

MSM

(Methylsulfonylmethan)

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung	4
2. Schwefel, ein zentraler Baustein des Körpers	5
2.1. Schwefelhaltige Nahrungsmittel	5
2.2. Schwefelspender Methylsulfonylmethan	5
3. Wirkungsmechanismus (Untersuchungen ausserhalb des Organismus)	6
3.1. Antientzündliche Wirkung	6
3.2. Antioxidative Wirkung	6
3.3. Antikanzerogene Wirkung	6
3.4. Wirkung auf den Knochenstoffwechsel	7
3.5. Wirkverstärkender Effekt	7
4. Humanpharmakologische Untersuchungen bei sportlicher Belastung	7
4.1. Plausibilität der Wirkung	7
4.2. MSM-Monotherapie bei sportlicher Belastung	7
5. Tierexperimentelle und klinische Studien	7
5.1. bei Erkrankungen des Bewegungsapparats	7
5.1.1. Tierversuche	7
5.1.2. MSM-Monotherapie bei Arthrose	8
5.1.3. MSM-Kombinationstherapien bei verschiedenen Beschwerden	9
5.1.4. MSM-Kombination mit Chondroitinsulfat, Glucosaminhydrochlorid und Natriumhyaluronat	9
5.1.5. MSM-Kombination mit Glucosamin, Chondroitinsulfat, Guava-Blattextrakt und Vitamin D	9
5.1.6. MSM-Kombination mit Glucosamin, Chondroitinsulfat, Boswellia- und Weidenrindenextrakt	10
5.1.7. MSM-Kombination mit Sternumkollagen, Cetylmyristoleat, Lipase, Vitamin C und Bromelain	10
5.1.8. bei Rückenschmerzen	10
5.1.9. bei Tendopathie der Achillessehne	10
5.1.10. nach Schulter-OP	10
5.2. bei Autoimmunerkrankungen	10
5.2.1. Tierversuch	10
5.2.2. MSM-Monotherapie bei allergischer Rhinitis	11

5.3.	Schwefelzufuhr bei Patienten mit AIDS	11
5.4.	bei entzündlichen Haut-Erkrankungen	11
5.4.1.	Tierversuch	11
5.4.2.	MSM-Kombination bei Rosacea	11
5.5.	bei Hämorrhoiden	11
5.6.	bei interstitieller Zystitis	11
5.7.	weitere tierexperimentelle Untersuchungen	11
5.7.1.	bei experimentell erzeugten Krebskrankheiten	11
5.7.2.	bei Stoffwechselstörungen	12
5.7.3.	bei Organschäden durch Schadstoffe	12
5.7.4.	bei entzündlicher Darmerkrankung	13
6.	Dosierung	13
7.	Toxikologische Untersuchungen	13
8.	Unerwünschte Wirkungen	13
9.	Kontraindikationen	13
10.	Literatur	14

1. Zusammenfassung

Schwefel ist ein essentieller Bestandteil des Körpers. Obwohl mit der Nahrung ausreichend Schwefelspender aufgenommen werden, besteht in bestimmten Situationen (z.B. extremer Sport, Erkrankungen) ein erhöhter Bedarf an der Zufuhr von Schwefel. Methylsulfonylmethan (MSM) ist ein Schwefelspender aus der Nahrung. Es wird schnell resorbiert und wieder vollständig ausgeschieden. Untersuchungen ausserhalb des Organismus weisen auf eine antientzündliche, antioxidative, antikanzerogene und auf eine den Knochenstoffwechsel stimulierende Wirkung hin. Lokal aufgetragen, kann MSM die Penetration anderer Arzneimittel durch die Haut beschleunigen (sog. Drug-Enhancer). Drei humanpharmakologische Untersuchungen unter sportlicher Belastung weisen auf eine Senkung des oxidativen Stresses unter MSM-Zufuhr hin.

Tierversuche bestätigen die Plausibilität der Anwendung von MSM bei altersbedingter Arthrose oder experimentell erzeugter Arthrose oder Arthritis. MSM wurde bei Erkrankungen des Bewegungsapparats als Monotherapie oder als Kombinationstherapie eingesetzt. Die klinischen Studien weisen auf eine Besserung der Beschwerden, besonders in Kombination mit anderen Antiarthrose-Präparaten hin.

Je eine vielversprechende Untersuchung liegt zur oralen Behandlung bei allergischer Rhinitis und bei Patienten mit AIDS vor. Vielversprechend ist auch die lokale Anwendung von MSM bei Rosacea und Hämorrhoiden und die Instillation von MSM in die Blase bei interstitieller Zystitis. Obwohl klinische Studien noch fehlen, weisen Tierversuche auf einen erfolgsversprechenden Einsatz bei Krebskrankheiten, Zuckerkrankheit und hohen Blutfetten hin. Tierversuche weisen auch auf die organschützende Wirkung des MSM nach Gabe von Schadstoffen und auf eine Besserung bei experimentell erzeugter Darmentzündung hin. Doch sollte vor dem Einsatz bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen die Verträglichkeit der Schwefelverbindung geprüft werden.

Empirisch wurden meist bis zu 6 g MSM pro Tag eingesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf eine toxische Wirkung von MSM. Nur gelegentlich kommt es zum Auftreten unerwünschter Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und/oder die Haut. Selten kommt es zum Auftreten eines Glaukoms durch den Schwefel. Kontraindikationen: ein Mangel an Molybdän oder ein angeborener Mangel des Enzyms, welches Sulfit abbaut.

2. Schwefel, ein zentraler Baustein des Körpers

Der Mineralstoff Schwefel ist für den Körper essentiell. Bezogen auf das Körpergewicht in Prozent, steht der Gehalt an Schwefel auf Platz Nr. 3 und in der Muttermilch auf Platz 6. Der tägliche Schwefelbedarf beträgt etwa 13 bis 25 mg/kg. Ein 70 kg schwerer Patient muss daher mindestens 910 mg Schwefel pro Tag zuführen. Kinder und vor allem Kleinkinder haben einen sehr viel höheren Schwefelbedarf (NN, 2003). Zu den schwefelhaltigen Aminosäuren zählen Methionin, Cystein, Cystin, Homocystein, Homocystin und Taurin. Ausser den Vitaminen Thiamin und Biotin werden fast alle schwefelhaltigen Substanzen im Körper wie alpha-Liponsäure, Coenzym A, Glutathion, Fibrinogen, Chondroitinsulfat etc. aus der Aminosäure Methionin gebildet (Parcell, 2002).

Tierisches Eiweiss enthält mehr schwefelhaltige Aminosäuren als pflanzliches Eiweiss, weshalb Veganer auf eine ausgeglichene Schwefelbilanz achten müssen. Ein erhöhter Bedarf an schwefelhaltigen Nahrungsmitteln besteht ausser bei veganen Athleten auch bei Kindern, bei fortgeschrittenen Erkrankungen oder bei einer proteinarmen Ernährung (Parcell, 2002).

Im späten Mittelalter wurden Schwefelverbindungen dazu verwendet, um Nahrungsmittel haltbar zu machen. Auch heute noch werden Schwefeldioxid (schweflige Säure, E 220) und dessen Salze, die Sulfite (E 221–228), als Antioxidations- und Konservierungsmittel genutzt. Geschwefelt werden z. B. Trockenobst, Wein, Fruchtsäfte oder Kartoffelgerichte. Eine Überversorgung mit Schwefel äussert sich vor allem durch Übelkeit und Kopfschmerzen. Massive Überdosierungen können tödlich sein (Chao, 1993).

2.1. Schwefelhaltige Nahrungsmittel

Bei ausgewogener Ernährung ist ein Mangel an Schwefel nicht zu erwarten. Schwefel findet sich u.a. in Eiern, Milch, Fisch und Fleisch, in Knoblauch, Zwiebeln und Brokkoli, aber auch in Mais, Sonnenblumenkernen, Schokolade, Cashewnüssen, Walnüssen, Mandeln und Sesamkernen (Parcell, 2002).

