrate der Schilddrüsenkrebszellen vom KJ unbeeinflusst blieb, aber bei einer Menge von 100 bis 500 µM des I₂ die Wachstumsrate sich reduzierte. Die 6-IL verringerten die Wachstumsrate um 85 % mehr bei einer Menge von 5 und 10 µM in den Schilddrüsenzellen. In den MCF-7 Zellen wurde das Wachstum durch 100 µM des elementaren Jods von 100% auf 83% gehemmt. Das KJ hatte in den MCF-7 Zellen keine signifikante Wirkung auf die Wachstumsrate der Brustkrebszellen. Die 6-IL haben Dosis abhängig (1,5 und 10 µM) die Wachstumsrate der Brustkrebszellen von 100% auf 82% statistisch signifikant reduziert im Gegensatz zu den unbehandelten Zellen, welche sich weiter vermehrten. Das Wachstum wurde durch den Vorgang der Apoptose in den Zelllinien gehemmt. Die 6-IL haben in den Schilddrüsenkrebs- und Brustkrebszelllinie zu einer Apoptose geführt (Gärtner, Rank &Ander, 2010).

Die Studien haben gezeigt, welche Wirkung das elementare Jod auf Brustkrebszellen haben kann. Um die Forschungsfrage dieser Arbeit schlussendlich beantworten zu können, müssen zunächst die Stärken und Limitationen der Ergebnisse und der Methodik diskutiert werden. Diese müssen bei der Beantwortung der Forschungsfrage Beachtung finden.

5. Diskussion

Die angewendete systematische Literaturrecherche, sowie die anschließende qualitative Bewertung der Studien haben bedeutungsvolle Ergebnisse für die Beantwortung der Forschungsfrage dieser Arbeit geliefert. Elementares Jod scheint eine wichtige Rolle im menschlichen Körper und für die Brustdrüsen

zu haben. Zudem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Jod eine wesentliche Rolle im Zellzyklus einnehmen kann. Für die Beantwortung der Forschungsfrage ob elementares Jod eine Apoptose in Brustkrebszellen auslösen kann und eine Alternative zur Zytostatika Therapie darstellt, steht eine kritische Reflexion der Methodik und der Inhalte der Ergebnisse noch aus. Dafür wird zunächst die Methodik mit ihren Stärken und Schwächen kritisch betrachtet. Anschließend erfolgt die Reflexion der Ergebnisse.

5.1. Methodendiskussion

Um die Forschungsfrage zu beantworten wurde in dieser Arbeit eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Diese verfolgte einem eindeutigen und verständlichen Vorgehen und verdeutlichte die einzelnen Schritte der Recherche. Verständlich erfolgte auch die Erarbeitung der Schwerpunkte, der Suchstrategie und der Suchbegriffe anhand der wesentlichen Inhalte dieser Arbeit. Dennoch können in diesen Abläufen und bei der Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien subjektive kognitive Verzerrungen bestehen. Das Gütekriterium der Objektivität kann dadurch eingeschränkt sein und in dieser Arbeit nur teilweise erfüllt werden.

Aufgrund einer sehr ausführlichen Beschreibung der Schritte der systematischen Literaturrecherche wird das Gütekriterium der Reliabilität erfüllt. Daran beteiligt waren unter anderem das Aufzeigen der Kombinationen der Suchbegriffe, Operatoren und Schlagwörter. Zudem hat die qualitative Bewertung der Studien für Transparenz gesorgt.

In dieser Arbeit konnten mit Hilfe der systematischen Literaturrecherche relevante Studien ausfindig gemacht werden, die zur Beantwortung der Forschungsfrage beitragen. Hinzukommend wurden diese auf die Relevanz geprüft. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den verwendeten Datenbanken nicht alle relevanten Quellen ausfindig gemacht wurden. Zudem besteht die Wahrscheinlichkeit das relevante Quellen nicht beachtet wurden, die in anderen Datenbanken eventuell vorhanden sind. Ebenso wurde das Gütekriterium der Validität aufgrund fehlender Zugriffe auf Volltexte und einem Auswahlbias durch Verwendung frei verfügbarer Open Access Publikationen eingeschränkt erfüllt.