Methylsulfonylmethan (MSM), auch als Dimethylsulfon bezeichnet, ist ebenfalls eine organische Schwefelverbindung, die in vielen tierischen und pflanzlichen Organismen vorkommt und so ein natürlicher Bestandteil der menschlichen Ernährung ist. Der MSM-Gehalt in Kuhmilch beträgt 3,3 ppm (parts per million), in Kaffee 1,6 ppm, in Tomaten 0,86 ppm, im Tee 0,3 ppm und im Bier 0,18 ppm (NN, 2003).

2.2. Schwefelspender Methylsulfonylmethan

MSM ist eine weisse, geruchlose, etwas bitter schmeckende, kristalline Substanz, die 34% Schwefel enthält. MSM unterscheidet sich vom synthetisch hergestellten Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) durch ein zusätzlich gebundenes Sauerstoffatom am Schwefelatom, ist sozusagen der oxidierte Metabolit von DMSO. DMSO wurde 1963 als Beiprodukt der Holzindustrie identifiziert. Es wird in der Leber über Cytochrom P450 zu MSM metabolisiert und dann mit dem Harn ausgeschieden.

Die Zufuhr von MSM, DMSO und Glucosamin reflektiert sich in erhöhten Schwefelkonzentrationen im Blut. Nach Einnahme von 1 bis 3 g pro Tag passiert MSM die Blut-Hirn-Schranke und ist gleichermassen in der grauen wie weissen Substanz nachweisbar. Die Auswasch-Halbwertszeit betrug 7,5 Tage. Zu unerwünschten zentralen Wirkungen kam es dadurch nicht (Lin et al., 2001). Im Protonenmagnetresonanzspektrum ist nach Einnahme von MSM eine Resonanz nachweisbar, die nicht mit pathologischen Veränderungen zu verwechseln ist (Willemsen et al., 2006, Cecil et al., 2002, Rogovin, 2002).

Bei einem Versuch an Meerschweinchen, die radioaktiv markiertes MSM erhalten hatten, konnte nachgewiesen werden, dass etwa 1% des markierten Schwefels in Methionin und Cystein eingebaut und dass der grösste Teil des MSM renal ausgeschieden wurde. Im Stuhl konnte MSM nicht nachgewiesen werden (Richmond, 1986). Bei Ratten wurde radioaktiv markiertes MSM nach oraler Gabe schnell resorbiert und vollständig eliminiert (etwa 86% über die Nieren und etwa 3% mit dem Stuhl). Zwei Stunden nach der Verabreichung war in keinem Gewebe mehr Radioaktivität nachweisbar (Magnuson et al., 2007).

3. Wirkungsmechanismus (Untersuchungen ausserhalb des Organismus)

3.1. Antientzündliche Wirkung

MSM hemmt verschiedene Botenstoffe der Entzündung, z.B. die der Inflammasome, die u.a. die Sekretion von Interleukin (IL)-1 β stimulieren (Ahn et al., 2015). In isolierten Makrophagen wurde die Lipopolysaccharid (LPS)-stimulierte Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Prostaglandin E2 gehemmt sowie die stimulierte Freisetzung von Interleukin (IL)-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α .

Im Detail wurde die Translokation der p65-Untereinheit von Nuklearfaktor (NF) κ B zum Zellkern gehemmt, so dass der Inhibitor des NF κ B aktiviert wurde (Kim et al., 2009). Auf molekularer Ebene hemmt MSM auch die durch LPS bzw. Interferon- γ ausgelöste Apoptose in isolierten Makrophagen über verschiedene Signalwege: p53, Bax, Bcl-2, Cytochrom c und PARP-Proteine (an der DNA-Reparatur beteiligter Enzyme) (Karabay et al., 2014).

3.2. Antioxidative Wirkung

MSM hemmt die Bildung freier Sauerstoffradikale (Ahn et al., 2015). Das HIV-1 Tat-Protein ist massgeblich an der Abnahme der kognitiven Funktionen bei AIDS beteiligt. MSM verhinderte die HIV-1 Tat-induzierte Reduktion von reduziertem Glutathion und erhöhte das oxidierte Glutathion. Ausserdem erhöhte MSM die Tat-induzierte Reduktion der nuklearen Translokation des «Nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2)», eines Schlüssel-Promoters der antioxidativen Aktivität. Dies weist darauf hin, dass MSM den durch HIV-1 Tat vermittelten oxidativen Stress auf die Neuronen aufheben kann (Kim et al., 2015).

3.3. Antikancerogene Wirkung

MSM induzierte bei HCT-116 Colon-Karzinomzellen eine Apoptose unabhängig vom p53-Status (dem sog. Wächter des Genoms). Da der Transkriptionsfaktor, der Gen-Schäden repariert, bei mehr als 50% der Tumoren defekt ist, weist die p53-unabhängige Induktion der Apoptose auf einen alternativen Weg der Tumorbehandlung hin. Dies vor allem, weil MSM das apoptotische Protein Bim direkt hemmt (Karabay et al., 2016). MSM hemmt dosisabhängig das Wachstum drei verschiedener Lebertumorzellen (HepG2, Huh7-Mock und Huh7-H-ras). Dies ging mit Apoptose und einer Reduktion der Zellzahl einher sowie mit einem Anstieg der Caspase-8, Caspase-3 und PARP-Spaltung. Die Bcl-2-Aktivität hatte signifikant abgenommen (Kim et al., 2014). Auch das Wachstum von Krebszellen aus dem Magen (AGS) und der Speiseröhre (KYSE-30) wurde durch gesteigerte Apoptose und Zellzyklusarrest gehemmt.

Die Lebensfähigkeit von Brustkrebszellen nahm unter MSM dosisabhängig ab. MSM unterdrückte die Phosphorylierung der Transkriptionsfaktoren STAT3 und STAT5b, die Expression der Botenstoffe der Tumorprogression IGF-1R, HIF-1 α , VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), BrK, und p-IGF-1R und hemmt bei rezeptorpositiven Zellen die Expression von dreifach negativen Rezeptoren (der Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren – diese Krebszellen sprechen nicht auf Hormone oder Herceptin an). MSM hemmt die DNA-Bindungsaktivität von STAT5b und STAT3 an den entsprechenden Genen. Darüber hinaus hemmt MSM die relative Luciferase-Aktivität, die die STAT5b/IGF-1R, STAT5b/HSP90 α und STAT3/VEGF-Interaktionen reguliert (Lim et al., 2012). Bei aggressiven, östrogen-negativen Brustkrebszellen förderte MSM nicht die Apoptosebildung (d.h. MSM tötete die Zellen nicht ab), sondern MSM hemmt die Proliferation, die DNA-Synthese, die Migration über extrazelluläre Matrix und hemmt die Ausbildung des Metastasen-Phänotyps (Caron et al., 2013a). MSM hemmt die Expression der Markerproteine HCAM und OCT3/4 bei zwei verschiedenen Brustkrebszellen. Die Proteine sind ein Indikator für rasches Wachstum und Metastasierung. Die Krebszellen wie normale Zellen aus der Brust blieben unter einer 90tägigen Behandlung mit MSM unverändert lebensfähig (Caron et al., 2013b).

Herceptin wird zur Behandlung bei HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)-positivem Krebs-erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Da Herceptin sehr teuer ist, könnte MSM, das die Proliferation der östrogen- und HER2-positiven Brustkrebszellen dosisabhängig hemmt, eine alternative Behandlung sein. Auf molekularer Ebene hemmt MSM über den Signaltransduktor und Transkriptions-Aktivator 5B die Expression von HER2 (Kang et al., 2016).

Zusammen mit dem Tyrosinkinasehemmer AG490 hemmt MSM die VEGF mRNA-Expression und die anderer Zytokine, die das Wachstum und die Metastasierung von Blasenkrebszellen beeinflussen (Joung et al., 2014).

3.4. Wirkung auf den Knochenstoffwechsel

MSM stimulierte mesenchymale Stammzellen zur Osteoblastendifferenzierung (Kim et al., 2016). Auf molekularer Ebene stimulierte MSM die Expression knochenaufbauender Marker-Gene und die Mineralisierung mesenchymaler Stammzellen (Joung et al., 2012). Eine Kombination aus MSM mit Glucosaminsulfat, Extrakt aus der schwarzen Johannisbeere und Silicium verbesserte bei isolierten Hefezellen die Funktion der Mitochondrien und der anaeroben Glykolyse. Die Autoren vermuteten, dass MSM auch bei Arthrose über diesen Mechanismus seine Wirkung entfaltet (Dillemans et al., 2008).

3.5. Wirkverstärkender Effekt

MSM fungierte nach lokaler Applikation auf die Kornea von Ratten als «Drug-Enhancer» für EDTA (Zhang et al., 2009). Es ist wahrscheinlich, dass auch die Resorption anderer Arzneimittel über die Haut durch MSM beschleunigt werden kann.

4. Humanpharmakologische Untersuchungen bei sportlicher Belastung

4.1. Plausibilität der Wirkung

Bei extremem Sport kommt es zu Mikrotraumen und zur vermehrten Sulfatausscheidung über den Harn. Eine unzureichende Schwefelzufuhr führt so zu einer proinflammatorischen Situation. Die Zufuhr von MSM trägt zur Senkung der oxidativen Stressbelastung bei (Parcell, 2002). Die durchgeführten Studien weisen auf eine Besserung der Stoffwechselsituation und auch der Arbeitsbelastung hin.

4.2. MSM-Monotherapie bei sportlicher Belastung

Die Gabe von 3 g MSM pro Tag über 28 Tage hemmte den Anstieg der durch 100 Knie-Extensionsübungen ausgelösten, *ex vivo in-vitro* mit LPS stimulierten Freisetzung von (IL)-1 β . Nach den Übungen blieb die LPS-stimulierte Freisetzung der Zytokine in der Placebogruppe reduziert, während in der MSM-Gruppe IL-6 und TNF- α anstiegen. Die proinflammatorischen Zytokine nahmen unter der MSM-Gabe geringfügig ab, während nach der Übung IL-10 anstieg. Die Autoren interpretierten das Ergebnis dahingehend, dass die Knie-Übungen eine Entzündungsreaktion auslösen und dass MSM diese Entzündungsreaktion dämpft (Van der Merwe und Bloomer, 2016).

Einzelgaben von 50 oder 100 mg MSM pro kg hemmten bei gesunden jungen Männern einige (aber nicht alle) Parameter des oxidativen Stress nach Belastung (standardisiertes Laufen). So stieg die antioxidative Kapazität im Plasma an, aber nicht die von Glutathion (Nakhostin-Roohi et al., 2011, 2013).

Bei 8 gesunden Männern, die sich weniger als 150 Minuten pro Woche sportlich betätigten, wurden vor und nach der Gabe von MSM ein standardisiertes Training durchgeführt. 3 bzw. 1,5 g MSM pro Tag wurde über 30 Tage eingenommen. Nach Einnahme von 3 g MSM pro Tag waren der Muskelkater und die Müdigkeit geringer als nach 1,5 g MSM pro Tag. Die antioxidative Kapazität im Plasma stieg nach Einnahme von 3 g MSM pro Tag an, während die Homocystein-Konzentration unter Einnahme beider MSM-Dosen abnahm. Das Glutathion im Serum und die Arbeitsbelastung wurden durch MSM nicht beeinflusst (Kalman et al. 2012).

5. Tierexperimentelle und klinische Studien

5.1. bei Erkrankungen des Bewegungsapparats

Bei entzündlichen Gelenkserkrankungen enthält der Knorpel verglichen mit normalem Knorpel nur etwa ein Drittel an schwefelhaltigen Substanzen (Rizzo et al., 1995). Tierversuche bestätigen die Plausibilität der Anwendung von MSM bei altersbedingter Arthrose oder experimentell erzeugter Arthrose oder Arthritis. MSM wurde bei Erkrankungen des Bewegungsapparats als Monotherapie oder als Kombinationstherapie eingesetzt. Die klinischen Studien weisen auf eine Besserung der Beschwerden hin, besonders in Kombination mit anderen Antiarthrose-Präparaten.

5.1.1. Tierversuche

In einer randomisierten, einfachblinden Studie erhielten 24 alte Pferde (mittleres Alter 29 Jahre) über 3 Monate entweder ein Kombinationspräparat aus Glucosamin, Chondroitinsulfat und MSM oder ein Placebo. Die Kombination hatte zwar keinen Einfluss auf die Gang-Steifheit der Pferde, besserte aber andere Parameter wie Schrittlänge (Hauptzielparameter), karpale Flexion, Bewegungsumfang der vorderen Fessel und der Fusswurzel (Nebenzielkriterien) beim standardisierten Laufen (Higler et al. 2014).

Bei Ratten wurde durch Injektion von Formalin eine Kniegelenksschädigung ausgelöst, die anschliessend mit Kombination 1 aus MSM mit Glucosaminhydrochlorid, Chondroitinsulfat, Teufelskrallenwurzelextrakt (standardisiert auf 3% Harpagosid) und Bromelain oder Kombination 2 aus MSM mit Glucosaminhydrochlorid und Chondroitinsulfat behandelt wurde. Als Kontrolle dienten formalingeschädigte unbehandelte Ratten. Kombination 1 war histopathologisch und gemessen an Serumparametern der Entzündung den anderen Behandlungen überlegen (Ucuncu et al., 2015).

Genveränderte Ratten und Mäuse mit Arthrose erhielten im Alter von 6 Wochen (Ratten) bzw. 10 Wochen (Mäuse) eine therapeutische Dosis MSM (0,06 g/kg) oder die 10 bzw. 100fache Dosis. Eine 4-wöchige Behandlung bei den Ratten blieb ohne Wirkung auf die Arthrose. Unter der hohen Dosis atrophierten Leber und Milz und das Körpergewicht nahm ab. Bei den Mäusen kam es unter der 13-wöchigen Behandlung zu einer dosisabhängigen Besserung der Arthrose (Ezaki et al., 2013).

Im Rattenmodell der akuten und chronischen rheumatoiden Arthritis war die Kombination aus MSM mit Chondroitinsulfat und Glucosamin gemessen an den Rheuma-Markern Anti-CCP2, C-reaktives Protein und dem Rheumafaktor einem Extrakt aus Echinacea überlegen (Arafa et al., 2013).

5.1.2. MSM-Monotherapie bei Arthrose

In eine randomisierte Doppelblindstudie wurden 50 Patienten mit Kniearthrose (entsprechend der ACR-Kriterien) aufgenommen und über 12 Wochen entweder 3 mal täglich mit 1125 mg MSM oder Plazebo behandelt. Die Intention-to-treat-Auswertung ergab, dass MSM die Schmerzen und die Funktion signifikant besserte. Aber es bleibt einer weiteren Untersuchung vorbehalten, das Ausmass der Besserung zu quantifizieren (Debbi et al., 2011).

In einer Pilotstudie erhielten 50 Patienten mit Kniearthrose randomisiert und doppelblind über 12 Wochen entweder 2 mal täglich 3 g MSM oder Plazebo. Unter der MSM-Behandlung nahmen die Komponenten Schmerz und Funktionseinschränkung gemessen am WOMAC-Instrument signifikant ab (siehe Abb. 1 und 2). Die Komponente Steifigkeit blieb unbeeinflusst und auch der Gesamt-Score des WOMAC. Gemessen am Instrument der Lebensqualität SF-36 nahmen die körperlichen Aktivitäten unter der MSM-Behandlung zu (Kim et al., 2006).

118 Patienten mit geringer bis mässiger Arthrose erhielten über 12 Wochen randomisiert entweder 1500 mg MSM, 1500 mg Glucosamin oder die Kombination 1500 mg MSM plus 1500 mg Glucosamin. Zielkriterien umfassten die Indizes Schmerz, Schwellung und Lequesne, den aktuellen Schmerz gemessen an einer visuellen Analogskala, die 15 Meter-Gehzeit sowie den Verbrauch der Rescue-Medikation. Die Kombination MSM plus Glucosamin war den Einzelgaben von MSM und Glucosamin in allen Parametern überlegen (Usha et al., 2004).