In zwei der ausgewählten Studien wurden anhand von Mäusen und Ratten Experimente durchgeführt, welche dennoch in die Auswahl miteingeschlossen wurden. Hier ist viel Spielraum gegeben, ob dieses ethisch vertretbar ist. Der Konflikt zwischen Tierschutz und wissenschaftlichem Interesse wird in dieser Arbeit nicht näher beleuchtet. Dennoch lässt sich die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Population und die statistischen haltbaren Ergebnisse diskutieren.

In tierexperimentellen Studien stehen in der Regel ausreichend Probanden zur Verfügung. Die relativ konstanten Rahmenbedingungen und die Gleichförmigkeit der Tiere führen zu statistisch relevanten Ergebnissen (Baur, Greschner & Schaaf, 1996, S.22). Da der Stoffwechsel und die Funktion der Organe beim Menschen und Tier sich ähneln, können gewonnene Erkenntnisse helfen ein Fundament für weitere Forschung zu schaffen. Dennoch sind Tiere komplexe Lebewesen, die sich neben vielen Übereinstimmungen vom Menschen unterscheiden. Die Übertragbarkeit aus Tierversuchen ist zudem auch nicht in der Richtlinie des Europäischen Rates zum Schutz für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere gelistet (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016, S. 47).

In dieser Arbeit wurden zudem in acht Studien anhand der humanen Mammakarzinom-Zelllinie MCF-7 einige Wirkungen auf den Zellzyklus untersucht. Außerdem wurden in vier Studien die 6-IL in vitro hergestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich hier um ein experimentelles Modell handelt, welches viele Faktoren, die in vivo einen Einfluss haben könnten, nicht berücksichtigen. Der Rückschluss auf die allgemeine Population ist dadurch eingeschränkt (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016, S.17). Dennoch konnten Erkenntnisse gewonnen werden, die die Rolle vom elementaren Jod (I₂) beim Auslösen einer Apoptose etwas näher beleuchten.

Die Zellkulturen und die Tierversuche gehören zur Grundlagenforschung. Das Ziel der Grundlagenforschung ist der Gewinn von Erkenntnissen und der Aufbereitung eines Fundaments für weitere Forschung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016, S. 17). Fundamentale Forschungsvorhaben können zuerst zur Aufklärung von Lebensvorgängen bei Tieren durchgeführt werden. Nachfolgend kann sich daraus ein medizinischer Nutzen entwickeln. Der Fortschritt der Medizin lässt sich nicht von der Grundlagenforschung trennen (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2016, S. 19). Aus diesem Grund sind die ausgewählten Studien, die auf Zellkulturen und Tierversuchen basieren für die Beantwortung der Forschungsfrage geeignet. Eine Studie der Arbeit ist in vivo durchgeführt. Da eine Studie für die Beantwortung der Forschungsfrage keine eindeutige Antwort liefert, wird in dieser Arbeit auf weitere in vivo Studien für die Forschung verwiesen.

5.2. Ergebnisdiskussion

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frauen (Groß-Gerau, 2006). Es gibt verschiedene Brustkrebstherapien wie unter anderem die Zytostatika Therapie. Diese kann viele Nebenwirkungen hervorrufen (Pleyer, 2017, S.31) und viele Forscher sind daran neue Therapiemöglichkeiten zu erforschen (Aigner, 2016, S.8). Der Vergleich zu den Japanern zeigt hingegen, eine viel geringere Inzidenz von Brustkrebs, aber auch eine viel größere Konsummenge von jodhaltigen Nahrungsmitteln (Groß-Gerau,2006). Auch die neusten Forschungen zeigen, dass in jeder Körperzelle Jod gebraucht wird. Vor allem die Brustdrüse kann sehr viel Jod speichern (Siedentopp, 2017). Zudem haben Forscher

herausgefunden, dass wenn Ratten und Menschen unter Jodmangel leiden, diese anfällig für Brustkrebs sind und Deformationen der Brust entwickeln (Venturi, 2001, S.380). Auf dieser Grundlage ist das Ziel dieser Arbeit die Wirkung vom elementaren Jod auf Brustkrebszellen zu untersuchen. Untersucht wird, ob eine Apoptose durch das elementare Jod in den Brustkrebszellen ausgelöst wird und einer Zytostatika Therapie eine Alternative bietet. Nachdem die Methode der Arbeit diskutiert wurde, werden die Ergebnisse zusammengefasst und eventuelle Schwachstellen diskutiert.