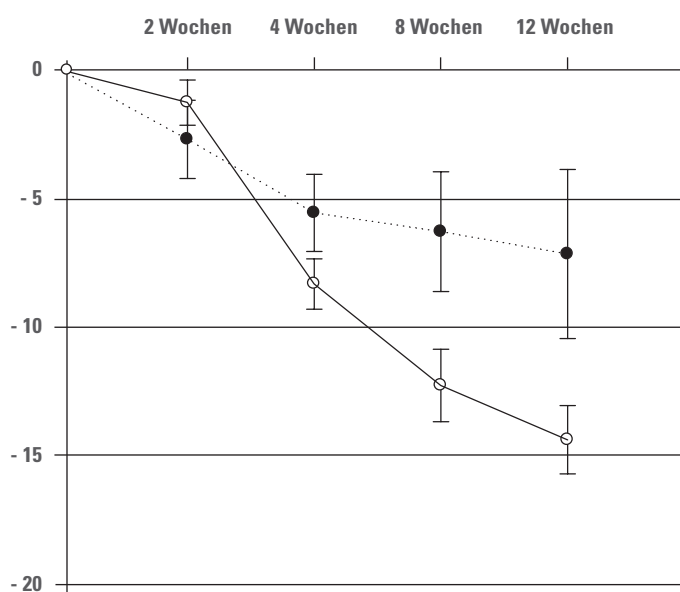


Abb. 1

Besserung der Komponente Schmerz des WOMAC-Instruments (mm) unter der Behandlung mit●..... Plazebo und —○— MSM (modifiziert nach Kim et al., 2006)

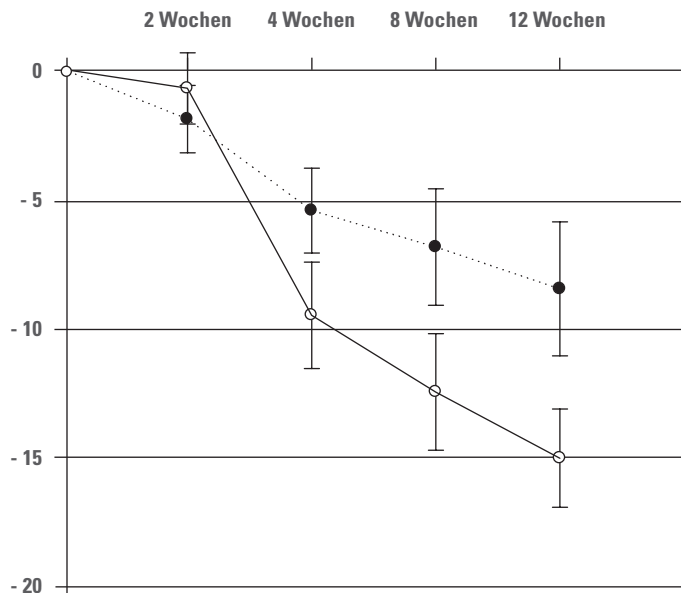


Abb. 2

Besserung der Komponente Funktionseinschränkung des WOMAC-Instruments (mm) unter der Behandlung mit●..... Plazebo und —○— MSM (modifiziert nach Kim et al., 2006)

5.1.3. MSM-Kombinationstherapien bei verschiedenen Beschwerden

120 Patienten mit Gonarthrose erhielten über 60 Tage entweder 5 g MSM plus 7,2 mg Boswelliasäure (BA) oder 1500 mg Glucosaminsulfat pro Tag. Nach 2 und 6 Monaten (Follow-Up) wurden die Beschwerden anhand einer VAS-Skala, dem Lequesne Index und der zusätzlichen NSAR-Gabe beurteilt. In beiden Gruppen besserten sich die Beschwerden mit einem Trend zur Überlegenheit von MSM plus BA (Notarnicola et al., 2016). In einer früheren Studie der Autoren war die Kombination (5 g MSM plus 7,2 mg BA) gemessen am Lequesne Index und einer VAS-Skala einer Plazebobehandlung nicht überlegen. Aber die Patienten unter der Kombination benötigten weniger Rescuemedikation (Notarnicola et al., 2011).

5.1.4. MSM-Kombination mit Chondroitinsulfat, Glucosaminhydrochlorid und Natriumhyaluronat:

100 Patienten mit Gonarthrose (Kellgren-Lawrence Grad 2–3) und Schmerzen > 40 (VAS 0–100 mm) erhielten täglich über 30 Tage entweder 2 Tabletten mit 300 mg MSM, 400 mg Chondroitinsulfat, 500 mg Glucosaminhydrochlorid und 10 mg Natriumhyaluronat (berechnet auf Hyaluronsäure) oder 2 x 300 mg MSM und danach die halbe Dosis über weitere 2 Monate. Die Wirksamkeit wurde an den Messparametern WOMAC, Aufsteh- und Geh-Teste, Wirksamkeitsbeurteilung durch Arzt und Patient und der Lebensqualität (EQ-5D) dokumentiert. Unter beiden Behandlungen besserten sich die Beschwerden der Patienten, aber unter der Kombination trat die Wirksamkeit schneller ein. Die Kombination scheint daher der alleinigen Gabe von MSM überlegen zu sein (Alekseeva et al., 2015).

5.1.5. MSM-Kombination mit Glucosamin, Chondroitinsulfat, Guava-Blattextrakt und Vitamin D:

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 32 Patienten mit symptomatischer Kniearthrose über 16 Wochen entweder 7 Tabletten eines Kombinationspräparats mit insgesamt 1200 mg Glucosaminhydrochlorid, 200 mg Haiknorpel (etwa 60 mg Chondroitinsulfat), 300 mg MSM, 105 mg Guaven-Blattextrakt, 5,6 µg Vitamin D und 7,35 mg Vitamin B1 (insgesamt 2300 mg/Tablette) oder 7 Tabletten Plazebo. Vor Beginn und nach 4, 8, 12 und 16 Wochen wurden die Beschwerden anhand eines krankheitsspezifischen Fragebogens und die Schmerzen (VAS 0-100) dokumentiert. Ausserdem wurden Biomarker des Knorpelabbaus und der synovialen Entzündung bestimmt. Im Verlauf besserten sich die Beschwerden unter dem Kombinationspräparat mehr als unter Plazebo. Die Biomarker nahmen nur unter der Kombination um 10% (Kollagen Typ II-Metabolit C2C) und 25% (Hyaluronan) ab (Nakasone et al., 2011).

5.1.6. MSM-Kombination mit Glucosamin, Chondroitinsulfat, Boswellia- und Weidenrindenextrakt:

Übergewichtige Frauen mit Kniearthrose (N=30) erhielten im Rahmen eines 14 Wochen dauernden Abnehmprogramms mit standardisierter Ernährung und Bewegung entweder 6 Tabletten eines Kombinationspräparates mit insgesamt 1500 mg Glucosaminhydrochlorid, 1200 mg Chondroitinsulfat, 120 mg Niacin, 120 mg Natrium, 45 mg Zink, 900 mg MSM, 300 mg Boswellia-Extrakt, 180 mg Weidenrindenextrakt und 15 mg Rutin oder 6 Tabletten Plazebo. In beiden Gruppen kam es zur Gewichtsabnahme. Es fand sich kein Unterschied in der Besserung der Zielkriterien Knieschmerzen, Steifigkeit der Gelenke, muskuläre Ausdauer, Insulinresistenz, Leptinkonzentrationen im Serum, körperlicher Funktion, Vitalität, sozialer Funktion etc, obwohl bei den Knieschmerzen ein deutlicher Wirksamkeitstrend unter Einnahme des Kombinationspräparates bestand (Magrans-Courtney et al., 2011).