Um eine Apoptose in Brustkrebszellen auszulösen, können mehrere Signalwege aktiviert werden (Krammer, 2000). Ein Signalweg stellt die Aktivierung der Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptoren (PPAR) dar. PPAR kann zur Apoptose führen (Nunez- Anita et al., 2009). Die Studie *A Complex between 6-iodolactone and the peroxisome proliferator- activated receptor type gamma may mediate the antineoplastic effect of iodine in mammary cancer* (Nunez- Anita et al., 2009) zeigte deutlich, dass die 6-IL sich an PPAR binden und PPAR erhöht wurde. Die Daten bestätigen den Ansatz, dass die Verbindung von 6-IL/PPAR ein Teil des apoptotischen und gewebevermehrungsstoppenden antineoplastischen Effekts vom elementaren Jod ausmachen können (Nunez- Anita et al., 2009).

Zudem wurde in der Studie *Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator- activated receptors (PPAR)* (Aceves et al., 2009) ein Experiment mit Ratten durchgeführt. In dieser Studie sollte auch die Wirkung vom elementaren Jod auf Brustkrebszellen untersucht werden. Die Daten decken sich mit der vorherigen Studie. Das PPAR wurde signifikant stärker in der Gruppe unter Einfluss des I₂ aktiviert als in der Kontrollgruppe. Die Autoren der Studie empfehlen elementares Jod als ergänzende Therapie in der Brustkrebsbehandlung (Aceves et al., 2009). Aufgefallen ist, dass in dieser Studie Caspase-3, das Enzym, das eine Apoptose auslösen kann, gestiegen ist, jedoch die Studie *Molecular Iodine Induces Caspase-independent Apoptosis in Human Breast Carcinoma Cells Involving the Mitochondria- mediated Pathway* (Shrivastava et al., 2006) dieses widerlegt und das Enzym dort unbeeinflusst blieb. Für diese Arbeit hat die Unstimmigkeit jedoch nicht das Ergebnis dieser Arbeit beeinflusst.

Das PPAR wurde auch in der Studie, *Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy für Breast Cancer. Randomized Pilot Study* (Moreno- Vega et al., 2019) unter Einfluss des elementaren Jods aktiviert. Das Ziel der Studie war die Wirkung vom elementaren Jod alleine oder in Kombination mit neoadjuvanten Therapien, bei Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium (II+III) zu analysieren. Zudem hat I₂ zur effektiveren Behandlung des Tumors mit dem Medikament geführt, verringerte die Nebenwirkung und erhöhte die Heilungsrate der mit I₂ ergänzten behandelten Patienten. Die Autoren der Studie schlagen vor, im Rahmen einer Phase-III-Studie elementares Jod für die Brustkrebstherapie zu untersuchen (Moreno- Vega et al., 2019). Die Ergebnisse der Studie werden mit einbezogen, obwohl noch ein anderes Mittel neben dem Jod verabreicht wurde, da die Frauen vor der Operation nur I₂ erhielten. Dennoch ist die Stichprobe zu gering, um kein Confounding auszuschließen und eine externe Validität zu gewährleisten. Zudem wurde nicht genau beschrieben nach

welcher Klassifikation die Brustkrebsstadien eingeteilt wurden. Es wurde nur ein Stadium II und Stadium III erwähnt. Dieses hat aber die Untersuchung dieser Arbeit nicht beeinflusst.

In der Studie, *Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for antitumoral effects of 6-iodolactone* (Nava- Villalba et al., 2015), wurde bestätigt, dass der gewebevermehrungsstoppende und apoptotische Effekt der 6-IL eine Aktivierung des PPAR γ beteiligt ist. Der antitumorale Effekt des elementaren Jods ist auf die Aktivierung des PPAR γ mit Hilfe der 6-IL zu erklären (Nava- Villalba et al., 2015).