5.1.7. MSM-Kombination mit Sternumkollagen, Cetylmyristoleat, Lipase, Vitamin C und Bromelain:

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 100 Patienten mit Arthrose über 12 Wochen entweder 1 Kapsel der Kombination aus MSM, Sternumkollagen, Cetylmyristoleat, Lipase, Vitamin C und Bromelain (Dosen nicht angegeben) oder ein Plazebo. 89 Patienten beendeten die Studie. Bei den Patienten der Verum-Gruppe waren die Kniebeschwerden signifikant mehr gebessert als unter der Plazebobehandlung. Damit einher ging eine signifikante Besserung der Lebensqualität (Xie et al., 2008).

5.1.8. bei Rückenschmerzen

In einer offenen randomisierten Studie erhielten 36 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (>3 auf einer visuellen Analogskala 0–10) über 12 Wochen entweder nur eine konventionelle Therapie mit physikalischer Therapie (Massagen, Stretching, Wärmeapplikation) und Analgetika / NSAR oder zusätzlich zur konventionellen Therapie 2 Sachets mit einer Kombination aus 1000 mg MSM, 750 mg Glucosaminsulfat, 100 mg Johannisbeerextrakt (*Ribes nigrum*) und 50 mg Silicium. Schon nach 4 Wochen Behandlung waren bei der Per Protocol-Auswertung in der Gruppe mit dem Kombinationspräparat die Rückenschmerzen mehr gebessert als in der Kontrollgruppe und auch die Funktionseinschränkung gemessen am Oswestry Disability-Fragebogen. Am empfindlicheren Instrument, dem Roland-Morris Disability-Fragebogen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tant et al., 2005).

5.1.9. bei Tendopathie der Achillessehne

In einer prospektiven randomisierten Studie erhielten 64 Patienten mit einer Tendopathie der Achillessehne zusätzlich zu 3 Behandlungen mit extrakorporaler Schockwellentherapie über 60 Tage entweder 2 Sachets mit je 550 mg MSM, 500 mg Arginin-L-alpha-Ketoglutarat, 300 mg hydrolysiertes Kollagen Typ I, 125 mg Vinitrox, 50 mg Bromelain und 60 mg Vitamin C oder mit Plazebo. Während sich nach 2 Monaten die Schmerz-Scores zwischen der Verum- und der Plazebogruppe noch nicht unterschieden, waren die Schmerzen nach 6 Monaten Follow-up in der Verum-Gruppe signifikant geringer. Krankheitsspezifische Messparameter (Ankle-Hindfoot Scores und Roles und Maudsley Scores) und die Patienten-Zufriedenheit haben sich in der Verum-Gruppe nach 2 und 6 Monaten signifikant verbessert. Das Ergebnis weist auf einen Wirksamkeitstrend für das Kombinationspräparat hin (Notarnicola et al., 2012).

5.1.10. nach Schulter-OP

Bei 90 Patienten mit arthroskopisch-chirurgischer Versorgung der Rotatorenmanschette, die über 3 Monate mit einem Kombinationspräparat aus 1000 mg MSM, 1000 mg Arginin-L-alpha-Ketoglutarat, 600 mg hydrolysiertem Kollagen Typ I, 50 mg Vinitrox, 100 mg Bromelain und 1250 mg Vitamin C behandelt wurden, waren postoperativ die Schmerzen signifikant geringer und der Heilungsverlauf besser verglichen zur Gruppe ohne Behandlung. Die Schulterfunktion wurde durch das Kombinationspräparat nicht beeinflusst (Gumina et al., 2012).

5.2. bei Autoimmunerkrankungen

5.2.1. Tierversuch

Bei genveränderten Mäusen mit Autoimmunkrankheit (MRL/lpr, C3H/lpr) und männlichen BXSB Mäusen verlängerte die Zufuhr von 6–8 g/kg MSM pro Tag die Lebenszeit der Mäuse von 5½ Monaten auf über 10 Monate (Morton und Siegel, 1986). Dieser Versuch weist auf die Plausibilität der MSM-Behandlung bei Autoimmunerkrankungen hin.

5.2.2. MSM-Monotherapie bei allergischer Rhinitis

In einer offenen Studie erhielten 55 Patienten mit Heuschnupfen über 30 Tage 2600 mg MSM pro Tag. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mit einem krankheitsspezifischen Fragebogen (dem Seasonal Allergy Symptom Questionnaire) und an Blutparametern der Entzündungs- und Immunreaktion (C-reaktives Protein, IgE und Plasma-Histamin) erfasst. 50 Patienten kamen in die Auswertung (Protokoll-Analyse). Unter der MSM-Behandlung hatten sich die Beschwerden und die Blutwerte gebessert, doch sollte dieses Ergebnis bei einem grösseren Patientenkollektiv überprüft werden (Barrager et al., 2002, 2003, Gaby, 2002).

5.3. Schwefelzufuhr bei Patienten mit AIDS

Bei HIV-positiven Patienten ist oftmals die Sulfat-Ausscheidung erhöht. Durch Zufuhr von Schwefel kann die Virusvermehrung und die Schädigung des Immunsystems gehemmt werden (Parcell, 2002). Hierzu liegt eine Studie vor, bei der 40 HIV-positive Patienten unter antiretroviraler Therapie zusätzlich 600 mg N-Acetylcystein pro Tag erhalten hatten. Der Schwefelzusatz erhöhte die Aktivität der natürlichen T-Killerzellen sowie der CD4-Zellen und erhöhte das Albumin und Glutamin im Serum (Breitkreutz et al., 2000).

5.4. bei entzündlichen Haut-Erkrankungen

5.4.1. Tierversuch

Nach lokaler Gabe von 500–1250 µg MSM pro Ohr nahm eine experimentell erzeugte entzündliche Ohrschwellung signifikant ab (Kim et al., 2009). Die topische Wirkung von MSM über die Haut scheint deshalb plausibel.

5.4.2. MSM-Kombination bei Rosacea

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 46 Patienten mit Rosacea (Stadium I-III), einer chronisch entzündlichen Hauterkrankung, über 1 Monat zur lokalen Behandlung entweder eine Creme mit Silymarin und MSM oder mit Plazebo. Vor der Behandlung und nach 10 und 20 Tagen wurden der Juckreiz, der stechende Schmerz, das Erythem und die Papeln klinisch und instrumentell beurteilt. Unter der Verum-Creme kam es zu einer signifikanten Besserung der Hautröte, der Papeln, des Juckreizes, des Hautturgors und der Hautfarbe, vor allem im Stadium I (Berardesca et al., 2008).

5.5. bei Hämorrhoiden

In einer randomisierten Doppelblindstudie erhielten 36 Patienten mit Hämorrhoiden (Grad 1–3) zum lokalen Auftragen entweder ein Gel aus MSM, Hyaluronsäure und Teebaumöl oder ein Gel mit Plazebo. Vor und nach 14-tägigen Behandlung wurden die Schmerzen im Afterbereich, Blutungen bei Inspektion Pruritus und der Grad der Entzündung dokumentiert. Unter dem Verum-Gel kam es zu einer signifikanten Besserung der Beschwerden. Das Gel wurde gut vertragen (Joksimovic et al., 2012).

5.6. bei interstitieller Zystitis

Die Instillation von MSM in die Blase bei Patienten mit interstitieller Zystitis wurde besser vertragen als die intravesikuläre Verabreichung von DMSO (NN, 2003). Doch sollte die Wirksamkeit bei interstitieller Zystitis in kontrollierten Studien bestätigt werden.

5.7. weitere tierexperimentelle Untersuchungen

5.7.1. bei experimentell erzeugten Krebskrankheiten

Zusammen mit dem Tyrosinkinasehemmer AG490 hemmte MSM das Wachstum von Blasenkrebs bei Mäusen (Joung et al., 2014). Ebenfalls bei Mäusen hemmte die gleichzeitige Gabe von Tamoxifen (subkutan) und MSM (intra-gastrisch) das Wachstum östrogen-positiver Brustkrebstransplantate und die Metastasierung. Auf molekularer Ebene waren die Januskinase 2, STAT5b, der «insulin-like growth factor-1R β » und ihre phosphorylierten Formen am Wirkungsmechanismus beteiligt (SP et al. 2015). Brustkrebsimplantate bei Balb/c nackten Mäusen ohne Thymusdrüse exprimierten unter 30tägiger MSM-Behandlung weniger STAT3, STAT5b, IGF-1R und VEGF. Der Versuch bestätigt die krebsprogressions- und metastasenhemmende Wirkung von MSM (Lim et al., 2012). Im Modell der H-ras (12V) genetisch veränderten Mäuse wurde das Leberkrebswachstum, gemessen an Grösse und Zellzahl, gehemmt (Kim et al., 2014).

5.7.2. bei Stoffwechselstörungen

Untersucht wurden Mäuse unter hyperkalorischem Futter. Nach Gabe von MSM nahm der Blutzuckeranstieg ab. Bei genetisch veränderten Mäusen mit Übergewicht und Diabetes stieg die Empfindlichkeit auf Insulin an, so dass die Insulin-Serumkonzentration abnahm. Dies ging mit einer Abnahme der Leber-Triglyzeride und des Cholesterins einher. Auf molekularer Ebene nahm die Expression der Marker der Lipogenese und der Entzündung ab. Im Knochenmark und im peripheren Blut kam es zu einem Anstieg der B-Lymphozyten und zu einer Abnahme der Myeloidzellen. Die durch die Überernährung induzierten Veränderungen der Femur-Mikroarchitektur wurde durch MSM wieder repariert. Sowohl der eingeschränkte Glukose- wie der Fettstoffwechsel besserten sich durch MSM. Dies weist auf einen möglichen Einsatz beim Wohlstands-Syndrom (Übergewicht mit Stoffwechselstörungen wie Typ 2-Diabetes und Fettleber) hin (Sousa-Lima et al. 2016).

Schwefelverbindungen wie α -Liponsäure und Glutathion verhindern die Oxidation von LDL-Cholesterin, das bei der Entstehung der Arteriosklerose eine zentrale Rolle spielt. Es scheint daher plausibel, dass MSM durch seine antioxidative Wirkung vor dem Fortschreiten der Arteriosklerose schützen kann (Parcell, 2002).

5.7.3. bei Organschäden durch Schadstoffe

Durch Vorbehandlung mit MSM konnte bei Ratten eine durch Acetaminophen (Bohlooli et al., 2013) oder Tetrachlorkohlenstoff (Kamel und El Morsy, 2013) ausgelöste Leberschädigungen gebessert werden. Auch eine durch Paraquat (ein Herbizid) ausgelöste Lungen- und Leberschädigung bei Mäusen wurde durch MSM gebessert, gemessen an laborchemischen und histologischen Parametern (Amirshahrokhi und Bohlooli, 2013).

Bei Ratten mit experimentell induzierter pulmonaler Hypertonie senkte eine 38tägige Behandlung mit MSM dosisabhängig den oxidativen Stress, gemessen am reduzierten Glutathion (siehe Abb. 3). Die hämodynamischen kardiopulmonalen Parameter besserten sich unter der MSM-Gabe. So nahm der rechtsventrikuläre systolische Druck ab und der mittlere arterielle Druck stieg wieder an (Mohammadi et al., 2012).

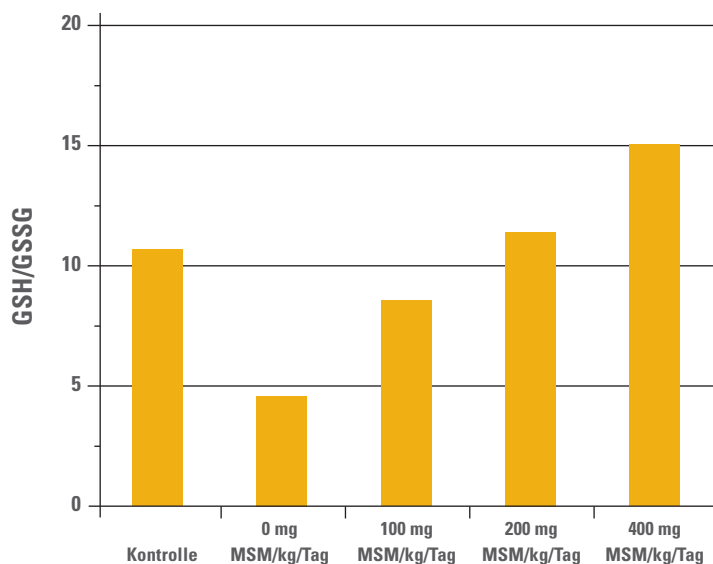


Abb. 3

Dosisabhängige Wirkung von MSM auf das Verhältnis reduziertes zu oxidiertem Glutathion (GSH/GSSG) bei Ratten mit durch Monocrotalin induzierter pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach Mohammadi et al., 2012).

5.7.4. bei entzündlicher Darmerkrankung

Bei Ratten mit durch Essigsäure induzierter Colitis besserte MSM die Darmschädigung makroskopisch und mikroskopisch. Dies ging mit reduzierten Konzentrationen an Malondialdehyd, Myeloperoxidase und IL-1 β in der Darmschleimhaut einher sowie einem Anstieg an Glutathion und Katalase (Amirshahrokhi et al., 2011). Dies weist auf einen möglichen Einsatz von MSM bei entzündlichen Darmerkrankungen hin. Allerdings muss dies in klinischen Studien geprüft werden, da es einen Hinweis gibt, dass Patienten mit Colitis ulcerosa die Zufuhr von Schwefel nicht gut vertragen (Roediger, 1998).

6. Dosierung

Empirisch wurden meist bis zu 6 g MSM pro Tag eingesetzt, im Einzelfall aber bis 18 g MSM pro Tag verabreicht (NN 2003).

7. Toxikologische Untersuchungen

Es gibt keinen Hinweis auf eine toxische Wirkung von MSM. Die letale Dosis von DMSO beträgt bei Mäusen 20 mg/kg. Diese Dosis kann auf den DMSO-Metaboliten MSM übertragen werden (Parcell, 2002). In Dosen von 50–1000 mg/kg/Tag traten bei Feten keine strukturellen Veränderungen auf. Der No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) für die Reproduktions-Toxizität wurde auf 1000 mg/kg/Tag festgesetzt (Magnuson et al., 2007).

Einzelgaben von 2 g/kg MSM (bis 7 mal höher dosiert als beim Menschen) wurden von Ratten sehr gut und ohne Nebenwirkungen vertragen und ebenso die subakute chronische Dosis von 1,5 g/kg MSM über 90 Tage (Horváth et al., 2002). Auch in den Tierexperimenten zur krebshemmenden Wirkung (Colon-, Brustkrebs) wurden bei den Ratten weder ein Gewichtsverlust noch Toxizitätszeichen beobachtet (O'Dwyer et al., 1988).

8. Unerwünschte Wirkungen

In den Studien traten nur gelegentlich Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und/oder die Haut auf. Die Entstehung eines Glaukoms ist eine bekannte Nebenwirkung schwefelhaltiger Substanzen (Hwang et al., 2015), aber selten. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa besserte eine schwefelarme Ernährung den klinischen Befund (Roediger, 1998). Die Verträglichkeit von MSM bei Darmentzündungen muss daher geprüft werden.

9. Kontraindikationen

Bei Patienten mit einem Mangel an Molybdän (wird zur Verstoffwechslung von Sulfid von dem Enzym Sulfid-Oxydase gebraucht) oder einem angeborenen Mangel der Sulfid-Oxydase (erkennbar am hohen Sulfid/Sulfat-Verhältnis im Harn) ist MSM kontraindiziert. Sulfid wirkt toxisch auf das Nervensystem, weshalb der Abbau durch eine normale Enzymfunktion garantiert sein muss.

Ein Molybdänmangel tritt auf in Gebieten mit molybdänarmen Böden oder bei Patienten unter parenteraler Ernährung. Bei Zufuhr von MSM oder anderer schwefelhaltiger Nahrungsergänzungen muss auf eine ausreichende Molybdänzufuhr geachtet werden.