Die Studie, *Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts* (Mendieta et al., 2019) untersuchte in vitro und in vivo den Effekt vom elementaren Jod auf die Gewebevermehrung, Lebensfähigkeit und das eindringende Potenzial von Brustkrebszelllinien. In vitro kam unter anderem heraus, dass in den MCF-7 Zellen die Gewebevermehrung signifikant stärker gehemmt worden ist als in der Kontrollzelllinie. Zudem war die TumorgroÙe der mit I₂ behandelten Mäuse signifikant kleiner als die TumorgroÙe der Gruppe ohne I₂. In den beiden Versuchen (In vitro und vivo) wurde auch in dieser Studie das Enzym PPAR γ im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant stärker aktiviert und bestätigt, dass dieses zur Apoptose führt (Mendieta et al., 2019).

Weitere Signalwege, die zur Apoptose führen können, sind die Aktivierung des Proteins Bax (Shrivastava et al., 2006) und des Enzyms PARP-1 (Arroyo- Helguera et al., 2008).

Die Studie, *Molecular Iodine Induces Caspase-independent Apoptosis in Human Breast Carcinoma Cells Involving the Mitochondria-mediated Pathway* (Shrivastava et al., 2006) zeigt auf, dass nach der Gabe vom I₂ in verschiedenen Brustkrebszelllinien das Proteins „Bax“ aktiviert wird, während unter anderem das Enzym Caspase-3 unbeeinflusst blieb. Zudem kam heraus, dass die Schwefelgruppen des Gluthations, eine wichtige Rolle bei der Apoptose haben (Shrivastava et al., 2006). Die Unstimmigkeit der Caspase-3 Wirkung wurde schon erläutert, welche keinen Einfluss auf das Ergebnis dieser Arbeit darstellt.

Zudem untersuchte die Studie, *Signaling pathways involved in the antiproliferative effect of molecular iodine in normal and tumoral breast cells: evidence that 6-iodolactone mediates apoptotic effects* (Arroyo-Helguera et al., 2008) die Wirkung vom elementaren Jod (I₂) und den 6-Jodlaktonen (6-IL) auf die Apoptose Signalwege, in Brustkrebszellen und Brustzellen. Es wurde belegt, dass I₂ und 6-IL in beiden Zelllinien das Enzym PARP-1 und das Protein Bax aktivieren. Es konnte rausgefunden werden, dass in den gesunden MCF-12F Zellen eine signifikant höhere Konzentration des elementaren Jods erforderlich war, um den Signalweg PARP-1 zu aktivieren. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass im Tumorgewebe mehr Arachidonfettsäuren vorhanden sind als im gesunden Gewebe. Die Arachidonfettsäure geht eine Verbindung mit I₂ ein und wird zu 6-IL, welche die Signalwege zur Apoptose aktivieren (Arroyo- Helguera et al., 2008).

Auch die Aktivierung des Gens GADD45A kann eine Apoptose auslösen (Kleinsimon, 2018) und wurde in der Studie *Iodine Alters Gene Expression in the MC7 Breast Cancer Cell Line: Evidence for an Anti-Estrogen effect of Iodine* (Stoddard et al., 2008) nach der Gabe vom elementaren Jod in MCF-7 Zellen hoch reguliert. Zudem wurde das Gen GFRA1, welches bei dem Zellwachstum und der Zellvermehrung eine Rolle spielt, durch die Lugolsche Lösung runter reguliert (Stoddard et al., 2008).

In der Studie, *Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone- iodine and Lugol`s solution in different human carcinoma cell lines* (Rösner et al., 2016) wurde kein expliziter Signalweg untersucht, dennoch zeigen die Ergebnisse nach der Gabe vom elementaren Jod in MCF-7 Zellen eine signifikante Reduzierung der Gewebevermehrung im Vergleich zur Kontrollgruppe (Rösner et al., 2016).