Bei topischer Gabe von MSM zur Behandlung der venösen Insuffizienz verstärkte MSM die EDTA-Wirkung. Allein verabreicht, kam es jedoch zu einer Zunahme der Beinschwellung (Tripathi et al., 2011).

10. Literatur

- Ahn H, Kim J, Lee MJ, Kim YJ, Cho YW, Lee GS. Methylsulfonylmethane inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Cytokine* 2015;71:223-31.
- Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, Anikin SG, Korotkova TA, Pryanikh SE. Use of ARTRA MSM FORTE in patients with knee osteoarthritis: Results of a randomized open-label comparative study of the efficacy and tolerability of the drug. *Ter Arkh* 2015;87:49-54.
- Amirshahrokhi K, Bohloli S, Chinifroush MM. The effect of methylsulfonylmethane on the experimental colitis in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;253:197-202.
- Amirshahrokhi K, Bohloli S. Effect of methylsulfonylmethane on paraquat-induced acute lung and liver injury in mice. *Inflammation* 2013;36:1111-21.
- Arafa NM, Hamuda HM, Melek ST, Darwish SK. The effectiveness of *Echinacea* extract or composite glucosamine, chondroitin and methyl sulfonyl methane supplements on acute and chronic rheumatoid arthritis rat model. *Toxicol Ind Health* 2013;29:187-201.
- Barrager E, Veltmann JR Jr, Schauss AG, Schiller RN. A multicentered, open-label trial on the safety and efficacy of methylsulfonylmethane in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Altern Complement Med* 2002;8:167-73.
- Barrager E, Schauss AG. Methylsulfonylmethane as a treatment for seasonal allergic rhinitis: additional data on pollen counts and symptom questionnaire. *J Altern Complement Med* 2003;9:15-6.
- Bohlooli S, Mohammadi S, Amirshahrokhi K, Mirzanejad-Asl H, Yosefi M, Mohammadi-Nei A, Chinifroush MM. Effect of methylsulfonylmethane pPretreatment on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:896-900.
- Caron JM, Bannon M, Rosshirt L, O'Donovan L. Methyl sulfone manifests anticancer activity in a metastatic murine breast cancer cell line and in human breast cancer tissue--part I: murine 4T1 (66cl-4) cell line. *Chemotherapy* 2013a;59:14-23.
- Caron JM, Monteagudo L, Sanders M, Bannon M, Deckers PJ. Methyl sulfone manifests anticancer activity in a metastatic murine breast cancer cell line and in human breast cancer tissue--part 2: human breast cancer tissue. *Chemotherapy* 2013b;59:24-34.
- Chao TC. Adverse drug reactions--tales of a forensic pathologist. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22:86-9.
- Ezaki J, Hashimoto M, Hosokawa Y, Ishimi Y. Assessment of safety and efficacy of methylsulfonylmethane on bone and knee joints in osteoarthritis animal model. *J Bone Miner Metab* 2013;31:16-25.
- Gaby AR. Methylsulfonylmethane as a treatment for seasonal allergic rhinitis: more data needed on pollen counts and questionnaire. *J Altern Complement Med* 2002;8:229.
- Berardesca E, Cameli N, Cavallotti C, Levy JL, Piérard GE, de Paoli Ambrosi G. Combined effects of silymarin and methylsulfonylmethane in the management of rosacea: clinical and instrumental evaluation. *J Cosmet Dermatol* 2008;7:8-14.
- Breitkreutz R, Pittack N, Nebe CT, Schuster D, Brust J, Beichert M, Hack V, Daniel V, Edler L, Dröge W. Improvement of immune functions in HIV infection by sulfur supplementation: two randomized trials. *J Mol Med (Berl)* 2000;78:55-62.
- Cecil KM, Lin A, Ross BD, Egelhoff JC. Methylsulfonylmethane observed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in a 5-year-old child with developmental disorder: effects of dietary supplementation. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:818-20.
- Debbi EM, Agar G, Fichman G, Ziv YB, Kardosh R, Halperin N, Elbaz A, Beer Y, Debi R. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med* 2011;11:50.
- Dillemans M, Appelboom T, Van Nederveelde L. Yeast as a model system for identification of metabolic targets of a 'glucosamine complex' used as a therapeutic agent of osteoarthritis. *Biomed Pharmacother* 2008;62:645-50.
- Gumina S, Passaretti D, Gurzi MD, Candela V. Arginine L-alpha-ketoglutarate, methylsulfonylmethane, hydrolyzed type I collagen and bromelain in rotator cuff tear repair: a prospective randomized study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1767-74.
- Higler MH, Brommer H, L'Ami JJ, de Grauw JC, Nielsen M, van Weeren PR, Laverty S, Barneveld A, Back W. The effects of three-month oral supplementation with a nutraceutical and exercise on the locomotor pattern of aged horses. *Equine Vet J* 2014;46:611-7.
- Horváth K, Noker PE, Somfai-Relle S, Glávits R, Financsek I, Schauss AG. Toxicity of methylsulfonylmethane in rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1459-62.
- Hwang JC, Khine KT, Lee JC, Boyer DS, Francis BA. Methyl-sulfonyl-methane (MSM)-induced acute angle closure. *J Glaucoma* 2015;24:e28-30.
- Jafari N, Bohlooli S, Mohammadi S, Mazani M. Cytotoxicity of methylsulfonylmethane on gastrointestinal (AGS, HepG2, and KEYSE-30) cancer cell lines. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:420-5.
- Joung YH, Na YM, Yoo YB, Darvin P, Sp N, Kang DY, Kim SY, Kim HS, Choi YH, Lee HK, Park KD, Cho BW, Kim HS, Park JH, Yang YM. Combination of AG490, a Jak2 inhibitor, and methylsulfonylmethane synergistically suppresses bladder tumor growth via the Jak2/STAT3 pathway. *Int J Oncol* 2014;44:883-95.
- Joksimovic N, Spasovski G, Joksimovic V, Andreevski V, Zuccari C, Omini CF. Efficacy and tolerability of hyaluronic acid, tea tree oil and methylsulfonyl-methane in a new gel medical device for treatment of haemorrhoids in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Updates Surg* 2012;64:195-201.
- Joung YH, Lim EJ, Darvin P, Chung SC, Jang JW, Do Park K, Lee HK, Kim HS, Park T, Yang YM. MSM enhances GH signaling via the Jak2/STAT5b pathway in osteoblast-like cells and osteoblast differentiation through the activation of STAT5b in MSCs. *PLoS One* 2012;7:e47477.
- Kalman DS, Feldman S, Scheinberg AR, Krieger DR, Bloomer RJ. Influence of methylsulfonylmethane on markers of exercise recovery and performance in healthy men: a pilot study. *J Int Soc Sports Nutr* 2012;9:46.
- Kamel R, El Morsy EM. Hepatoprotective effect of methylsulfonylmethane against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Arch Pharm Res* 2013;36:1140-8.
- Kang DY, Darvin P, Yoo YB, Joung YH, Sp N, Byun HJ, Yang YM. Methylsulfonylmethane inhibits HER2 expression through STAT5b in breast cancer cells. *Int J Oncol* 2016;48:836-42.
- Karabay AZ, Aktan F, Sunguroglu A, Buyukbingol Z. Methylsulfonylmethane modulates apoptosis of LPS/IFN- γ -activated RAW 264.7 macrophage-like cells by targeting p53, Bax, Bcl-2, cytochrome c and PARP proteins. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2014;36:379-89.
- Karabay AZ, Koc A, Ozkan T, Hekmatshoar Y, Sunguroglu A, Aktan F, Buyukbingol Z. Methylsulfonylmethane induces p53 Independent Apoptosis in HCT-116 Colon Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2016 15;17 :in press.
- Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:286-94.
- Kim JH, Shin HJ, Ha HL, Park YH, Kwon TH, Jung MR, Moon HB, Cho ES, Son HY, Yu DY. Methylsulfonylmethane suppresses hepatic tumor development through activation of apoptosis. *World J Hepatol* 2014;6:98-106.
- Kim SH, Smith AJ, Tan J, Shytle RD, Giunta B. MSM ameliorates HIV-1 Tat induced neuronal oxidative stress via rebalance of the glutathione cycle. *Am J Transl Res* 2015;7:328-38.
- Kim YH, Kim DH, Lim H, Baek DY, Shin HK, Kim JK. The anti-inflammatory effects of methylsulfonylmethane on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages. *Biol Pharm Bull* 2009;32:651-6.
- Kim DN, Joung YH, Darvin P, Kang DY, Sp N, Byun HJ, Cho KH, Park KD, Lee HK, Yang YM. Methylsulfonylmethane enhances BMP 2 induced osteoblast differentiation in mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep* 2016;14:460-6.
- Lim EJ, Hong DY, Park JH, Joung YH, Darvin P, Kim SY, Na YM, Hwang TS, Ye SK, Moon ES, Cho BW, Do Park K, Lee HK, Park T, Yang YM. Methylsulfonylmethane suppresses breast cancer growth by down-regulating STAT3 and STAT5b pathways. *PLoS One* 2012;7:e33361.
- Lin A, Nguy CH, Shic F, Ross BD. Accumulation of methylsulfonylmethane in the human brain: identification by multinuclear magnetic resonance spectroscopy. *Toxicol Lett* 2001;123:169-77.
- Magnuson BA, Appleton J, Ryan B, Matulka RA. Oral developmental toxicity study of methylsulfonylmethane in rats. *Food Chem Toxicol* 2007;45:977-84.
- Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, Ferreira M, Greenwood L, Campbell B, Kerksick CM, Nassar E, Li R, Iosia M, Cooke M, Dugan K, Willoughby D, Soliah L, Kreider RB. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Int Soc Sports Nutr* 2011;8:8.
- McCabe D, O'Dwyer P, Sickle-Santanello B, Woltering E, Abou-Issa H, James A. Polar solvents in the chemoprevention of dimethylbenzanthracene-induced rat mammary cancer. *Arch Surg* 1986;121:1455-9.
- Mohammadi S, Najafi M, Hamzeiy H, Maleki-Dizaji N, Pezeshkian M, Sadeghi-Bazargani H, Darabi M, Mostafalou S, Bohlooli S, Garjani A. Protective effects of methylsulfonylmethane on hemodynamics and oxidative stress in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. *Adv Pharmacol Sci* 2012;2012:507278.
- Morton JI, Siegel BV. Effects of oral dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on murine autoimmune lymphoproliferative disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986;183:227-30.
- Nakasono Y, Watabe K, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamamoto T, Yamaguchi H. Effect of a glucosamine-based combination supplement containing chondroitin sulfate and antioxidant micronutrients in subjects with symptomatic knee osteoarthritis: A pilot study. *Exp Ther Med* 2011;2:893-899.
- Nakhostin-Roohi B, Niknam Z, Vaezi N, Mohammadi S, Bohlooli S. Effect of single dose administration of methylsulfonylmethane on oxidative stress following acute exhaustive exercise. *Iran J Pharm Res* 2013;12:845-53.
- Nakhostin-Roohi B1, Barmaki S, Khoshkharesh F, Bohlooli S. Effect of chronic supplementation with methylsulfonylmethane on oxidative stress following acute exercise in untrained healthy men. *J Pharm Pharmacol* 2011;63:1290-4.
- Barmaki S, Bohlooli S, Khoshkharesh F, Nakhostin-Roohi B. Effect of methylsulfonylmethane supplementation on exercise - Induced muscle damage and total antioxidant capacity. *J Sports Med Phys Fitness* 2012;52:170-4. Doppelpublikation.

NN. Methylsulfonylmethane (MSM). Monograph. *Altern Med Rev* 2003;8:438-41.

Notarnicola A, Tafuri S, Fusaro L, Moretti L, Pesce V, Moretti B. The «MESACA» study: methylsulfonylmethane and boswellic acids in the treatment of gonarthrosis. *Adv Ther* 2011;28:894-906.

Notarnicola A, Pesce V, Vicenti G, Tafuri S, Forcignanò M, Moretti B. SWAAT study: extracorporeal shock wave therapy and arginine supplementation and other nutraceuticals for insertional Achilles tendinopathy. *Adv Ther* 2012;29:799-814.

Notarnicola A, Maccagnano G, Moretti L, Pesce V, Tafuri S, Fiore A, Moretti B. Methylsulfonylmethane and boswellic acids versus glucosamine sulfate in the treatment of knee arthritis: Randomized trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29:140-6.

O'Dwyer PJ, McCabe DP, Sickle-Santanello BJ, Woltering EA, Clausen K, Martin EW Jr. Use of polar solvents in chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Cancer* 1988;62:944-8.

Richmond VL. Incorporation of methylsulfonylmethane sulfur into guinea pig serum proteins. *Life Sci* 1986;39:263-8.

Rizzo R, Grandolfo M, Godeas C, Jones KW, Vittur F. Calcium, sulfur, and zinc distribution in normal and arthritic articular equine cartilage: a synchrotron radiation-induced X-ray emission (SRIXE) study. *J Exp Zool* 1995;273:82-6.

Roediger WE. Decreased sulphur aminoacid intake in ulcerative colitis. *Lancet* 1998;351(9115):1555.

Rogovin JL. Accumulation of methylsulfonylmethane in the human brain: identification by multinuclear magnetic resonance spectroscopy. *Toxicol Lett* 2002;129:263.

Sousa-Lima I, Park SY, Chung M, Jung HJ, Kang MC, Gaspar JM, Seo JA, Macedo MP, Park KS, Mantzoros C, Lee SH, Kim YB. Methylsulfonylmethane (MSM), an organosulfur compound, is effective against obesity-induced metabolic disorders in mice. *Metabolism* 2016;65:1508-21.

SP N, Darvin P, Yoo YB, Joung YH, Kang DY, Kim DN, Hwang TS, Kim SY, Kim WS, Lee HK, Cho BW, Kim HS, Park KD, Park JH, Chang SH, Yang YM. The combination of methylsulfonylmethane and tamoxifen inhibits the Jak2/STAT5b pathway and synergistically inhibits tumor growth and metastasis in ER-positive breast cancer xenografts. *BMC Cancer* 2015;15:474.

Tant L, Gillard B, Appelboom T. Open-label, randomized, controlled pilot study of the effects of a glucosamine complex on low back pain. *Curr Ther Res Clin Exp* 2005;66:511-21.

Tripathi R, Gupta S, Rai S, Mittal PC. Effect of topical application of methylsulfonylmethane (MSM), EDTA on pitting edema and oxidative stress in a double blind, placebo-controlled study. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2011;57:62-9.

Ucuncu Y, Celik N, Ozturk C, Turkoglu M, Cetin N, Kockara N, Sener E, Dundar C, Arslan A, Dogan H, Kurt N, Suleyman H. Chondroprotective effects of a new glucosamine combination in rats: Gene expression, biochemical and histopathological evaluation. *Life Sci* 2015;130:31-7.

Usha PR, Naidu MU. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Investig* 2004;24:353-63.

Van der Merwe M, Bloomer RJ. The influence of methylsulfonylmethane on inflammation-associated cytokine release before and following strenuous exercise. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)* 2016;2016:7498359.

Willemsen MA, Engelke UF, van der Graaf M, Wevers RA. Methylsulfonylmethane (MSM) ingestion causes a significant resonance in proton magnetic resonance spectra of brain and cerebrospinal fluid. *Neuropediatrics* 2006;37:312-4.

Xie Q, Shi R, Xu G, Cheng L, Shao L, Rao J. Effects of AR7 Joint Complex on arthralgia for patients with osteoarthritis: results of a three-month study in Shanghai, China. *Nutr J* 2008;7:31.

Zhang M, Wong IG, Gin JB, Ansari NH. Assessment of methylsulfonylmethane as a permeability enhancer for regional EDTA chelation therapy. *Drug Deliv* 2009;16:243-8.