Auch In der Studie *The role of iodine and 6-iodolactone in growth and apoptosis of malignant thyroid epithelial cells and breast cancer cells* (Gärtner, Rank &Ander, 2010) sollte der Apoptose und gewebevermehrungsstoppende Effekt von Jodid (KJ= Kaliumjodid), elementarem Jod (I₂) und 6-Jodlaktonen (6-IL) auf Schilddrüsenzelllinien und den MCF-7 Brustkrebszellen verglichen werden. Das Ergebnis zeigt, dass in den MCF-7 Zellen das Wachstum durch 100 µM des elementaren Jods von 100% auf 83% gehemmt wurde. Das KJ hatte in den MCF-7 Zellen keine signifikante Wirkung auf die Wachstumsrate der Brustkrebszellen. Die 6-IL haben Dosis abhängig die Wachstumsrate der Brustkrebszellen im Gegensatz zu den unbehandelten Zellen statistisch signifikant reduziert. Das Wachstum wurde durch den Vorgang der Apoptose in den Zelllinien gehemmt. Die 6-IL haben in den Brustkrebszelllinie zu einer Apoptose geführt (Gärtner, Rank &Ander, 2010) und bestätigen die vorherigen Ergebnisse.

In den Studien wurden verschiedene Assays verwendet, um die Apoptose oder Gewebevermehrung zu messen, zu zählen und zu quantifizieren. Die genauen Methoden wurden nicht bis ins Detail beleuchtet.

Die Lesenden sollten beachten, dass die Verfasserin dieser Arbeit kein Medizin- oder Biochemie Studium absolviert hat. Die genaue Analyse der Assays und deren Limitationen können eingeschränkt und mögliche Fehlerquellen nicht erfasst worden sein. Dennoch sind die Ergebnisse in den Studien sehr gut identifiziert worden und nachvollziehbar dargestellt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass elementares Jod in Brustkrebszellen eine Apoptose durch verschiedene Signalwege und Mechanismen auslösen kann.

Die gleiche Wirkung können auch Zytostatika auslösen, indem sie in den Zellzyklus eingreifen können (Pleyer, 2017, S.30).

Inwieweit jedoch die Ergebnisse dieser Arbeit auf die Bevölkerung übertragbar sind und elementares Jod eine Alternative zur Zytostatika Therapie darstellt, bleibt Aufgabe weiterer in vivo Studien dieses zu erforschen.

6. Fazit und Ausblick

Anhand der Durchführung der systematischen Literaturrecherche setzte sich diese Bachelorarbeit mit der Untersuchung von der Wirkung von Jod auf Brustkrebszellen auseinander. Es sollte herausgefunden werden, ob Jod eine Apoptose in Brustkrebszellen auslösen und eine Alternative zur Zytostatika Therapie darstellen kann. Die Ergebnisse der Recherche zeigen, dass elementares Jod in Brustkrebszellen eine Apoptose auslösen kann. Elementares Jod kann verschiedene Signalwege, die zur Apoptose führen aktivieren. Aufgrund der Verwendung von in vitro Experimenten, in dem größten Teil der gefundenen Studien, lassen sich Rückschlüsse auf die menschliche Bevölkerung schwer erschließen. In experimentellen Modellen werden Faktoren, die in vivo Einfluss haben können, nicht erfasst. Auch Ratten Experimente lassen schwer Rückschlüsse auf die allgemeine Population schließen, da diese Tiere komplexe Lebewesen sind, die sich neben vielen Übereinstimmungen vom Menschen unterscheiden.

Dennoch gehören Zellkulturen und die Tierversuche zur Grundlagenforschung. Das Ziel der Grundlagenforschung ist der Erkenntnisgewinn und Erarbeitung eines Fundaments für weitere Forschung. Es kann sich nachfolgend medizinischer Nutzen entwickeln. Eine Studie dieser Arbeit wurde in vivo durchgeführt und eröffnet weiteren Forschungsbedarf.

Inwieweit elementares Jod als Alternative für eine Zytostatika Therapie eingesetzt werden kann, sollte in weiteren in vivo Studien erforscht werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das Thema Jod in der Brustkrebstherapie weiterhin näher betrachtet werden sollte und viel Forschungspotenzial darstellt. Vor allem ist Brustkrebs ein bedeutendes Public Health Thema, denn sollte elementares Jod, wie die Ergebnisse zeigen, Einfluss auf Brustkrebszellen haben, sollte eventuell auch ein präventiver Einsatz vom elementaren Jod in der Brustkrebsprävention untersucht werden.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die Bachelorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, alle Ausführungen, die anderen Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, kenntlich gemacht sind und die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Fassung noch nicht Bestandteil einer Studien- oder Prüfungsleistung war.

Ort, Datum

Unterschrift

Literaturverzeichnis

Abraham, G. (2005). The Wolff-Chaikoff Effect: Crying Wolf?“. *The Original Internist*, Fall 2005, 112-118.

Abraham, G., Flechas, J., Hakala, J. (2002). Optimum Levels of Iodine for Greatest Mental and Physical Health. *The Original Internist*, 9, 5-18.

Aceves, C., Garcia-Solis, P., Arroyo-Helguera, O., Vega-Riveroll, L., Delgado, G., Anguiano, B. (2009). Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). *Molecular Cancer*, 8 (33). doi: :10.1186/1476-4598-8-33.

Aigner, K., Stephens, O. (2016). *Onkologie Basiswissen*. Berlin /Heidelberg: Springer Verlag.

Alves Peres, H., Foss, M., Regis Leira Pereira, L., Viana, M. (2017). An Update- The Role of Nutrients Crucial in the Infertility of Couples- New Insights for the Effects of iodine, Selenium, Omega 3 Fatty Acids and Magnesium. *Journal of Nutritional Health & Food Science*, (7), 1-6. doi: 10.15226/jnhfs.2017.001116.

Ander, B. (2011). Einfluss von 6- Jodlaktone im Vergleich zu Jod und Jodid auf die Proliferation von Mamma- und Schilddrüsen- Karzinom Zelllinien. Dissertation. Augsburg.

Arroyo-Helguera, O., Rojas, E., Delgado, E., Aceves, C. (2008). Signaling pathways involved in the antiproliferative effect of molecular iodine in normal and tumoral breast cells: evidence that 6-iodolactone mediates apoptotic effects. *Endocrine – Related Cancer*, 15, 1003- 1011.

Baur, E., Greschner, M., Schaaf, L. (1996). *Praktische Tipps für die Medizinische Doktorarbeit*. 3. Auflage. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag.

Blättner, B., Waller, H. (2018). *Gesundheitswissenschaft- Eine Einführung in Grundlagen, Theorie und Anwendung*. 6. Auflage. Stuttgart: Kohlhammer.

Blümle, A., Sow, D., Nothacker, M., Schaefer, C., Motschall, E., Boeker, M., Lang, B., Kopp, I., Meerpohl, J. (2019). *Manual, Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien*. Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Verfügbar unter: ÄZO und Partner — Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (aezq.de). Stand 17.12.21.

Brownstein, D. (2014). *Iodine: why you need it, why you can't live without it*. %. Auflage. Michigan: Medical Alternative Press.

Bundesinstitut für Risikobewertung (2021a). Jod. Jod - BfR (bund.de). Stand 19.12.21.

Bundesinstitut für Risikobewertung (2021b). Rückläufige Jodzufuhr in der Bevölkerung: Modellszenarien zur Verbesserung der Jodaufnahme. Rückläufige Jodzufuhr in der Bevölkerung: Modellszenarien zur Verbesserung der Jodaufnahme - Stellungnahme Nr. 005/2021 des BfR vom 9. Februar 2021 (bund.de). Stand 19.12.21.

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (2020). Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings. BMEL - Gesunde Ernährung - Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des Jodmonitorings. 19.12.21.

Charité Universitätsmedizin Berlin. (2021). Fächerverbund Frauenheilkunde. Informationen zu Brustkrebs. Wie häufig ist Brustkrebs?. Brustkrebs: Fächerverbund Frauenheilkunde - Charité – Universitätsmedizin Berlin (charite.de). Stand 19.12.2021.

Clinch, C. (2009). Fluoride interactions with iodine and iodide: implications of breast health. *Fluoride*, 42 (2), 75-87.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2016). Senatskommission für tierexperimentelle Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft-Tierversuche in der Forschung. Hachenburg.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2021). Jod. Jod - DGE. Stand 29.12.21.

Deutsches Krebsforschungszentrum (2019). Krebsforschung und klinische Studien, Ursachen von Krebs aufklären, Krebsdiagnose und Krebsbehandlung weiterentwickeln. Krebsforschung und klinische Studien: Übersicht (krebsinformationsdienst.de). Stand 19.12.21.

Deutsches Krebsforschungszentrum (2017). Brustkrebs. Das gesetzliche Früherkennungsprogramm auf Brustkrebs: Welche Untersuchungen gehören dazu? Brustkrebs: Früherkennung durch Abtasten und Mammographie (krebsinformationsdienst.de). Stand 19.12.21.

Deutsches Krebsforschungszentrum (2016). Brustkrebs- eine Einführung, Aufbau der weiblichen Brust. Brustkrebs: Anatomie, Häufigkeit, Tumorbiologie (krebsinformationsdienst.de). Stand 19.12.21.

Duden (2021a). In vitro. Duden | in vitro | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition, Herkunft. Stand 17.12.21.

Duden (2021b). In vivo. Duden | in vivo | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition, Herkunft. Stand 17.12.21.

Funahashi, H., Imai, T., Mase, T., Sekiya, M., Yokoi, K., Hayashi, H., Shibata, A., Hayashi, T., Nishikawa, M., Suda, N., Hibi, Y., Mizuno, Y., Tsukamura, K., Hayakawa, A., Tanuma, S. (2001). Seaweed prevents breast cancer?. *Japan Cancer Research*, 92 (5), 483-287. doi: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01119.x.

Gärtner, R., Rank, P., Ander, B. (2010). The role of iodine and 6-iodolactone in growth and apoptosis of malignant thyroid epithelial cells and breast cancer cells. *Hormones*, 9 (1), 60-66.

Giblin, F. (2000). Gluthatione: A Vital Lens Antioxidant. *Journal of ocular Pharmakology and therapeutics*, 16 (2), 121-135.

Gressner, A., Gressner, O. (2019). Western Blot. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 2505- 2506. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_367.

Groß- Gerau (2006) Schützt Jod für Brustkrebs?. Arbeitskreis Jodmangel. Schützt Jod vor Brustkrebs? (jodmangel.de). Stand 17.12.21.

Kauffmann, K., Kauffmann, S., Hoffmann, A., (2021). *Jod- das Standardwerk zum vergessenen Heilmittel- aktualisiert und mit 60 jodreichen Rezepten*. 3. Auflage. München: Riva Verlag.

Kleibel, V., Mayer, H. (2011). *Literaturrecherche für Gesundheitsberufe*. 2. Auflage. Wien: Facultas wuv.

Kleinsimon, S., Longmuss, R., Rolff, J., Jäger, S., Eggert., A., Delebinski, C., Seiffert, G. (2018). GADD45A and CDKN1A are involved in apoptosis and cell cycle modulatory effects of viscumTT with further inactivation of the STAT3 pathway. *Scientific Report*, 10,8 (1), 5750. doi: 10.1038/s41598-018-24075-x.

Krammer, P. (2000). Apoptose. *Deutsches Ärzteblatt*, 97 (25), A- 1752- A 1759.

Leitlinien Programm Onkologie (2021). Interdisziplinäre S3- Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.4.

LIVIO (o.J.). About Livio. LIVIVO - Help - About LIVIVO. Stand 19.12.21.

Ludwig-Maximilians- Universität München (ohne Jahr). Google Scholar. Google Scholar - Universitätsbibliothek der LMU - LMU München (uni-muenchen.de). Stand 17.12.21.

Lyn, P. (2008). Iodine: Deficiency and Therapeutic Considerations. *Alternative Medicine Review*, 13 (2), 116-127.

Mendieta, I., Nunez- Anita, R., Nava- Villalba, M., Zambrano- Estrada, X., Delgado- Gonzales, E., Anguiano, B., Aceves, C. (2019). Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts. *BMC Cancer*, 19 (261). doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5437-3>.

Miller, D. (2006). Extrathyroidal Benefits of Iodine. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 11 (4), 106-110.

Moreno- Vega, A., Vega- Riveroll, L., Ayala, T., Peralta, G., Torres Martel, J., Rojas, J., Mondragon, P., Dominguez, A., Obaldia, R., AVECILLA- Guerrero, C., Anguiano, B., Delgado- Gonzales, E., Zambrano- Estrada, X., Cuenca- Mico, O., de la Puente Flores, O., Varela- Echavarria, A., Aceves, C. (2019). Adjuvant Effect of Molecular Iodine in Conventional Chemotherapy für Breast Cancer. Randomized Pilot Study. *Nutrients*, 11, 1623. doi: 10.3390/nu11071623.

Nava- Villalba, M., Nunez- Anita, R., Bontempo, A., Aceves, C. (2015). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for antitumoral effects of 6- iodolactone. *Molecular Cancer*, 14 (168). doi: 10.1186/s12943-015-0436-8.

Nunez-Anita, R., Arroyo- Helguera, O., Cajero- Juarez, M., Lopez- Bojorquez, L., Aceves, C. (2009). A Complex between 6-iodolactone and the peroxisome proliferator-activated receptor type gamma may mediate the antineoplastic effect of iodine in mammary cancer. *Prostaglandins & other Lipid Mediators*, 89, 34-42.

Pleyer, C. (2017). 2. Auflage. Onkologie- Verstehen- Wissen- Pflegen. München: Elsevier Verlag.

Rachel, T., Baumann, M., Hallek, M., Maar, C., Brenner, H., Ortmann, O., Weiss, S., Benninghof, K. (2021). Die Krebsforschung in Deutschland voranbringen, Aktueller Stand der Arbeitsgruppen der Nationalen Dekade gegen Krebs. *Forum*, (36), 127- 132. doi: <https://doi.org/10.1007/s12312-021-00898-0>.

Robert Koch Institut (2021). Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs (Mammakarzinom). Krebs - Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten - Brustkrebs (Mammakarzinom) (krebsdaten.de). Stand 19.12.21.

Roman, A., (2006). Erhöhung des Genomschadens in der humanen Brustkrebszelllinie MCF-7 durch die Induktion vermehrter Zellproliferation. Dissertation, Würzburg.

Rösner, H., Möller, W., Gröbner, S., Torremante, P. (2016). Antiproliferative/cytotoxic effects of molecular iodine, povidone- iodine and Lugol`s solution in different human carcinoma cell lines. *Onkology Letters*, 12, 2195-2162.doi: 10.3892/ol.2016.4811.

Shrivastava, A., Tiwari, M., Sinha, R., Kumar, A., Balapure, A., Bajpai, V., Sharma, R., Mitra, K., Tandon, A., Godbole, M. (2006). Molecular Iodine Induces Caspase-independent Apoptosis in Human Breast Carcinoma Cells Involving the Mitochondria- mediated Pathway. *The Journal of Biological chemistry*, 281 (28), 19762- 19771.

Siedentopp, U. (2017). Integrative Ernährungstherapie bei Schilddrüsenerkrankungen. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur*, (60), 44-48.

Stoddard, F., Brooks, A., Eskin, B, Johannes, G. (2008). Iodine Alters Gene Expression in the MC7 Breast Cancer Cell Line: Evidence for an Anti- Estrogen effect of Iodine. *International Journal of Medical Sciences*, 5 (4), 189- 196.

Thiele, S. (2018). Untersuchung zur Rolle des Transkriptions Fra-2 in der Mammakarzinom - Zelllinie MCF-7. Dissertation. Hamburg.

Venturi, S. (2001). Is there a role of breast diseases?. *The Breast*, 10, 378-382. doi:10.1054/brst.2000.0267.

Zentrum für Humangenetik und Laboratiumsdiagnostik (MVZ). (2021). Real- Time PCR. Real-Time PCR (medizinische-genetik.de). Stand 17.12.21.

Ziegler, A., Antes, G., König, I. (2011). Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta- Analysen: Das Prisma- Statement. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136 (8), 9-15.doi: 10.1055/s-0031-1272978.